



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Elaborato finale

**La riabilitazione visiva dell'emianopsia: dal training
psicofisico alla stimolazione elettrica**

*Visual rehabilitation of hemianopia: from a psychophysical
training to electrical stimulation*

Relatore
Prof. Battaglini Luca

Laureanda: Zagarese Federica
Matricola: 2020007

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

PREFAZIONE	5
CAPITOLO 1: L'EMIANOPSIA E LA PLASTICITÀ CEREBRALE	9
CAPITOLO 2: L'APPENDIMENTO PERCETTIVO	13
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI NRT	17
3.1 <i>Campione di studio</i>	17
3.2 <i>Intervalli di misurazione</i>	17
3.3 <i>Strumenti utilizzati</i>	17
3.4 <i>Training psicofisico (NRT)</i>	19
3.5 <i>Analisi dei dati</i>	20
CAPITOLO 4: RISULTATI	23
4.1 <i>Allargamento del campo visivo vedente</i>	23
4.1.1 Humphreys	23
4.1.2 Humphrey bias	25
4.1.3 Acuità visiva	26
4.2 <i>Test nel campo visivo cieco</i>	27
4.2.1 Effetti del training NRT nella porzione cieca	27
4.2.2 Gabor Blindsight	28
4.2.3 Test di riconoscimento di forme (silhouette)	29
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE NRT	31
CAPITOLO 6: LA STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCRANICA (tES) ...	33
6.1 <i>Introduzione</i>	33
6.2 <i>Case reports</i>	35
6.2.1 Il caso di C.B.	35
6.2.2 Il caso di M.L.	36
CAPITOLO 7: MATERIALI E METODI tDCS	37
7.1 <i>Campione di studio</i>	37
7.2 <i>Strumenti utilizzati</i>	37
7.3 <i>Protocollo di riabilitazione combinato (NRT e tDCS)</i>	38
CAPITOLO 8: RISULTATI QUALITATIVI	41
8.1 <i>Risultati del caso di C.B.</i>	41
8.2 <i>Risultati del caso di M.L.</i>	43
CAPITOLO 9: DISCUSSIONE tDCS	47
CAPITOLO 10: DISCUSSIONE FINALE	49
BIBLIOGRAFIA	51

PREFAZIONE

La corteccia visiva primaria (V1) è la prima area cerebrale a ricevere le informazioni provenienti dalla retina mediante il talamo. Una lesione causata da ictus, trauma cranico, tumore, infezione o intervento chirurgico a quest'area porta comunemente alla perdita della vista di metà campo visivo in entrambi gli occhi, quindi ad emianopsia (Pollock, Hazelton, Rowe, Jonuscheit, Kernohan, et al., 2019; Saionz, Tadin, Melnick & Huxlin, 2020). È possibile identificare diversi tipi di emianopsia, in base alla localizzazione del danno (chiasmatico o retrochiasmatico) e alla porzione del campo visivo cieco (omonima o eteronima) (Sato et al., 2017). I pazienti presi in analisi in questo elaborato sono affetti da emianopsia omonima causata da lesioni alla corteccia occipitale.

Prende il nome di emianopsia “omonima” la patologia generata da un danno retrochiasmatico e caratterizzata dalla perdita della stessa metà del campo visivo controlesionale in entrambi gli occhi. Per esempio, se un ictus comporta una lesione al tratto ottico (o radiazione ottica o corteccia visiva primaria) di sinistra, l'esito sarà un'emianopsia omonima destra e viceversa (Pollock et al., 2019). È stato stimato che circa il 20-30% dei pazienti nei centri riabilitativi neurologici possiedono un disturbo visivo omonimo (Grunda, Marsalek & Sykorova, 2013) e numerose ricerche (Warren, 2009; de Haan, Heutink, Melis-Dankers, Brouwer & Tucha, 2015) hanno dimostrato quanto sia invalidante la patologia per le persone che ne soffrono. I pazienti perdono gran parte della loro indipendenza: oltre a non poter più condurre veicoli, faticare a leggere e avere problemi di orientamento, possono manifestare importanti difficoltà sociali ed emotive (aumentando di conseguenza il rischio di sviluppare depressione) (Goodwin, 2014; Ragland, Satariano & MacLeod, 2005; Chen, Lee, Clarke, Hayes, George et al., 2009). Per i motivi sopraelencati lo scopo dell'intervento riabilitativo è quello di migliorare la qualità della vita del paziente portandolo alla riacquisizione della sua indipendenza (Sato et al., 2017). La riabilitazione dei disturbi visivi e di quelli omonimi in particolare è stata approfondita e presa in considerazione solo nelle ultime tre decadi (Casco, Barollo, Contemori & Battaglini, 2018). I numerosi studi sulla deprivazione sensoriale hanno costruito le basi per la nostra attuale comprensione della plasticità cerebrale, in particolare gli esperimenti su animali di Huebel e Wiesel (Wiesel

& Hubel, 1965; Hubel, Wiesel, LeVay, 1977) e quelli su umani (Collignon, Dormal, Albouy, Vandewalle, Voss et al., 2013; Dilks, Serences, Rosenau, Yantis & McCloskey, 2007). Gli interventi riabilitativi per l'emianopsia si possono dividere in: trattamenti compensativi e trattamenti restitutivi o di restituzione. I primi hanno l'obiettivo di insegnare al paziente delle strategie per compensare il loro disturbo e si basano soprattutto sull'allenamento dei movimenti visivi oculari, includendo compiti di esplorazione e ricerca visiva (Pambakian, Mannan, Hodgson & Kennard, 2004). I trattamenti restitutivi invece hanno lo scopo di "restituire" al paziente una porzione del campo visivo rafforzando il blindsight oppure allargando il campo visivo vedente tramite un allenamento intensivo ed estensivo (Casco et al., 2018; Sato et al., 2017; Ajina, Jünemann, Sahraie & Bridge, 2021).

Il protocollo riabilitativo restitutivo chiamato Neuro Restoration Training (NRT) utilizzato dal Laboratorio di ricerca Neurovisus dell'Università degli studi di Padova ha le potenzialità di rafforzare il blindsight e di ridurre l'estensione del campo visivo cieco nei pazienti emianoptici (Casco et al., 2018). Il fenomeno del blindsight si riferisce alla capacità dei pazienti con disturbi neurovisivi causati da lesioni alla corteccia visiva primaria di rilevare e localizzare uno stimolo visivo presentato all'interno del campo cieco senza però esserne consapevoli. È di primaria importanza sapere che è possibile misurare questo aspetto solo durante un compito in cui il paziente viene sollecitato a dire quello che gli sembra di aver percepito (Cowey, 2009). C'è evidenza che alcuni pazienti con emianopsia omonima dopo aver eseguito il training psicofisico in questione possono diventare consapevoli degli stimoli presentati nel campo visivo cieco (Casco et al., 2018). D'altra parte, per ridurre l'estensione del campo visivo cieco, il protocollo NRT si basa sulle testimonianze secondo cui l'allenamento intensivo ripetuto per settimane o mesi dopo un primo periodo di plasticità spontanea porta ad un allargamento del campo visivo vedente (Raninen, Vanni, Hyvärinen & Näsänen, 2007; Marshall, Ferrera, Barnes, Xian Zhang, O'Brien et al., 2008; Chokron, Perez, Obadia, Gaudry, Laloum et al., 2008).

Oltre al training neurocomportamentale, ricerche sperimentali recenti hanno messo in luce i benefici sulla visione derivati dagli allenamenti con tecniche non invasive di stimolazione elettrica transcranica (tES) in pazienti con emianopsia (Plow, Obretenova,

Fregni, Pascual-Leone & Merabet, 2012; Matteo, Viganò, Cerri & Perin, 2016; Alber, Moser, Gall & Sabel, 2017; Sabel, Hamid, Borrmann, Speck & Antal, 2020). Nello specifico, nella maggior parte di questi studi vengono documentati i vantaggi ottenuti dall'associazione tra l'allenamento comportamentale e la stimolazione elettrica transcranica in pazienti con emianopsia omonima. L'obiettivo infatti delle ricerche sopracitate è quello di indagare se le tecniche di stimolazione non invasiva possono portare ad un miglioramento aggiuntivo nell'ambito della riabilitazione neurovisiva e in quale misura.

In questo elaborato è stato analizzato il percorso riabilitativo di pazienti affetti da emianopsia omonima causata da lesioni post-chiasmatiche.

Nella prima parte è stata indagata l'efficacia del trattamento NRT confrontando i risultati delle valutazioni pre (eseguita dopo più di 6 mesi dall'evento lesivo) e post training in ogni paziente.

In una seconda parte invece sono stati analizzati i vantaggi del percorso riabilitativo caratterizzato dalla combinazione tra il training psicofisico (NRT) e la stimolazione elettrica. In particolare, sono stati approfonditi qualitativamente gli esiti ottenuti dalla riabilitazione neurocomportamentale NRT abbinata alla stimolazione elettrica a corrente continua (tDCS) su due pazienti con emianopsia omonima sinistra. Sono state riportate inoltre la storia clinica e il percorso riabilitativo intrapreso dai due partecipanti per cercare di comprendere al meglio l'importanza della funzione riabilitativa utilizzata.

CAPITOLO 1: L'EMIANOPSIA E LA PLASTICITÀ CEREBRALE

Il termine emianopsia, coniato per la prima volta nel 1866 da Ferdinand Monoyer, è un disturbo neurologico caratterizzato dalla perdita di metà campo visivo di destra, sinistra, della porzione superiore o di quella inferiore in entrambi gli occhi (Sato et al., 2017).

Per riuscire a comprendere come un danno cerebrale alla corteccia visiva primaria possa portare a questo tipo di disturbo neurovisivo, bisogna conoscere l'organizzazione e l'anatomia del sistema visivo centrale.

L'informazione retinica viene trasmessa dai fotorecettori alle cellule bipolari a quelle gangliari. In risposta ad un fascio di luce le cellule gangliari generano circa un milione di potenziali d'azione che si propagano lungo il nervo ottico (costituito dagli assoni delle cellule gangliari stesse). I due nervi ottici provenienti rispettivamente dall'occhio destro e sinistro poi vanno a formare il chiasma ottico, una struttura a forma di X situata alla base del cervello (Fig.1). È a questo livello che gli assoni provenienti dall'emiretina nasale destra e sinistra si incrociano, quindi proseguono controlateralmente. Questo fenomeno prende il nome di decussazione. Poiché però le emiretine temporali non si incrociano (quindi gli assoni delle stesse proiettano ipsilateralmente) è corretto dire che a livello del chiasma ottico avviene una decussazione parziale. L'impulso nervoso poi prosegue ai tratti ottici e successivamente al nucleo genicolato laterale. Quest'ultimo comunica con la corteccia visiva primaria attraverso le radiazioni ottiche (Fig.2).

È importante sapere che le emiretine nasali terminano nell'emisfero cerebrale controlaterale, quindi che l'emicampo visivo destro viene proiettato nell'emisfero sinistro e viceversa. Inoltre, il campo visivo superiore diventa inferiore nella corteccia visiva primaria e viceversa (Bear, Connors, Paradiso, 2020).

Come accennato precedentemente, un danno situato lungo le vie visive può portare a diversi tipi di disturbi neurovisivi.

Nei casi di emianopsia:

Un danno a livello del chiasma ottico causa emianopsia eteronima bitemporale;

La resezione al tratto ottico e alle radiazioni ottiche (completa) a destra comporta emianopsia omonima sinistra e viceversa;

Una lesione a livello della corteccia visiva primaria destra determina emianopsia omonima sinistra con risparmio maculare e viceversa (Fig.3) (*Cram.com.*).

Le lesioni che coinvolgono la corteccia visiva primaria (V1) sono molto frequenti e portano a disturbi altamente invalidanti, in quanto non solo l'area coinvolta è la principale sede di comunicazione con aree visive extrastriate di ordine superiore, ma un danno alla stessa provoca anche un'interruzione al passaggio di informazioni con i diversi centri sottocorticali (Das & Huxlin, 2010). Fortunatamente il nostro cervello ha la capacità di mutare la sua architettura neurale per adattarsi a nuove esperienze e compensare gli effetti derivati da un insulto cerebrale. La funzione appena descritta viene definita "plasticità cerebrale" (Denes, 2017).

Per molti anni si è pensato che, dopo la fase plastica, ci fosse una finestra temporale oltre la quale il cervello non potesse più modificarsi, il "periodo critico". Al contrario oggi sappiamo che, anche se il cervello subisce maggiori modifiche durante la fase evolutiva, queste possono verificarsi anche in età adulta ed è per questo motivo che è più appropriato parlare di "periodo sensibile" (Valenza & Turati, 2019).

Possiamo quindi affermare che il processo di plasticità cerebrale è presente durante tutto l'arco della vita.

Questo concetto è di fondamentale importanza per comprendere i meccanismi di recupero che si innescano dopo una lesione cerebrale. Il recupero avviene in due fasi: inizialmente si verifica un recupero spontaneo e successivamente quello tardivo. Il primo si manifesta subito dopo l'evento lesivo, mentre il secondo dopo circa sei mesi, successivamente lo stadio acuto (Denes, 2017).

In letteratura è stato ampiamente dimostrato che la maggior parte dei pazienti con lesione post-chiasmatica mostra recupero spontaneo durante i 6 mesi seguenti l'evento traumatico ma non si evidenzia un ulteriore recupero se non viene svolto alcun allenamento. Gli allenamenti basati sull'apprendimento percettivo sembrano dare risultati promettenti in relazione al potenziamento della sensibilità visiva nel campo della riabilitazione visiva restitutiva (Das & Huxlin, 2010).

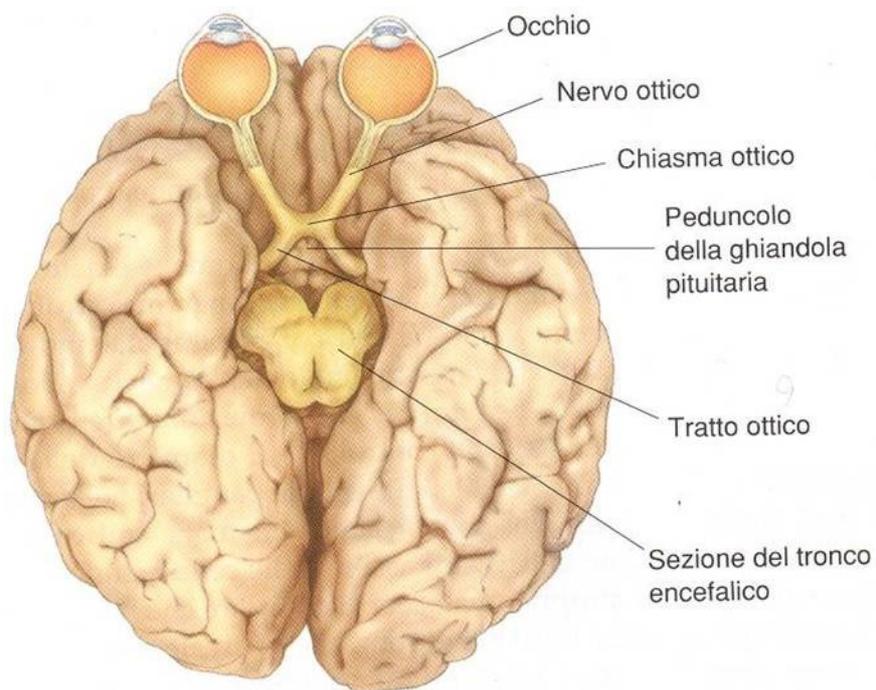


Fig.1. La localizzazione del chiasma ottico.

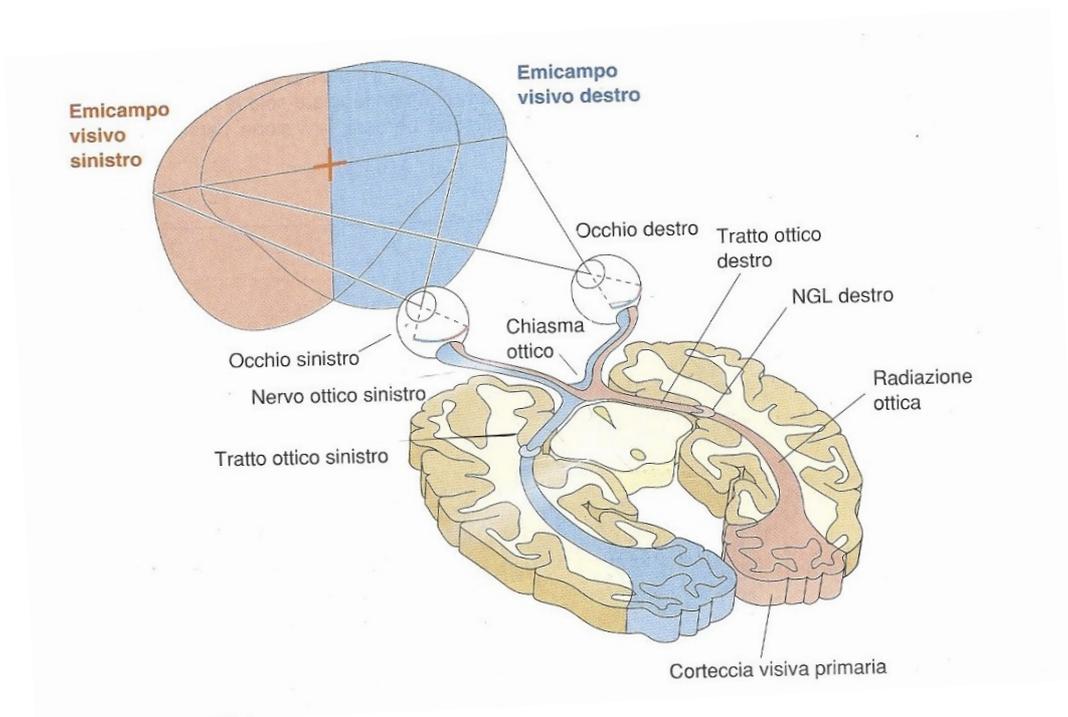


Fig.2. Le proiezioni dalla retina alla corteccia visiva primaria.

Optic Chiasm	<p>Visual Field Left Right</p>	Heteronymous bitemporal hemianopia
Right Optic Tract	<p>Visual Field Left Right</p>	Left homonymous hemianopia
Left Optic Tract	<p>Visual Field Left Right</p>	Right homonymous hemianopia
Right Optic Radiation	<p>Visual Field Left Right</p>	Left homonymous hemianopia
Left Optic radiation	<p>Visual Field Left Right</p>	Right homonymous hemianopia
Right V1 sparing macula region	<p>Visual Field Left Right</p>	Left homonymous hemianopia with macular sparing
Left V1 sparing macula region	<p>Visual Field Left Right</p>	Right homonymous hemianopia with macular sparing

Fig.3. Tipi di emianopsia conseguenti a lesioni cerebrali.

CAPITOLO 2: L'APPENDIMENTO PERCETTIVO

L'apprendimento percettivo (PL) è un processo in cui gli individui riportano una prestazione migliore dopo una pratica ripetuta di specifici compiti sensoriali, in questo caso visivi (Sagi, 2011; Deveau & Seitz, 2014; Maniglia & Seitz, 2018).

Questo fenomeno esiste grazie alla plasticità sinaptica, cioè la capacità che possiedono le sinapsi di modificarsi in seguito a cambiamenti neurali e ambientali (Denes, 2017). Sappiamo infatti che le sinapsi possono apprendere a liberare una maggior quantità di neurotrasmettitori, a produrne di più, a rilasciarli più velocemente e così via (Horton, Fahle, Mulder & Trauzettel-Klosinski, 2017). Un ulteriore assunto principale nella plasticità sinaptica è il “long term potentiation” (LTP), cioè il potenziamento a lungo termine. Quello che si verifica è un aumento del segnale tra neuroni, ottenuto dalla stimolazione sincronizzata e ripetitiva degli stessi. Inoltre, lo “sprouting assonale” rappresenta un meccanismo di plasticità strutturale molto importante. Quest'ultimo permette la formazione di nuove sinapsi attraverso la proliferazione di collaterali degli assoni. In questo caso, i neuroni perilesionali sopravvissuti all'insulto cerebrale generano dei “germogli” così da raggiungere altre popolazioni di neuroni e mantenersi attivi. In aggiunta, le “neurotrofine” sono un gruppo di proteine che comprendono il fattore di crescita nervoso (NGF) e rappresentano un fattore essenziale nel processo di sviluppo neuronale e mantenimento degli assoni. Infine, il fenomeno della “neurogenesi”, presente anche in età adulta, permette di generare alcune popolazioni di cellule cerebrali e rappresenta una delle principali evidenze di plasticità neuronale (Denes, 2017).

Possiamo quindi dedurre che, solamente dopo una pratica ripetuta, intensiva ed estensiva si possono ottenere dei cambiamenti permanenti nell'architettura e organizzazione neurale (vedi Elbert, Pantev, Wienbruch, Rockstroh & Taub, 1995; Maguire et al., 2000).

Il protocollo di riabilitazione NRT utilizzato nel seguente studio si basa sul principio dell'apprendimento percettivo e prevede una pratica intensiva (i pazienti si allenano almeno tre volte a settimana) ed estensiva (per una durata di mesi e in alcuni casi anni). I soggetti sono stati sottoposti a valutazioni caratterizzate dalla somministrazione di una

batteria di test neuropsicologici che indagano l'acuità visiva, l'accuratezza e la consapevolezza nel blindsight e nel compito di riconoscimento di forme (silhouette). Inoltre, i pazienti sono stati sottoposti alla perimetria Humphrey, che è stata misurata in un centro diverso rispetto al laboratorio di ricerca Neurovisus. Per indagare l'efficacia del trattamento i soggetti sono stati testati in cieco (il tecnico che ha svolto la perimetria non sapeva se il paziente era sottoposto a training o meno) prima e dopo l'allenamento NRT.

Una prima ipotesi è che l'allenamento psicofisico in questione porti ad un allargamento del campo visivo vedente nei pazienti con emianopsia coinvolti nello studio.

In uno studio di Kasten, Wüst, Behrens-Baumann & Sabel (1998) è stato infatti dimostrato che nei pazienti con emianopsia omonima un "allenamento di confine" (cioè un training mirato alla stimolazione del bordo adiacente alla zona cieca) chiamato Vision Restoration Training (VRT) porti ad un aumento significativo del campo visivo vedente. Inoltre, nello studio di Marshall e colleghi (2007) sono stati analizzati gli effetti ottenuti da 1 mese di allenamento VRT in pazienti con emianopsia omonima conseguente ad ictus. I risultati della ricerca hanno dimostrato che i pazienti dopo il training riportano un aumento del segnale BOLD in regioni cerebrali distribuite e associate alla condizione della zona di confine.

Un'ulteriore evidenza di plasticità indotta da allenamento dopo il periodo di recupero spontaneo è stata presentata da Huxlin e colleghi (2009). Secondo gli autori, successivamente la lesione a V1, in alcuni pazienti potrebbero trovarsi delle "isole visive" preservate all'interno delle aree extrastriate che possono essere stimolate tramite allenamento visivo ottenendo ottimi risultati nel campo della riabilitazione restitutiva. La seconda ipotesi dello studio presentato in questo elaborato è quella di investigare se l'allenamento NRT possa portare all'aumento della consapevolezza e dell'accuratezza nei test di blindsight.

Negli ultimi cinquant'anni nel campo delle neuroscienze si è sviluppato un particolare interesse riguardo al concetto di consapevolezza e alle sue basi neurali.

In letteratura sono presenti numerose evidenze sperimentali che supportano l'esistenza di capacità sensoriali residue implicite dopo una lesione occipitale (vedi Danckert & Rossetti, 2005; Sahraie, Trevelyan, MacLeod, Weiskrantz & Hunt, 2013; Hadid, &

Lepore, 2017). Gli studi indicati concordano nel suddividere il fenomeno del blindsight in due sottotipi: il blindsight di tipo I e di tipo II. Il primo si riferisce ad una cecità senza alcuna consapevolezza, mentre nel blindsight di tipo II è presente una forma di consapevolezza seppur rudimentale. Secondo la letteratura, per riuscire a raggiungere la consapevolezza visiva, l'intervento riabilitativo deve stimolare le vie alternative extrastriate sottocorticali, promuovendo così la riorganizzazione cerebrale.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI NRT

3.1 Campione di studio

Venti pazienti con emianopsia omonima hanno svolto il training psicofisico NRT. I soggetti in questione sono stati considerati come campioni singoli, in quanto non tutti hanno svolto gli stessi test durante la valutazione neurovisiva. I partecipanti inoltre non hanno riportato di avere disturbi cognitivi (di attenzione, di apprendimento o mnemonici) che possono alterare la validità dell'allenamento, non soffrono di epilessia e riportano un danno post-chiasmatico da un periodo maggiore di sei mesi. La totalità dei partecipanti quindi ha soddisfatto i criteri di inclusione ed è stato messo per iscritto il consenso informato prima di iniziare l'intervento riabilitativo. Inoltre, il protocollo è stato analizzato e ratificato dal Comitato di ricerca dell'Università degli Studi di Padova (protocollo 2297).

Lo studio concorda con quanto postulato dalla Dichiarazione di Helsinki.

3.2 Intervalli di misurazione

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una valutazione iniziale e finale e nel contempo le loro performance sono state analizzate ad intervalli di tre mesi attraverso valutazioni intermedie.

3.3 Strumenti utilizzati

Gli strumenti per misurare la performance dei pazienti prima, durante e dopo il training psicofisico sono stati:

- Matlab Psychtoolbox: un software che permette di impostare la frequenza spaziale, la durata e la grandezza degli stimoli Gabor presentati (Brainard, 1997; Pelli, 1997);
- Un monitor LCD Asus ML248H: 24 pollici, con una frequenza di aggiornamento di 60 Hz e risoluzione dello schermo 1920×1080 . La correzione gamma per ogni canale di colore è stata applicata tramite calibrazione con il

colorimetro Spyder 4 Elite (DataColor). La calibrazione è stata verificata ulteriormente attraverso l'utilizzo di un fotometro Minolta LS-100, che ha indicato che la luminanza media è di 50 cd/m². Per acquisire 10,8 bit di luminanza (1786 livelli di grigio) su un display a 8 bit e per ottenere un valore di soglia teorico del contrasto di Michelson analoghi a 0,0011 (con una luminanza media di 50cd/m²) è stato utilizzato un algoritmo noto anche come "Bit-Stealing".

- Eye tribe eye-tracker: essenziale per controllare i movimenti oculari dei pazienti e la loro fissazione. Questo strumento possiede una precisione che varia da 0,5 a 1 grado, con una deviazione minore di 0,3 gradi. Grazie a questo apparecchio la fissazione dei soggetti è stata monitorata.
- Perimetria Humphrey (740, 745 o 750): campo visivo che viene effettuato da un tecnico oftalmico su una superficie di estensione 30-2.
- Test di acuità visiva: consiste nella presentazione di dieci lettere bianche di SLOAN (C, D, H, K, N, O, R, S, V e Z) su schermo nero. Gli stimoli compaiono ogni 200 millisecondi sia nel campo vedente che non vedente di ogni paziente. Il compito consiste nel leggere ad alta voce le lettere (che con l'aumentare dell'accuratezza diminuiscono di dimensione) per un totale di 60 prove.
- Test del blindsight: vengono presentate delle Gabor Patch il cui centro si trova a 15 gradi di distanza dal confine tra la zona cieca e quella vedente. Gli stimoli in questione hanno frequenza spaziale di 1 ciclo per grado, frequenza temporale di 20Hz, dimensione 9 gradi di angolo visivo (deg), 200 millisecondi di durata e 0,9 di contrasto di Michelson. Due intervalli temporali distinti e accompagnati da due suoni, il paziente deve dire se lo stimolo si è presentato in corrispondenza del primo o del secondo suono e successivamente deve premere la barra spaziatrice quando percepisce la presenza dello stimolo Gabor nella porzione cieca. In totale il numero di prove è pari a 60.
- Test di riconoscimento delle forme (Silhouette): quattro forme geometriche: cerchio, quadrato, stella, triangolo isoscele, alte 5 gradi e larghe 5 gradi vengono presentate a 15 gradi dal punto di fissazione dentro il campo visivo cieco (la figura è stata presentata in zona più eccentrica di 15 gradi quando necessario). Il compito del partecipante è quello di pronunciare ad alta voce il nome della

sagoma che compare nello schermo. 30 è il numero di stimoli presentati in totale.

Lo scopo del test è quello di misurare l'accuratezza e il grado di consapevolezza dei pazienti.

3.4 Training psicofisico (NRT)

Il compito è stato installato in computer (HP notebook 250 G6 – Core i3 6006U – RAM DDR4 4GB – HDD500GB – LED 15,6’’ – Windows 10 PRO) consegnati poi ai pazienti successivamente la valutazione iniziale. Il programma include al suo interno algoritmi che controllano l'eccentricità e la localizzazione spazio-temporale degli stimoli ma non la fissazione a causa della difficoltà di fornire un dispositivo eye tracker assieme al computer. I partecipanti si sono allenati ad una distanza dallo schermo pari a 57 centimetri e all'interno di una stanza buia. Da protocollo, ogni sessione di allenamento dura circa quaranta minuti e comprende tre esercizi: in due di questi lo stimolo Gabor è statico e si presenta in una delle orientazioni (orizzontale, verticale, reclinato di 45° o 135°), mentre nel terzo lo stimolo si presenta o in movimento (6 gradi/secondo) o flicker¹ (20 Hz) ma sempre con orientamento verticale. Il training è stato svolto da ogni paziente quattro volte a settimana e ogni giorno l'orientamento nella condizione statico è stato cambiato. Gli stimoli Gabor in ogni trial sono stati presentati in quattro posizioni spaziali differenti nello schermo: le prime due posizioni coincidono con il bordo tra la zona vedente e l'area cieca del paziente; la terza posizione si colloca all'interno della porzione cieca con eccentricità pari o maggiore di 15 gradi; la quarta posizione coincide con la terza ma situata simmetricamente nel campo visivo vedente (Fig.4).

I risultati ottenuti in ogni sessione giornaliera sono stati automaticamente inviati dal computer del paziente alla e-mail del laboratorio, dove sono stati monitorati e analizzati settimanalmente. Un indice di miglioramento della performance corrisponde alla riduzione progressiva delle soglie nelle prime posizioni e nel contempo al mantenimento di un valore di soglia basso nella quarta posizione (detta anche posizione di controllo). Risulta particolarmente importante la soglia misurata in quarta posizione

¹ Lo stimolo Gabor in questo caso appare tremolante.

perché, se il valore aumenta, potrebbe indicare che il paziente durante il training vada a muovere gli occhi per compensare al deficit visivo o svolge il compito non adeguatamente (per esempio ad una distanza maggiore o minore di 57 centimetri o con eccessiva illuminazione).

Settimanalmente i pazienti hanno ricevuto un feedback via e-mail nel quale sono stati comunicati i valori di soglia ottenuti nelle quattro posizioni, se sono stati notati dei miglioramenti rispetto alle settimane precedenti e, in caso i valori fossero troppo bassi (uguali o minori di $0,2^2$) è stato inviato un programma aggiornato (con gli stimoli spostati verso porzioni del campo visivo più periferiche e meno visibili dal paziente).

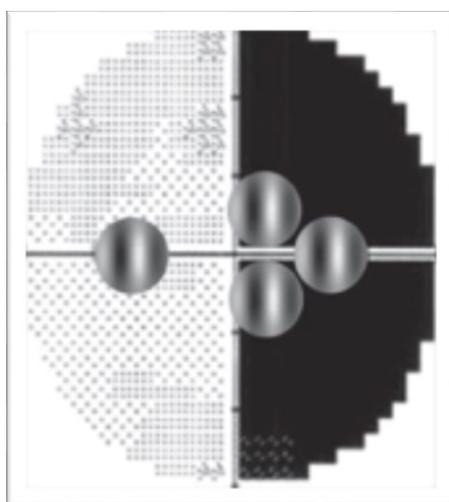


Fig.4. Posizione di stimoli Gabor nel campo visivo.

3.5 Analisi dei dati

Sono state eseguite delle analisi con t-test di confronto a coppie ad una coda per misure ripetute abbinate al calcolo della dimensione dell'effetto (effect size) d di Cohen tramite il software Matlab. In questo modo sono stati indagati gli effetti dell'apprendimento percettivo sulla sensibilità al contrasto, sul blindsight e sulla perimetria Humphrey.

² $0,2$ è il valore di contrasto di Michelson. Quest'ultimo è compreso tra 0 e 1, dove 0 è il minimo (lo stimolo è invisibile) e 1 corrisponde al contrasto massimo.

In questo elaborato non vengono descritti ed analizzati i dati ottenuti dai partecipanti durante l'allenamento NRT nelle prime due posizioni (dove lo stimolo Gabor appare nel bordo emianoptico) in quanto ogni volta che i pazienti hanno mostrato dei miglioramenti la posizione dello stimolo è stata modificata, di conseguenza non è stato possibile confrontare le prestazioni all'inizio e alla fine del training. Tuttavia è stato possibile confrontare la prestazione dove lo stimolo compare nella zona cieca poiché i parametri sono rimasti invariati

CAPITOLO 4: RISULTATI

4.1 Allargamento del campo visivo vedente

4.1.1 Humphreys

Tredici partecipanti sono stati testati in cieco, in quanto la perimetria Humphreys è stata eseguita presso una sede differente dal laboratorio di ricerca Neurovisus e lo sperimentatore non è stato messo a conoscenza dell'avvenuto o del mancato allenamento psicofisico precedente. Tuttavia non si tratta di un test a doppio cieco, poiché il paziente è consapevole di aver svolto il training NRT.

In questo compito è stata misurata in decibel (dB) la sensibilità per ogni quadrante investigato dalla perimetria Humphreys riguardante la porzione del campo visivo emianoptico. In seguito sono stati sottratti i valori (in dB) del post test a quelli del pre test ed è stato calcolato il t-test con zero: il risultato corrispondente ad un valore positivo indica un aumento di sensibilità; un valore negativo coincide con un calo della sensibilità stessa (fig.5).

I risultati relativi al test indicano che l'allenamento psicofisico ha portato ad un miglioramento significativo della sensibilità visiva ($t(12)=4.004, p=.001$) con d di Cohen=1, con un aumento complessivo di 3.12 dB tra pre e post test.

2	-15			
-3	-6	0		
-2	-5	0	0	
-1	0	0	0	0
16	0	0	0	0
-1	7	0	0	0
-4	-5	3	4	1
-4	-2	1	-4	
-1	-2	-2		
-2	-3			

P1 CV DX

0	0			
0	0	0		
3	0	0	-2	
2	0	0	0	0
0	0	0	2	0
0	0	0	0	0
11	10	0	0	0
0	0	0	1	
0	0	0		
0	2			

P2 CV DX

4	0			
5	0	0		
21	15	2	0	
32	34	18	0	0
2	28	31	0	0
1	-1	-28	0	0
3	1	-1	-2	-5
1	0	-2	0	
1	1	-2		
0	0			

P3 CV DX

2	18			
9	14	0		
16	3	0	0	
14	14	4	0	0
13	11	21	0	0
4	19	-4	0	0
30	20	0	0	0
14	25	0	0	
16	9	0		
0	0			

P4 CV SN

9	28			
5	19	0		
15	18	0	0	
2	19	0	0	0
21	6	0	0	0
30	0	0	0	0
1	27	0	0	0
3	18	11	0	
1	10	5		
5	23			

P5 CV SN

0	0			
0	2	4		
-4	0	0	0	
4	19	0	0	0
6	-3	0	0	0
-10	-4	0	0	0
9	14	0	0	0
-1	0	10	0	
-6	0	0		
-8	-2			

P6 CV DX

-6	-2			
-4	1	-2		
8	1	4	0	
0	7	-1	0	1
-2	0	8	5	10
-5	0	-1	3	10
15	13	17	14	18
2	5	9	20	
3	-6	9		
0	-3			

P7 CV DX

0	0			
0	0	0		
3	0	0	0	
0	0	0	0	0
6	0	0	0	0
-10	0	0	0	0
-9	0	0	0	1
0	0	0	0	
-1	1	8		
-12	-4			

P8 CV SN

18	28			
18	24	6		
28	26	0	0	
4	30	0	0	0
1	26	30	0	0
2	0	26	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	
0	0	0		
0	0			

P9 CV DX

0	0			
0	0	0		
0	0	0	0	
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	
3	0	0		
7	0			

P10 CV SN

0	-3			
-1	-1	-5		
-3	-3	-3	-2	
-3	0	-1	-2	0
-1	-3	-9	-4	-11
0	0	0	0	0
0	4	0	0	0
0	0	0	0	
0	0	0		
-7	0			

P11 CV SN

2	20			
2	20	2		
24	0	0	0	
23	0	0	0	0
27	0	0	0	0
30	0	0	0	0
30	0	0	0	0
5	-3	0	0	
1	1	-1		
1	6			

P12 CV DX

22	-1			
12	8	-1		
12	-1	-1	-1	
31	11	-1	-1	-1
15	-1	-1	-1	-1
7	-1	-1	-1	-1
14	0	-1	-1	-1
5	-1	-1	-1	
-5	-1	-1		
-2	-1			

P13 CV DX

Fig.5. Differenza espressa in decibel (post meno pre test) calcolata in ogni settore dell'emicampo visivo emianoptico (DX o SN) della perimetria Humphreys. I quadranti colorati indicano i valori positivi, quindi un aumento di sensibilità (>0dB), mentre i valori negativi (<0dB) indicano una diminuzione della stessa.

4.1.2 Humphrey bias

Sono stati indagati in quattordici pazienti i cambiamenti tra pre e post test negli indici della perimetria Humphreys: perdita di fissazione, falsi positivi e falsi negativi. I risultati ottenuti dall'analisi condotta con t-test dimostrano che ci sono state meno perdite di fissazione, infatti la differenza è significativa ($t(13)=2.206, p=.045$) con d di Cohen=0.48. Diversamente, non sono stati rilevati cambiamenti tra falsi positivi e falsi negativi.

4.1.3 Acuità visiva

A venti partecipanti è stata misurata la massima eccentricità alla quale hanno percepito gli stimoli. In questo caso gli stimoli corrispondono a lettere che, con l'avanzare del livello di difficoltà del compito, si presentano gradualmente sempre più piccole. Mettendo a confronto i risultati ottenuti nel pre e post test sono state rilevate delle eccentricità maggiori dopo l'allenamento psicofisico NRT (fig.6). Successivamente è stata condotta una regressione lineare con almeno tre punti dati per ogni partecipante, in seguito sono stati estratti i valori di pendenza della retta (slope pre e post) ed è stato appurato che la pendenza risulta meno ripida nel post test. A dimostrazione di questo infatti l'indice di R^2 Medio pre=0.87 e R^2 Medio post=0.83. Quest'ultimo dato comprova che all'aumentare dell'eccentricità i partecipanti riescono a rilevare lettere di dimensioni minori al post test rispetto al pre test. Il valore di eccentricità massima alla quale è stato possibile misurare una soglia nei pazienti (fig.7) e le differenze tra pre e post test sono risultate statisticamente significative (t-test di confronto a coppie: $t(19)=3.310$, $p=.003$) con d di Cohen=0.67.

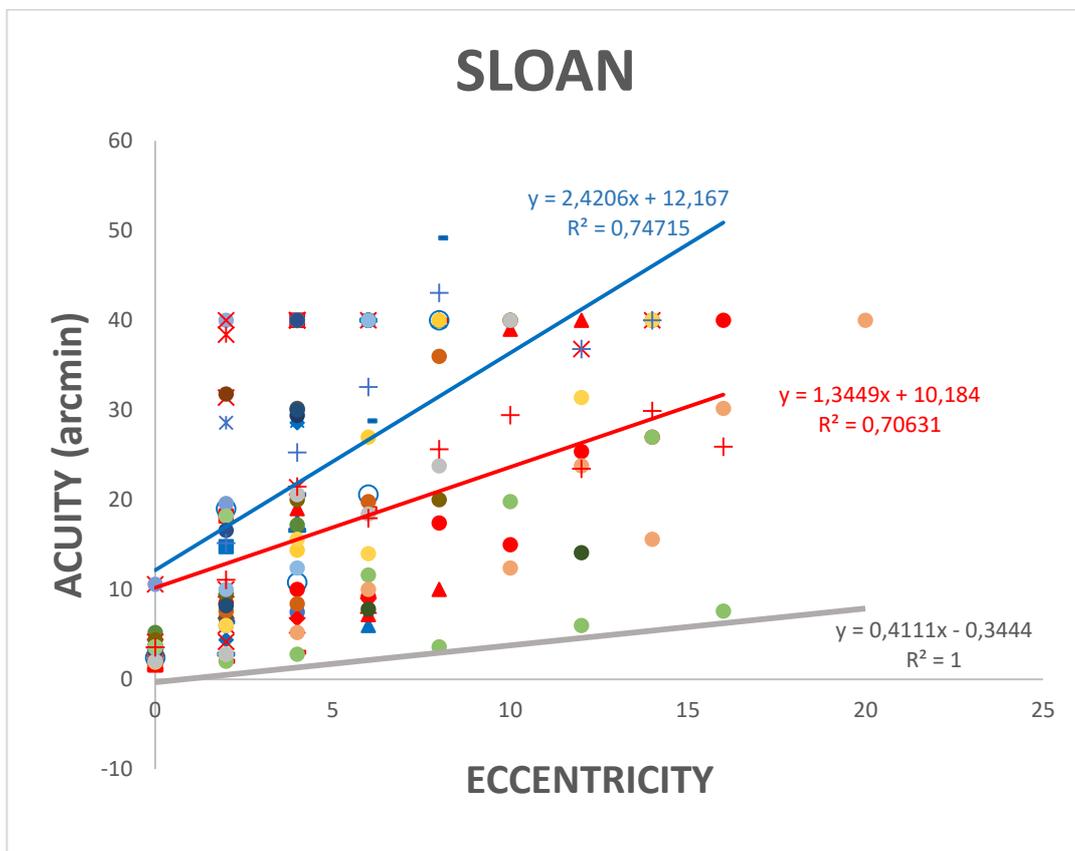


Fig.6. Rette di regressione dell'acuità visiva con lettere SLOAN in funzione dell'eccentricità della lettera prima del training (blu), dopo l'allenamento (rosso) e in soggetti di controllo (grigio). Il grafico indica che all'aumentare dell'eccentricità i partecipanti rilevano lettere di dimensioni minori nel post test rispetto al pre test.

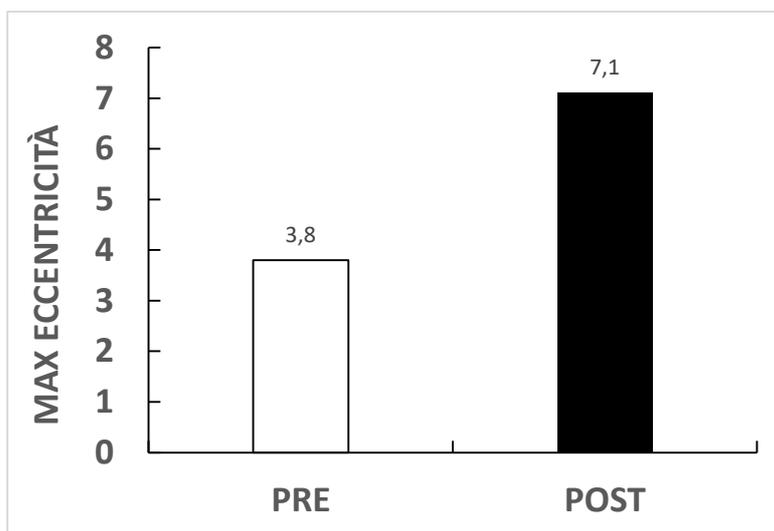


Fig.7. Medie della massima eccentricità in tutti i partecipanti prima e dopo NRT. Un valore più alto nel post test rispetto al pre test indica un miglioramento. In questo caso il valore di eccentricità massima aumenta in modo significativo nel post test.

4.2 Test nel campo visivo cieco

4.2.1 Effetti del training NRT nella porzione cieca

Sono state analizzate le prestazioni di undici partecipanti che hanno svolto l'allenamento psicofisico NRT per almeno quattro settimane ottenendo delle soglie di contrasto misurabili ($<0,80$) nella terza posizione (dove lo stimolo Gabor compare nella zona cieca del paziente). Sul campione selezionato poi sono state messe a confronto le medie delle soglie di contrasto ottenute nella prima e nell'ultima settimana di allenamento nelle condizioni "statico", "movimento", "flicker" (fig.8). Successivamente è stato calcolato il t-test per ogni condizione, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella prima condizione ($t(10)=4.420, p=.001$) e nella seconda ($t(10)=3.601, p=.004$) ma non per quanto concerne la condizione "flicker" ($t(10)=2.161, p=.05$).

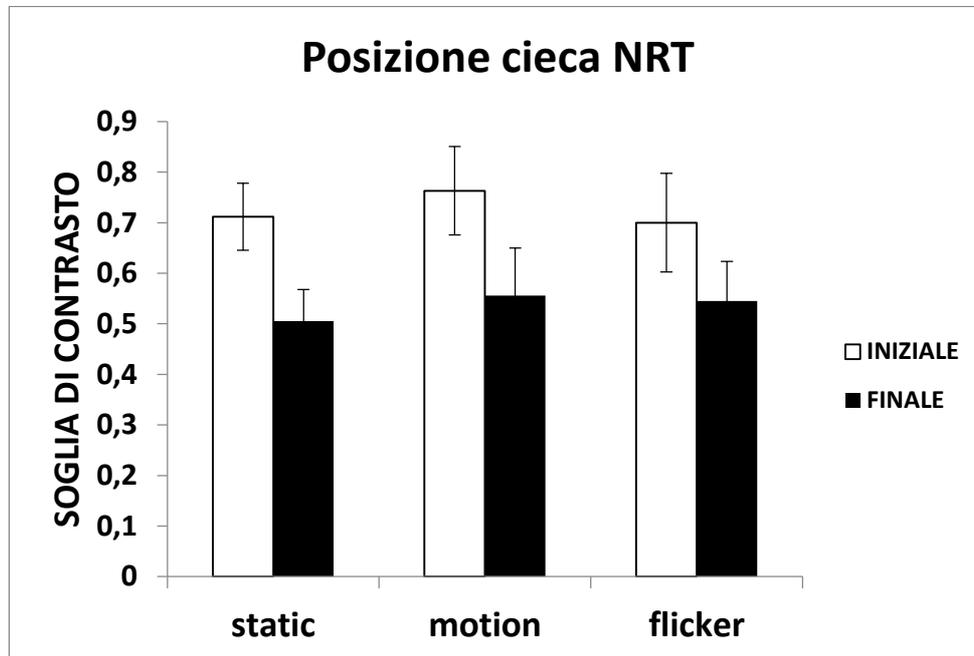


Fig.8. Valori medi delle soglie di contrasto iniziali e finali nelle tre condizioni: statico, movimento e flicker. I valori più bassi indicano una prestazione migliore. È stato misurato un miglioramento statisticamente significativo nelle condizioni in cui lo stimolo gabor era fermo (static) e quando lo stimolo era in movimento (motion).

4.2.2 Gabor Blindsight

A sedici partecipanti è stato somministrato il test di blindsight, con l'obiettivo di misurare il grado di accuratezza della prestazione e il livello di consapevolezza prima e dopo l'allenamento psicofisico NRT (fig.9). In entrambi gli indici è emersa una differenza statisticamente significativa tra il pre ed il post test. Più precisamente, per quanto riguarda l'accuratezza: $t(16)=2.141, p=.049$ e d di Cohen=0.44 e per la consapevolezza: $t(16)=2.758, p=.014, d$ di Cohen=0.6.

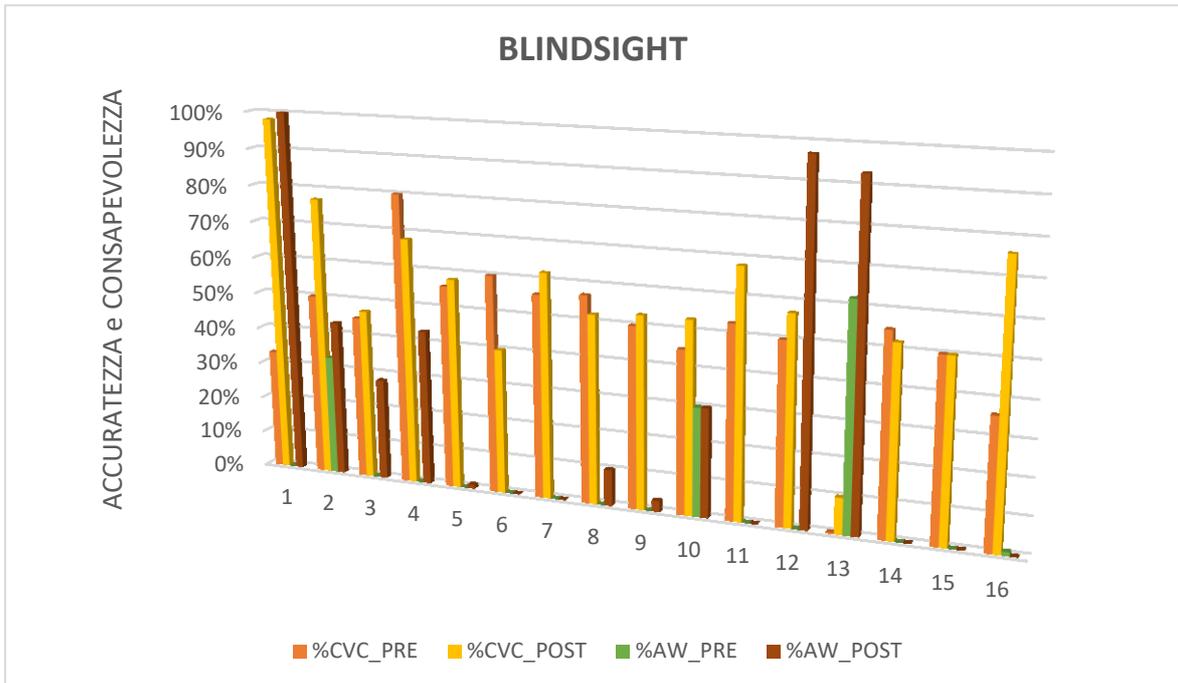


Fig.9. Confronto pre e post test per l'accuratezza e la consapevolezza nel test del blindsight. CVC= campo visivo cieco; AW= consapevolezza. I valori più alti indicano un miglioramento. Gli indici di accuratezza e consapevolezza dei partecipanti sono aumentati in modo significativo nel post test rispetto al pre test.

4.2.3 Test di riconoscimento di forme (silhouette)

È stato richiesto a sedici partecipanti con emianopsia omonima di riconoscere e riferire ad alta voce allo sperimentatore quali tra quattro forme (cerchio, quadrato, triangolo e stella) hanno percepito comparire sullo schermo durante il compito. La finalità del compito è quella di valutare l'accuratezza della performance del partecipante e il grado di consapevolezza dello stesso (fig.10). Anche in questo caso, dopo un accurato confronto con t-test tra i dati ottenuti prima e dopo l'allenamento NRT, entrambi i valori sono risultati statisticamente significativi. Per quanto concerne l'accuratezza $t(15)=2.525, p=.023$ e d di Cohen=0.54 e per la consapevolezza $t(15)=3.672, p=.002$ e d di Cohen=0.87.

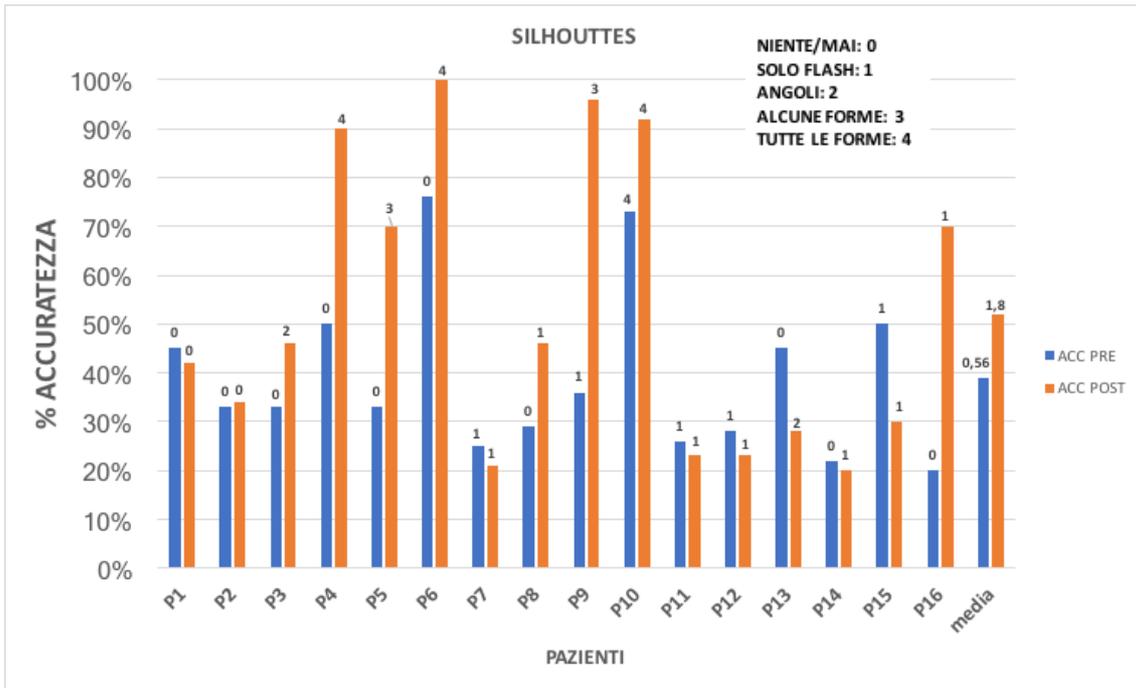


Fig.10. Confronto tra la percentuale di accuratezza pre e post training (acc pre, acc post) e comparazione della consapevolezza (0,1,2,3 o 4) prima e dopo l'allenamento per ogni partecipante. I valori di accuratezza e consapevolezza più alti indicano un miglioramento. In questo caso il miglioramento è risultato significativo per entrambi gli indici.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE NRT

I risultati ottenuti nel presente elaborato sostengono l'efficacia del protocollo neurocomportamentale NRT e dimostrano che la riabilitazione basata sull'allenamento intensivo ed estensivo (alla base del training psicofisico in questione) può portare a cambiamenti cerebrali stabili, strutturali e/o funzionali, che in questo caso si traducono nell'allargamento del campo visivo vedente e nel rafforzamento del fenomeno del blindsight. Più precisamente, la sensibilità visiva è aumentata significativamente in seguito al periodo di riabilitazione e i valori espressi nella perimetria Humphreys (sommati ad una minor perdita di fissazione) hanno avvalorato l'esito.

In aggiunta gli effetti del training NRT apparsi statisticamente significativi nella porzione cieca dei partecipanti possono essere intesi come indice predittivo di potenziamento del blindsight. Durante l'allenamento che i partecipanti hanno svolto a casa infatti i dati sono stati analizzati dal laboratorio ed il miglioramento ottenuto dai pazienti nella terza posizione (dove gli stimoli sono comparsi nella zona cieca) è stato interpretato come indice di un possibile rafforzamento del blindsight. Questo miglioramento infatti è stato successivamente stimato durante le valutazioni (tramite la somministrazione di test del blindsight eseguito con stimoli gabor) ed è risultato statisticamente significativo.

È stato messo in luce infine che i partecipanti hanno incrementato la loro prestazione nei test nel campo visivo cieco non solo perfezionando l'accuratezza delle loro risposte ma anche aumentando la consapevolezza degli stimoli che sono comparsi nella porzione del campo visivo non vedente.

Anche alcuni studi di Huxlin e colleghi (2009;2010;2014) hanno l'obiettivo di indagare i benefici derivati dall'allenamento percettivo ripetuto all'interno del campo visivo cieco in pazienti con emianopsia omonima. A differenza del protocollo psicofisico utilizzato dal gruppo di ricerca Neurovisus, gli autori in questione hanno somministrato ai partecipanti un allenamento intensivo e specifico di discriminazione della direzione di movimento all'interno della loro porzione cieca. Questo poiché dopo un danno alla corteccia visiva primaria solitamente le aree visive deputate alla percezione del movimento risultano risparmiate. Il training in questi casi ha permesso non solo di restituire ai partecipanti la capacità di rilevare nuovamente la direzione del movimento nelle aree specifiche addestrate, ma anche un miglioramento nella discriminazione degli

incrementi di luminanza e nella sensibilità al contrasto. Questi studi dimostrano quindi che attraverso una pratica riabilitativa intensiva e mirata anche un sistema neurovisivo danneggiato può “riapprendere” alcune funzioni precedentemente considerate perdute. Diversamente dagli studi appena citati, che pongono il loro obiettivo sul raggiungimento della capacità di rilevare la direzione degli stimoli in movimento nel campo visivo cieco, nel presente elaborato uno degli scopi principali è quello di indagare se l’allenamento psicofisico possa portare ad un aumento dell’accuratezza e della consapevolezza nei test di blindsight. I risultati ottenuti dalla riabilitazione con il training NRT confermano le ipotesi formulate nella parte iniziale dell’elaborato.

CAPITOLO 6: LA STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCRANICA (tES)

6.1 Introduzione

Da più di sessant'anni nel campo della neuropsichiatria è stata incorporata la stimolazione elettrica transcranica (tES), che rappresenta una grande innovazione nell'ambito della riabilitazione e, in particolare, nel recupero dell'ictus (Williams, Imamura & Fregni, 2009). Questa metodologia si differenzia dalla terapia elettroconvulsivante (TEC) che veniva precedentemente utilizzata nella neuropsichiatria clinica per il trattamento di diversi disturbi psichiatrici, quali soprattutto schizofrenia e depressione. Il trattamento TEC prevedeva l'induzione di convulsioni mediante l'uso della corrente elettrica applicata direttamente sul cervello del paziente (Di Iorio, Rossi & Rossini, 2022). Al contrario, la stimolazione elettrica transcranica si contraddistingue dalle altre terapie neuropsicologiche in ambito clinico per la sua natura non invasiva, il trattamento indolore e la facilità di abbinamento con la riabilitazione neurocomportamentale (Schlaug & Renga, 2008). L'effetto principale della tES è quello di provocare una riduzione del potenziale di membrana che a sua volta può suscitare depolarizzazione o iperpolarizzazione, in relazione alla disposizione del flusso di corrente rispetto all'orientamento assonale (Nitsche & Paulus, 2000). La tecnica che verrà approfondita nei successivi capitoli è la stimolazione a corrente continua (tDCS) ed è la tipologia di stimolazione elettrica non invasiva più utilizzata (Yavari, Jamil, Mosayebi Samani, Vidor & Nitsche, 2018). La tDCS permette due tipi di stimolazione: anodica e catodica. Più precisamente, la stimolazione anodica produce effetti cerebrali eccitatori al contrario della seconda che produce effetti inibitori (Purpura & McMurtry, 1965). Gli esiti della stimolazione dipendono principalmente da tre variabili: densità di corrente, durata e intensità della stimolazione, distribuzione dei neuroni stimolati (Creutzfeldt, Fromm & Kapp, 1962). I primi studi che hanno collaudato l'efficacia della tDCS hanno indagato gli effetti della stimolazione sulla corteccia motoria umana (Nitsche & Paulus, 2000; 2001; Nitsche et al., 2005) tuttavia da decenni è stato dimostrato che la stimolazione a corrente continua porta ad un rafforzamento delle connessioni sinaptiche anche nella corteccia visiva (Sherman & Spear, 1982). Antal, Nitsche e Paulus (2001) sono stati i primi a dimostrare che alcune funzioni visive di

base, come la sensibilità al contrasto, possono essere modulate dalla tDCS modificando l'eccitabilità corticale. Il presente studio ha evidenziato che la tDCS catodica ha portato per un periodo transitorio ad un aumento significativo delle soglie di contrasto misurate con stimoli Gabor in soggetti sani. Analogamente, lo studio di Antal, Kincses, Nitsche, Bartfai & Paulus (2004) riporta che la tDCS catodica potrebbe avere maggior efficacia rispetto alla stimolazione anodica in soggetti sani se la durata della stimolazione è uguale o maggiore a dieci-quindici minuti.

Se la stimolazione a corrente continua su partecipanti sani ha portato ad una variazione di alcune funzioni neurovisive di base, possiamo ipotizzare che l'utilizzo di questa metodologia possa portare ad effetti positivi anche nel sistema neurovisivo danneggiato. Una grande parte delle ricerche presenti in letteratura sulla riabilitazione dell'emianopsia si pone l'obiettivo di indagare gli effetti della stimolazione elettrica transcranica in combinazione con l'allenamento visivo comportamentale (Plow, Obretenova, Halko, Kenkel, Jackson, Pascual-Leone & Merabet, 2011; Plow et al., 2012; Matteo et al., 2016; Alber, Moser, Gall & Sabel, 2017). Più precisamente, gli studi riportati hanno utilizzato il Vision Restoration Therapy (VRT) combinato con tDCS. Ne è l'esempio lo studio di Plow e colleghi (2012), i quali hanno appurato che la stimolazione a corrente continua potrebbe amplificare i risultati ottenuti dall'allenamento VRT associati alla plasticità cerebrale. In aggiunta, il training combinato ha portato ad un potenziale miglioramento delle funzioni visive nelle attività della vita quotidiana (ADL) in pazienti con emianopsia, soprattutto nelle funzioni visuomotorie.

Nei seguenti capitoli lo scopo è quello di analizzare qualitativamente gli effetti derivati dalla combinazione tra l'allenamento psicofisico NRT (utilizzato e ideato dal laboratorio di ricerca Neurovisus) e la tDCS in pazienti con emianopsia omonima causata da lesioni alla corteccia visiva primaria.

Per poter condurre un'indagine qualitativa e al contempo originale, in seguito verranno presentati due casi clinici (case reports) di pazienti con disturbo omonimo sinistro presi in carico dal laboratorio di ricerca Neurovisus di Padova, che hanno eseguito un training NRT in accoppiata con la stimolazione a corrente continua tDCS.

6.2 Case reports

6.2.1 Il caso di C.B

Il primo caso clinico è quello di C.B., 66 anni, femmina, con emianopsia omonima sinistra a causa di un aneurisma gigante intatto a carico dell'arteria carotide destra dal 2013.

Dai referti non è possibile tracciare una storia clinica. La presa in carico della paziente avviene tramite un invio da parte di un medico oculista di Padova.

Nell'aprile del 2018 è stata fatta una valutazione neurovisiva iniziale dell'assistita nel laboratorio di ricerca Neurovisus a Padova. La paziente non mostra deficit cognitivi, neglect o altri disturbi che possono compromettere l'uso della tastiera (criteri di inclusione per la riabilitazione NRT) ed è stato concordato di iniziare la riabilitazione seguendo il protocollo NRT. La paziente si è allenata tre volte a settimana a casa con il training psicofisico per 6 mesi (da metà maggio a fine novembre 2018) e ogni settimana le è stato inviato per e-mail un feedback sull'andamento degli esercizi. La signora C.B. ha poi concordato di iniziare la stimolazione elettrica presso il centro di Ipovisione a Padova. Prima di iniziare è stato accertato che la paziente non soffrisse di condizioni mediche a rischio, è stato escluso l'uso cronico di farmaci neuro-attivanti, è stata esclusa la presenza di epilessia ed è stata confermata l'assenza di impianti metallici nel corpo (criteri di inclusione per l'elettrostimolazione). La paziente ha svolto una valutazione a metà novembre e dopo sette giorni ha iniziato le sedute di elettrostimolazione. È stata somministrata una stimolazione a corrente continua (tDCS), in quanto il protocollo prevede l'uso di questa tipologia di stimolazione con i pazienti che hanno una zona transitoria con zona di transizione netta, come in questo specifico caso. Sono state svolte due sedute a settimana (due stimolazioni per ogni seduta) per otto settimane ed è stato necessario che la paziente svolgesse nei giorni rimanenti l'home based training (il training psicofisico NRT a casa). Al termine del trattamento con elettrostimolazione e training neurocomportamentale è stata concordata la data per la valutazione finale con la paziente e le è stata inviata la relazione conclusiva.

6.2.2 Il caso di M.L.

Il secondo caso clinico è quello di M.L., 43 anni, maschio, affetto da emianopsia omonima sinistra in seguito di una lesione ischemica nell'area cerebrale posteriore destra nel 2015, che ha causato anche una ridotta funzionalità visiva nel campo visivo di destra. L'elettroencefalogramma EEG evidenzia anomalie onde theta in regione fronto-temporale destra. Ha svolto riabilitazione ortottica e sedute di fotostimolazione della corteccia occipitale che, non avendo portato alcun miglioramento, sono state sospese. L'esame neuropsicologico condotto nel 2016 ha rilevato la presenza di difficoltà aprassico-costruttive, ovvero l'impossibilità di riprodurre configurazioni sia su imitazione sia a memoria. Il paziente non ha mostrato altri deficit cognitivi che potessero compromettere la riabilitazione (funzioni attentive integre, nessun disturbo di memoria e le funzioni cognitive sono risultate ottime) e non ha manifestato la presenza di problemi motori che potessero interferire con l'uso della tastiera. A seguito della documentazione presentata, il paziente ha svolto una valutazione neurovisiva iniziale presso il laboratorio Neurovisus a Padova ad ottobre 2016. Successivamente il signor M.L. è risultato idoneo ad intraprendere il protocollo riabilitativo neurocomportamentale NRT per nove mesi, seguito dalla stimolazione elettrica transcranica associata al training NRT per tre mesi. Anche in questo caso, trattandosi di emianopsia omonima con zona di transizione netta, è stata somministrata la stimolazione a corrente continua tDCS. Al termine del trattamento di elettrostimolazione e allenamento NRT è stata concordata una data per la valutazione finale con il paziente ed è stata inviata via e-mail la relazione conclusiva.

CAPITOLO 7: MATERIALI E METODI tDCS

7.1 Campione di studio

Il campione di studio comprende i due partecipanti descritti nel capitolo precedente. La caratteristica che accomuna i due partecipanti è la lesione alla corteccia visiva primaria destra che ha causato un'emianopsia omonima sinistra. I pazienti hanno aderito ad un programma riabilitativo che include l'allenamento NRT accompagnato dalla stimolazione a corrente continua. I partecipanti hanno soddisfatto tutti i prerequisiti indispensabili per aderire al protocollo: l'evento lesivo risale a più di 6 mesi dalla presa in carico dei pazienti, è stata esclusa la presenza di deficit cognitivi e motori che avrebbero potuto interferire con la riabilitazione, non è stata segnalata la presenza di impianti metallici e il medico curante ha escluso il rischio di insorgenza di eventuali complicazioni neurologiche.

I dati presentati in questo elaborato sono stati raccolti nel rispetto della privacy e dell'anonimato previo consenso da parte del paziente e del Direttore del centro di ricerca Neurovisus.

7.2 Strumenti utilizzati

Trattandosi di una riabilitazione combinata, gli strumenti utilizzati per l'allenamento psicofisico NRT sono stati precedentemente elencati nella parte iniziale dello studio (vedi paragrafo 3.3). In aggiunta, per la tDCS svolta nel centro di Ipovisione, ci siamo avvalsi di un sistema a multifunzione per la stimolazione elettrica transcranica a bassa intensità BrainSTIM. È stato possibile programmare interamente lo stimolatore tramite un software che ha fatto da interfaccia tra computer e stimolatore attraverso Bluetooth. Dopo aver installato nell'unità di controllo di stimolazione il protocollo riabilitativo con i parametri specifici per il paziente, lo stimolatore ha memorizzato automaticamente le fasi del trattamento. La fonte di energia dello stimolatore sono state delle batterie ricaricabili che permettono all'apparecchio di generare diversi tipi di forme d'onda attraverso due elettrodi che consentono il passaggio di corrente monodirezionalmente o bidirezionalmente. I due elettrodi sono stati ricoperti da spugne rettangolari (Fig.11) imbevute di soluzione fisiologica (composta da cloruro di sodio e acqua) per poi essere

posizionati sulla superficie dello scalpo e fissati manualmente con bende di garza idrofila orlata. Questo passaggio è stato indispensabile per ridurre l'impedenza con lo scopo di aumentare la conduttività del segnale.

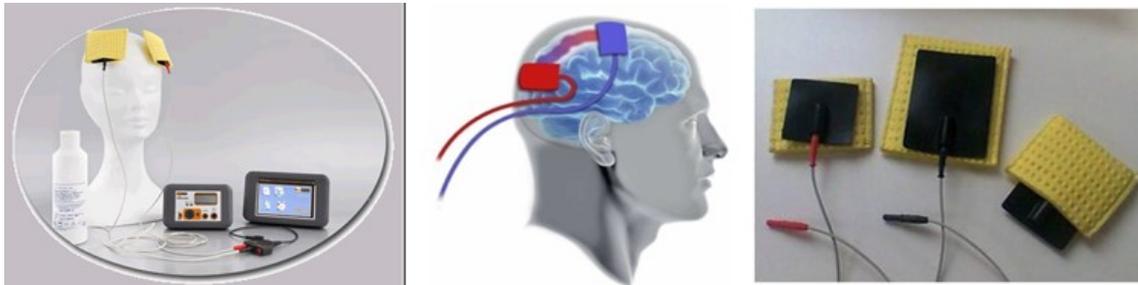


Fig.11. Nelle immagini a sinistra e al centro viene rappresentato come i due elettrodi (uno di riferimento e uno attivo) possono essere posizionati sullo scalpo e nella figura di destra si può notare come sono stati inseriti gli elettrodi all'interno delle spugne imbevute di soluzione salina.

7.3 Protocollo di riabilitazione combinato (NRT e tDCS)

Entrambi i pazienti hanno seguito il protocollo di riabilitazione combinato che prevede, come descritto precedentemente, una valutazione neurovisiva iniziale, il training psicofisico NRT con e senza stimolazione (nei giorni in cui non era prevista la seduta di stimolazione i pazienti hanno svolto il training a casa) e una valutazione finale in cui i partecipanti sono stati sottoposti alle medesime batterie neurovisive somministrate durante la valutazione iniziale. I dati relativi alle prestazioni dei pazienti durante le sedute di allenamento sono stati automaticamente inviati dal computer del paziente e da quello del centro di Iprovisione alla e-mail del laboratorio, dove sono stati monitorati e analizzati settimanalmente. Il protocollo del laboratorio di ricerca padovano prevede che i pazienti emianoptici con zona di transizione netta siano sottoposti alla stimolazione anodica a corrente continua (a-tDCS), mentre per i pazienti con zona di transizione non netta e con isole preservate all'interno dello scotoma è prevista la stimolazione a rumore casuale (tRNS).

Gli elettrodi ricoperti da spugne imbevute di soluzione salina vengono posti rispettivamente in Cz³ (elettrodo di riferimento, non attivo) e nella regione occipitale, a 3-4 cm sopra il mastoide-inion e spostato di 2 cm verso l'emisfero lesa (elettrodo attivo). Infatti nel caso della tDCS anodica è previsto che il catodo venga utilizzato come elettrodo di riferimento e l'anodo venga posizionato sopra il sito di interesse. In totale la durata della stimolazione è di 30 minuti e l'intensità di corrente è pari a 2mA.

³ In riferimento al sistema internazionale 10-20, Cz si colloca al centro della linea mediana.

CAPITOLO 8: RISULTATI QUALITATIVI

8.1 Risultati del caso di C.B.

Quello che sembra emergere dall'osservazione dei dati del training neurocomportamentale NRT e dalle performance ottenute nelle valutazioni svolte durante i sei mesi precedenti la stimolazione elettrica transcranica è un potenziamento complessivo della risposta funzionale. Infatti i risultati ottenuti nella misurazione del campo visivo, nel test del blindsight e silhouette suggeriscono che la riabilitazione con il protocollo NRT possa aver portato ad un miglioramento delle risposte nell'area dello scotoma e lungo il bordo tra la porzione emianoptica e quella vedente.

Per quanto concerne la fase di trattamento combinato (stimolazione simultanea a NRT) si sono verificati ulteriori ma limitati progressi rispetto al training con solo NRT. Nello specifico, sono stati rilevati lievi miglioramenti aggiuntivi nei medesimi test (perimetria, blindsight e silhouette). È stata inoltre esaminata la registrazione dei potenziali evocati visivi⁴ ed è emerso un consistente aumento della risposta corticale precoce (80-100 ms di latenza) nell'emisfero compromesso. Scomponendo il segnale, è stata riscontrata questa risposta solo per gli stimoli presentati nel quadrante emianoptico inferiore. Tale evidenza può essere attribuita ad un aumento dell'elaborazione visiva, oppure si può supporre che possa derivare da un incremento della risposta attentiva. Questo risultato può quindi indicare che anche un miglioramento quantitativamente circoscritto può includere una componente importante dal punto di vista qualitativo per la riabilitazione del disturbo neurovisivo. Infatti, un aumento della risposta corticale precoce generata dall'emisfero leso indica che si sono verificati con molta probabilità dei cambiamenti a livello cerebrale e che questi possano coinvolgere i primi livelli di elaborazione corticale.

Vengono riportate infine qui di seguito le tabelle/immagini riassuntive dei risultati ottenuti dalla paziente prima e dopo la riabilitazione con training NRT (fino all'8/10/2018) e con protocollo NRT associato alla stimolazione elettrica (da novembre 2018 a febbraio 2019).

⁴ Ovvero la risposta elettrica del sistema visivo ad uno stimolo sensoriale.

Bordo scotoma misurato con la perimetria HRDP
17-04-2018

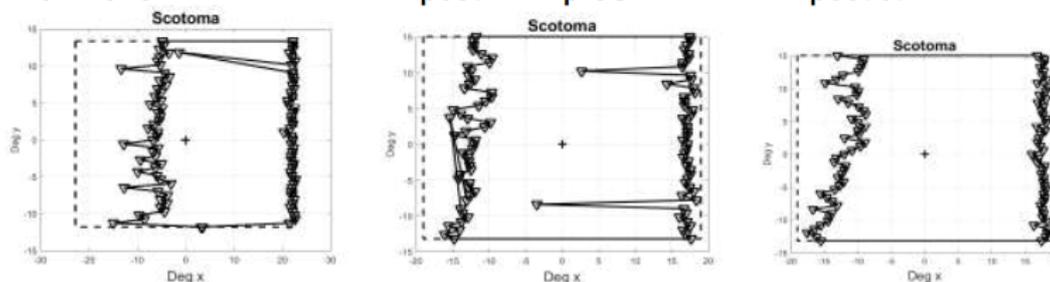


Fig.12. Riassunto dei risultati ottenuti nella perimetria dinamica HRDP prima dell’NRT, dopo NRT (e prima della stimolazione) e post stimolazione. È stato rilevato uno spostamento del bordo dello scotoma di circa 10° a seguito dell’intero percorso riabilitativo.

BLINDSIGHT	Eccentricity: 15° Accuratezza		consapevolezza	
	CVS	CVD	CVS	CVD
17-04-2018 pretest NRT	0,5	0,031	33%	
08/10/2018 postest NRT	0,5	0,01	35%	
16/11/2018 prestim	0,77	0,018	43%	
8/02/2019 poststim-1	0,78	0,0449	53%	
8/02/2019 poststim-2	0,81	0,07	65%	
note	Aumentano di circa il 30% sia l’accuratezza che la consapevolezza			

Tabella 1. Risultati ottenuti nel test del blindsight durante l’intero percorso riabilitativo.

CVD= campo visivo vedente (destro); CVS= campo visivo cieco (sinistro).

Analizzando i valori ottenuti nel campo visivo cieco, ovvero nella porzione sinistra (CVS) a 15° di eccentricità, l’accuratezza delle risposte aumenta di circa il 30% e aumenta di circa il 30% anche la consapevolezza degli stimoli presentati nella porzione cieca.

SILHOUETTES (indicativo blindsight)	% ACCURATEZZA
17/04/18	73%
08/10/18	92%
23/11/2018 prestim	75%
06/02/2019 postim	90%
06/02/2019 postim	93%
Riporta di vedere le forme e distinguere chiaramente le rotondità e le spigolosità. Il trattamento ha prodotto un aumento complessivo del 20%	

Tabella 2. Dati relativi alla performance della paziente nel test silhouette (test di riconoscimento delle figure). Complessivamente la riabilitazione ha portato ad un aumento del 20% in più di risposte corrette rispetto alla condizione di partenza. In generale, la paziente riesce a distinguere il bordo delle figure che compaiono nella porzione del campo visivo cieco (ovvero nel campo visivo di sinistra).

8.2 Risultati del caso di M.L.

Analizzando e osservando le valutazioni neurovisive del paziente M.L. durante i 9 mesi di trattamento NRT si può dedurre che il trattamento psicofisico possa aver aumentato, in visione binoculare, l'acuità visiva e la sensibilità al contrasto a tutte le frequenze spaziali, in particolare quelle basso-medie (tabella 3). Dopo 6 mesi di allenamento con protocollo NRT la percezione soggettiva del paziente è quella di un leggero miglioramento nel campo visivo vedente. Il signor M.L. infatti riporta di riuscire a mettere a fuoco i dettagli che gli si presentano in quella porzione di campo visivo. La sensazione soggettiva del paziente inoltre è quella di riuscire a percepire qualcosa nel campo visivo cieco mentre è in movimento. In aggiunta, durante la valutazione

intermedia (a distanza di 3 mesi dall'inizio del training) emerge un recupero cognitivo totale delle difficoltà aprassico-costruttive riscontrate inizialmente.

In linea con quanto riportato dal paziente dopo 6 mesi di allenamento, quello che si può dedurre dalla prestazione del signor M.L. a 9 mesi dall'inizio del training è che la riabilitazione neurocomportamentale NRT abbia potuto produrre un aumento significativo nel rilevamento degli stimoli a basso contrasto presenti sul bordo emianoptico (tabella 4) e all'interno della zona cieca del campo visivo (tabella 5). Diversamente, nei test che hanno richiesto il riconoscimento di stimoli complessi (lettere presentate sul bordo emianoptico e forme presentate nell'area cieca del campo visivo) non sembra essersi verificato alcun miglioramento.

Il protocollo riabilitativo composto dall'affiancamento del training NRT con la tDCS sembra invece aver portato ad un miglioramento generale riconoscibile in tutti i test neurovisivi somministrati alla fine del trattamento. Questo progresso appare evidente soprattutto dal test del blindsight (tabella 6) e dalla perimetria Rarebit misurata in seguito alla riabilitazione combinata (tabella 7). Inoltre, dopo le sedute di tDCS, è stata calcolata una variazione dei potenziali evocati visivi nel campo visivo inferiore. La variazione in questo caso corrisponde alla comparsa di una componente negativa (che era già visibile nella porzione del campo visivo vedente) con latenza pari a 250 ms circa e ampiezza inferiore a 2microVolt.

In questo caso quindi si può dedurre che il protocollo riabilitativo NRT e il trattamento combinato possano aver portato ad un miglioramento generale dell'acuità visiva sia nel campo visivo cieco che nel campo visivo vedente.

AV Sloan Fract	OO	OD	OS			
Normativi (media±ds)	-0,15±0,10	-0,12±0,09	-0,14±0,10			
INIZIALE	-.29	-.19	-.12			
FINALE	-.27	-.26	-.22			
GRATINGS Fract	1 cpd	3 cpd	5 cpd	7 cpd	11 cpd	15 cpd
Normativi OO (% c.)	0,78±0,38	0,51±0,18	0,54±0,31	0,60±0,28	1,18±0,54	2,19±0,67
INIZIALE	151	111	100	46	27	18
FINALE	200	200	200	107	75	34

Tabella 3. Risultati nel test di acuità visiva (AV Sloan) e nel test che misura la sensibilità al contrasto (gratings). La tabella sull'acuità visiva Sloan indica lo spessore della linea espresso in minuti di arco (arcmin). È stato evidenziato un miglioramento nell'acuità visiva dopo l'allenamento psicofisico NRT e miglioramento della sensibilità al contrasto a tutte le frequenze spaziali (a 1,3,5,7,11 e 15 cicli per grado).

Perimetria HRDP	GRADI SPOSTAMENTO DA BORDO VERTICALE					
	>-10	-10 a -5	-5 a 0	0 a +5	+5 a 10	>+10
Spostamento bordo		0	0	0	0	
		-2 sx	0	0	0	

Tabella 4. Risultati della perimetria HRDP che ha misurato lo spostamento del bordo emianoptico dopo 9 mesi di training NRT. È stata rilevata un'apertura del campo visivo vedente pari a 2°.

BLINDSIGHT	OO (%correttezza)		Consapevolezza
	CVS(%)	CVD (%)	
INIZIALE	36		10
FINALE	78		70

Tabella 5. L'accuratezza della prestazione del paziente nel test di blindsight è aumentata di circa il 40% e la consapevolezza del 60% dopo 9 mesi di training psicofisico NRT.

BLINDSIGHT	OO (%correttezza)		Consapevolezza
	CVS (%)	CVD (%)	
INIZIALE	78		70
FINALE	84		70

Tabella 6. Ulteriore miglioramento del 5% nell'accuratezza del test di blindsight dopo la riabilitazione combinata NRT e tDCS.

RAREBIT	Quadrante alto- sx	Quadrante Basso-sx	Quadrante Alto-dx	Quadrante Basso dx
AUMENTO %				
INIZIALE	15	17	98	100
FINALE	53	55	100	99

Tabella 7. Perimetria misurata prima e dopo la riabilitazione combinata NRT e tDCS attraverso il software Rarebit perimetry version 4. Il paziente ha ottenuto un allargamento del campo visivo nell'emicampo visivo sinistro pari a circa il 40%.

CAPITOLO 9: DISCUSSIONE tDCS

Come precedentemente citato, lo studio di Antal e colleghi (2001) è stato il primo a dimostrare che la tDCS, attraverso l'alterazione del potenziale di membrana di riposo e quindi la modificazione dell'eccitabilità dei neuroni, può portare alla variazione di alcune funzioni neurovisive di base, quali la sensibilità al contrasto. I singoli casi esposti nel presente elaborato sembrano sostenere la scoperta di Antal dei primi anni 2000. In entrambe le circostanze infatti la stimolazione catodica a corrente continua affiancata dal training psicofisico NRT sembra aver determinato un aumento generale della sensibilità al contrasto. Inoltre, in entrambi i casi clinici, sono stati notati alcuni cambiamenti nel campo visivo cieco: nel caso della signora C.B. un aumento della risposta corticale precoce e nel caso del signor M.L. un aumento di consapevolezza degli stimoli comparsi. Il primo esito può rappresentare un argomento a sostegno dell'incremento della sensibilità al contrasto, mentre il secondo può essere attribuito al potenziamento del fenomeno di blindsight, che raffigura uno dei principali obiettivi della riabilitazione neurovisiva.

Similmente a quanto riportato dall'analisi qualitativa dei risultati ottenuti dalla combinazione NRT e tDCS, nello studio pilota di Alber e colleghi (2017) e in quello di Plow e colleghi (2012), in cui sono stati coinvolti rispettivamente sette e otto pazienti con emianopsia, è stato ottenuto un incremento significativo dell'espansione del campo visivo (misurato dalle perimetrie) in seguito all'allenamento VRT in combinazione con tDCS. Il training VRT però, a differenza del protocollo NRT utilizzato dai partecipanti in questo elaborato, non prevedeva una differenziazione degli strumenti utilizzati per misurare la prestazione dei partecipanti e per diversificare le componenti della visione. I miglioramenti del campo visivo venivano infatti misurati con lo stesso software utilizzato per il trattamento e non avvalendosi di una delle perimetrie solitamente utilizzate in ambito clinico (Horton, 2005).

CAPITOLO 10: DISCUSSIONE FINALE

I risultati ottenuti dalla riabilitazione con il training psicofisico NRT e con il training combinato (NRT e tDCS) suggeriscono che dopo il periodo di plasticità spontanea, quindi successivamente i sei mesi trascorsi dall'evento lesivo, può verificarsi un ulteriore recupero in termini di restituzione delle funzioni perdute. Abbiamo potuto dimostrare infatti che l'allenamento psicofisico eseguito adottando una pratica intensiva ed estensiva può portare alla restituzione del campo visivo. Inoltre, il contributo (seppur limitato) della stimolazione elettrica transcranica all'allargamento del campo visivo potrebbe essere quello di amplificare l'effetto ottenuto dal training NRT e di riuscire a recare un cambiamento permanente prolungandone il beneficio. A sostegno di quanto appena riportato, il gruppo di ricerca milanese composto da Perin, Matteo, Viganò e Cerri in una metanalisi pubblicata nel 2016 ha analizzato diversi tipi di riabilitazione neurovisiva: l'allenamento "del confine", ovvero un training visivo volto a stimolare solo il bordo emianoptico; l'allenamento del blindsight, mirato ad esercitare a rilevare consapevolmente gli stimoli nel campo visivo cieco e la stimolazione elettrica non invasiva a corrente continua. I ricercatori hanno concluso riportando che il ruolo della tDCS sembra essere quello di amplificare gli effetti ottenuti dal training neurocomportamentale, anche se le evidenze erano minime.

Nello specifico, nel presente elaborato è emerso che la riabilitazione combinata sembra aver causato un aumento qualitativo dell'elaborazione visiva sia nell'area dello scotoma sia lungo il bordo emianoptico. In aggiunta, è stato riscontrato un potenziamento sia dell'accuratezza sia della consapevolezza nei test di blindsight (gabor blindsight e riconoscimento di forme presentate nel campo visivo cieco).

Come anche dimostrato da Huxlin e collaboratori (2009), l'allenamento specifico nella porzione cieca del campo visivo può portare ad un "riapprendimento percettivo" dell'elaborazione visiva che coinvolge perfino stimoli visivi complessi.

Questi risultati, in linea con quanto rivelato anche dallo studio di Barbot, Das, Melnick, Cavanaugh, Merriam, Heeger & Huxlin (2021) suggeriscono l'avvenuta riorganizzazione cerebrale che può avere coinvolto alcune regioni risparmiate all'interno della corteccia visiva primaria dell'emisfero danneggiato oppure vie extrastriate sottocorticali alternative.

Gli esiti ottenuti dalla riabilitazione sono in linea con i risultati conseguiti nello studio di Casco e collaboratori (2018). Il confronto tra i test neurovisivi prima e dopo il training psicofisico NRT ha infatti messo in luce i miglioramenti statisticamente significativi ottenuti dai partecipanti. È importante però tenere conto della variabilità del campione di studio (non tutti i partecipanti non hanno svolto gli stessi test neurovisivi durante la valutazione) e dei fattori individuali che possono aver interferito con l'analisi eseguita, quali la sede precisa della lesione, le conseguenze funzionali eterogenee e la durata del trattamento. Gli studi di Huxlin e colleghi non hanno mostrato dei limiti per quanto concerne il controllo dei movimenti oculari durante il training, in quanto muniti di eye tracker ad alta risoluzione. Nel nostro studio non è stato utilizzato un eye tracker ad alta risoluzione durante l'allenamento ma è stato adoperato durante la misurazione della perimetria HRDP e tuttavia il pattern di fissazione è stato monitorato analizzando i dati dal laboratorio durante le settimane di allenamento.

Inoltre occorre evidenziare che in questo elaborato il campione preso in esame per il protocollo combinato (NRT e tDCS) è molto piccolo e variabile, quindi può essere poco rappresentativo. Studi futuri potrebbero indagare in modo più approfondito il contributo della stimolazione elettrica al protocollo neurocomportamentale, reclutando un numero maggiore di partecipanti e possibilmente affiancando delle prove di neuroimmagine.

Infine un disegno sperimentale incrociato permetterebbe di chiarificare quantitativamente la validità della stimolazione elettrica non invasiva prima e dopo il training psicofisico.

BIBLIOGRAFIA

Ajina, S., Jünemann, K., Sahraie, A., & Bridge, H. (2021). Increased Visual Sensitivity and Occipital Activity in Patients With Hemianopia Following Vision Rehabilitation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(28), 5994–6005. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2790-20.2021>

Alber, R., Moser, H., Gall, C., & Sabel, B. A. (2017). Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Vision Restoration Training in Subacute Stroke Rehabilitation: A Pilot Study. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*, 9(8), 787–794.

<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.12.003>

All Lesions to Visual Pathways SSOM Flashcards - Cram.com.

<https://www.cram.com/flashcards/all-lesions-to-visual-pathways-ssom-1310047>

Antal, A., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*, 12(16), 3553–3555.

<https://doi.org/10.1097/00001756-200111160-00036>

Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Excitability Changes Induced in the Human Primary Visual Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation: Direct Electrophysiological Evidence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(2), 702.

<https://doi.org/10.1167/iovs.03-0688>

Barbot, A., Das, A., Melnick, M. D., Cavanaugh, M. R., Merriam, E. P., Heeger, D. J., & Huxlin, K. R. (2021). Spared perilesional V1 activity underlies training-induced recovery of luminance detection sensitivity in cortically-blind patients. *Nature Communications*, 12(1).

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26345-1>

Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition: Exploring the Brain, Enhanced Edition* (4th ed.). Jones & Bartlett Learning.

Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, *10*(4), 433–436.
<https://doi.org/10.1163/156856897x00357>

Casco, C., Barollo, M., Contemori, G., & Battaglini, L. (2018). Neural Restoration Training improves visual functions and expands visual field of patients with homonymous visual field defects. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *36*(2), 275–291.
<https://doi.org/10.3233/rnn-170752>

Chen, C. S., Lee, A. W., Clarke, G., Hayes, A., George, S., Vincent, R., Thompson, A., Centrella, L., Johnson, K., Daly, A., & Crotty, M. (2009). Vision-related quality of life in patients with complete homonymous hemianopia post stroke. *Topics in stroke rehabilitation*, *16*(6), 445–453.
<https://doi.org/10.1310/tsr1606-445>

Chokron, S., Perez, C., Obadia, M., Gaudry, I., Laloum, L., & Gout, O. (2008). From blindsight to sight: cognitive rehabilitation of visual field defects. *Restorative neurology and neuroscience*, *26*(4-5), 305–320.

Collignon, O., Dormal, G., Albouy, G., Vandewalle, G., Voss, P., Phillips, C., & Lepore, F. (2013). Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain : a journal of neurology*, *136*(Pt 9), 2769–2783.
<https://doi.org/10.1093/brain/awt176>

Cowey, A. (2009). The blindsight saga. *Experimental Brain Research*, *200*(1), 3–24.
<https://doi.org/10.1007/s00221-009-1914-2>

CREUTZFELDT, O. D., FROMM, G. H., & KAPP, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental neurology*, 5, 436–452.

[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(62\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(62)90056-0)

Danckert, J., & Rossetti, Y. (2005). Blindsight in action: what can the different subtypes of blindsight tell us about the control of visually guided actions? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(7), 1035–1046.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.02.001>

Das, A., & Huxlin, K. R. (2010). New Approaches to Visual Rehabilitation for Cortical Blindness: Outcomes and Putative Mechanisms. *The Neuroscientist*, 16(4), 374–387.

<https://doi.org/10.1177/1073858409356112>

Das, A., Tadin, D., & Huxlin, K. R. (2014). Beyond Blindsight: Properties of Visual Relearning in Cortically Blind Fields. *Journal of Neuroscience*, 34(35), 11652–11664.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1076-14.2014>

de Haan, G. A., Heutink, J., Melis-Dankers, B. J., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2015). Difficulties in Daily Life Reported by Patients With Homonymous Visual Field Defects. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 35(3), 259–264.

<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000244>

Denes, G. (2017). Plasticità cerebrale: Come cambia il cervello nel corso della vita (Quality paperbacks Vol. 488) (Italian Edition). Carocci editore.

Deveau, J., & Seitz, A. R. (2014). Applying perceptual learning to achieve practical changes in vision. *Frontiers in Psychology*, 5.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01166>

Dilks, D. D., Serences, J. T., Rosenau, B. J., Yantis, S., & McCloskey, M. (2007). Human adult cortical reorganization and consequent visual distortion. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(36), 9585–9594.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2650-07.2007>

Di Iorio, R., Rossi, S., & Rossini, P. M. (2022). One century of healing currents into the brain from the scalp: From electroconvulsive therapy to repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropsychiatric disorders. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 133, 145–151.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.10.014>

Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science (New York, N.Y.)*, 270(5234), 305–307.
<https://doi.org/10.1126/science.270.5234.305>

Goodwin, D. (2014). Homonymous Hemianopia: Challenges and solutions. *Clinical Ophthalmology*, 1919.
<https://doi.org/10.2147/oph.s59452>

Grunda, T., Marsalek, P., & Sykorova, P. (2013). Homonymous hemianopia and related visual defects: Restoration of vision after a stroke. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 73(2), 237–249.

Hadid, V., & Lepore, F. (2017). From Cortical Blindness to Conscious Visual Perception: Theories on Neuronal Networks and Visual Training Strategies. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00064>

Horton, J. C. (2005). Disappointing results from Nova Vision's visual restoration therapy. *British Journal of Ophthalmology*, 89(1), 1–2.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2004.058214>

Horton, J. C., Fahle, M., Mulder, T., & Trauzettel-Klosinski, S. (2017). Adaptation, perceptual learning, and plasticity of brain functions. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(3), 435–447.

<https://doi.org/10.1007/s00417-016-3580-y>

Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 278(961), 377–409.

<https://doi.org/10.1098/rstb.1977.0050>

Huxlin, K. R., Martin, T., Kelly, K., Riley, M., Friedman, D. I., Burgin, W. S., & Hayhoe, M. (2009). Perceptual Relearning of Complex Visual Motion after V1 Damage in Humans. *Journal of Neuroscience*, 29(13), 3981–3991.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.4882-08.2009>

Kasten, E., Wüst, S., Behrens-Baumann, W., & Sabel, B. A. (1998). Computer-based training for the treatment of partial blindness. *Nature medicine*, 4(9), 1083–1087.

<https://doi.org/10.1038/2079>

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398–4403.

<https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>

Maniglia, M., & Seitz, A. R. (2018). Towards a whole brain model of Perceptual Learning. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 47–55.

<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.10.004>

Marshall, R. S., Ferrera, J. J., Barnes, A., Xian Zhang, O'Brien, K. A., Chmayssani, M., Hirsch, J., & Lazar, R. M. (2007). Brain Activity Associated With Stimulation Therapy

of the Visual Borderzone in Hemianopic Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(2), 136-144.

<https://doi.org/10.1177/1545968307305522>

Marshall, R. S., Ferrera, J. J., Barnes, A., Xian Zhang, O'Brien, K. A., Chmayssani, M., Hirsch, J., & Lazar, R. M. (2008). Brain activity associated with stimulation therapy of the visual borderzone in hemianopic stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*, 22(2), 136–144.

<https://doi.org/10.1177/1545968307305522>

Matteo, B. M., Viganò, B., Cerri, C. G., & Perin, C. (2016). Visual field restorative rehabilitation after brain injury. *Journal of vision*, 16(9), 11.

<https://doi.org/10.1167/16.9>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3(Pt 3), 633–639.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x11>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901.

<https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>

Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 568(Pt 1), 291–303.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092429>

Pambakian, A. L., Mannan, S. K., Hodgson, T. L., & Kennard, C. (2004). Saccadic visual search training: a treatment for patients with homonymous hemianopia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(10), 1443–1448.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.025957>

Pelli, D. G. (1997). The VideoToolbox software for visual psychophysics: transforming numbers into movies. *Spatial Vision*, 10(4), 437–442.

<https://doi.org/10.1163/156856897x00366>

Plow, E. B., Obretenova, S. N., Halko, M. A., Kenkel, S., Jackson, M. L., Pascual-Leone, A., & Merabet, L. B. (2011). Combining Visual Rehabilitative Training and Noninvasive Brain Stimulation to Enhance Visual Function in Patients With Hemianopia: A Comparative Case Study. *PM&R*, 3(9), 825–835.

<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.05.026>

Plow, E. B., Obretenova, S. N., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Merabet, L. B. (2012). Comparison of visual field training for hemianopia with active versus sham transcranial direct cortical stimulation. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(6), 616–626.

<https://doi.org/10.1177/1545968311431963>

Pollock, A., Hazelton, C., Rowe, F. J., Jonuscheit, S., Kernohan, A., Angilley, J., Henderson, C. A., Langhorne, P., & Campbell, P. (2019). Interventions for visual field defects in people with stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

<https://doi.org/10.1002/14651858.cd008388.pub3>

Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. *Journal of Neurophysiology*, 28(1), 166–185.

<https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>

Ragland, D. R., Satariano, W. A., & MacLeod, K. E. (2005). Driving cessation and increased depressive symptoms. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(3), 399–403.

<https://doi.org/10.1093/gerona/60.3.399>

Raninen, A., Vanni, S., Hyvärinen, L., & Näsänen, R. (2007). Temporal sensitivity in a hemianopic visual field can be improved by long-term training using flicker stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(1), 66–73.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099366>

Sabel, B. A., Hamid, A., Borrmann, C., Speck, O., & Antal, A. (2020). Transorbital alternating current stimulation modifies BOLD activity in healthy subjects and in a stroke patient with hemianopia: A 7 Tesla fMRI feasibility study. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 154, 80–92.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.04.002>

Sagi, D. (2011). Perceptual learning in Vision Research. *Vision Research*, 51(13), 1552–1566.

<https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.10.019>

Sahraie, A., Treveltham, C. T., MacLeod, M. J., Weiskrantz, L., & Hunt, A. R. (2013). The Continuum of Detection and Awareness of Visual Stimuli Within the Blindfield: From Blindsight to the Sighted-Sight. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(5), 3579.

<https://doi.org/10.1167/iovs.12-11231>

Saionz, E. L., Tadin, D., Melnick, M. D., & Huxlin, K. R. (2020). Functional preservation and enhanced capacity for visual restoration in subacute occipital stroke. *Brain*, 143(6), 1857–1872.

<https://doi.org/10.1093/brain/awaa128>

Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R. and Casco, C., 2017. *Riabilitazione visiva dell'emianopsia*. Moasca: Fabiano.

Schlaug, G., & Renga, V. (2008). Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery. *Expert Review of Medical Devices*, 5(6), 759–768.

<https://doi.org/10.1586/17434440.5.6.759>

Sherman, S. M., & Spear, P. D. (1982). Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. *Physiological reviews*, 62(2), 738–855.

<https://doi.org/10.1152/physrev.1982.62.2.738>

Valenza, E., & Turati, C. (2019). Promuovere lo sviluppo della mente. Un approccio neurocostruttivista. Il Mulino.

Warren M. (2009). Pilot study on activities of daily living limitations in adults with hemianopsia. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association*, 63(5), 626–633.

<https://doi.org/10.5014/ajot.63.5.626>

Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1965). COMPARISON OF THE EFFECTS OF UNILATERAL AND BILATERAL EYE CLOSURE ON CORTICAL UNIT RESPONSES IN KITTENS. *Journal of Neurophysiology*, 28(6), 1029–1040.

<https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.6.1029>

Williams, J., Imamura, M., & Fregni, F. (2009). Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41(5), 305–311.

<https://doi.org/10.2340/16501977-0356>

Yavari, F., Jamil, A., Mosayebi Samani, M., Vidor, L. P., & Nitsche, M. A. (2018). Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)—An introduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 81–92.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>