



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Elaborato finale

**La Maculopatia di tipo Dome Shaped: descrizione, aspetti clinici,
comorbilità e trattamenti riabilitativi**

**Dome-Shaped Maculopathy: Description, Clinical Features, comorbidities
and Rehabilitative Treatments**

Relatore

Prof. Battaglini Luca

Laureanda: Alice Pozzi

Matricola: 2074255

Anno Accademico 2024/2025

INDICE

CAPITOLO 0: ABSTRACT	1
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	2
1.1 Il sistema visivo	2
1.1.1 L'anatomia dell'occhio.....	2
1.1.2 La retina e le vie visive.....	3
1.2 La Maculopatia	7
1.2.1 I sottotipi della maculopatia	7
1.3 la Maculopatia Dome Shaped	9
CAPITOLO 2: APPRENDIMENTO PERCETTIVO	15
2.1 Plasticità Neurale	15
2.2 Apprendimento percettivo: trattamenti riabilitativi	15
2.3 Introduzione alla Ricerca	17
2.3.1 Ipotesi sperimentale.....	17
CAPITOLO 3: METODI	19
3.1 Descrizione del paziente	19
3.2 Protocollo sperimentale	19
3.2.1 Neuro Restoration Training (NRT).....	19
3.2.2 NRT, descrizione particolare del compito.....	21
3.3 Apparato sperimentale	22
3.4 Test di valutazione	22
3.4.1 Acuità Visiva.....	22
3.4.2 Rarebit.....	22
3.4.3 Vernier.....	23
3.4.4 Contrast Gratings (CSF)	24
CAPITOLO 4: RISULTATI	25
4.1 Analisi dei dati	25
4.2 Acuità visiva	25
4.2.1 Lettere SLOAN.....	25
4.2.2 Test di Vernier.....	26
4.2.3 Rarebit Central Field/Fovea.....	26
4.2.4 Contrast Gratings.....	27
4.2.5 Protocollo NRT.....	29
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE	32
5.1 Limiti dello studio e potenziali sviluppi futuri	32
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI	34
Bibliografia	35

ABSTRACT

La maculopatia a cupola duomo (DSM) è un particolare tipo di maculopatia, definita anatomicamente come una protrusione convessa anteriore della macula. È molto complicato determinare i fattori genetici che predispongono una persona alla maculopatia. Infatti, risulta essere determinata da un complesso di fattori di varia natura, genetici e ambientali. Sebbene la DSM rappresenti un adattamento della macula per preservare la visione, nonostante l'allungamento assiale progressivo, le modifiche con cui essa si accompagna possono portare a deficit visivi.

Gli studi sull'apprendimento percettivo hanno evidenziato la straordinaria capacità del cervello di riorganizzarsi in seguito a danni o alterazioni della sua struttura biologica. Questo processo consente la formazione di nuove connessioni neuronali grazie a un allenamento costante e ripetitivo, permettendo così il recupero delle funzioni compromesse.

Sulla base di ciò, il programma riabilitativo Neuro Restoration Training (NRT) ha l'obiettivo di migliorare alcune funzioni visive, tra cui la sensibilità al contrasto e l'acuità visiva, in pazienti con deficit visivi diversi.

La presente tesi, si è proposta di studiare l'effetto di tale trattamento su una paziente con maculopatia dome shaped.

Dopo aver introdotto le basi anatomiche dell'occhio e delle vie visive, essenziali per la comprensione della maculopatia dome shaped, si esporrà l'ipotesi sperimentale e si tratteranno i metodi utilizzati per poterla verificare, tra cui l'apparato strumentale con cui sono stati somministrati i test pre e post allenamento, e si analizzeranno i risultati ottenuti.

Infine, si discuterà sui possibili miglioramenti al protocollo riabilitativo e le prospettive future.

1.1 Il sistema visivo

Il sistema visivo centrale comprende diverse strutture:

- La retina
- La proiezione retinofuga (via neurale che parte dall'occhio)
- Il nervo ottico, il chiasma ottico e il tratto ottico
- Il nucleo genicolato laterale (per la percezione visiva conscia)
- La corteccia visiva primaria (detta "striata")
- Aree corticali extrastriate.

1.1.2 l'anatomia dell'occhio

Il sistema visivo dei mammiferi parte dall'occhio. L'occhio è un organo specializzata per catturare, localizzare ed analizzare la luce. Esso è formato da una pupilla che permette alla luce di entrare e di raggiungere la retina, un foglietto sottile e fotosensibile situato nella parte posteriore dell'occhio (figura 1).

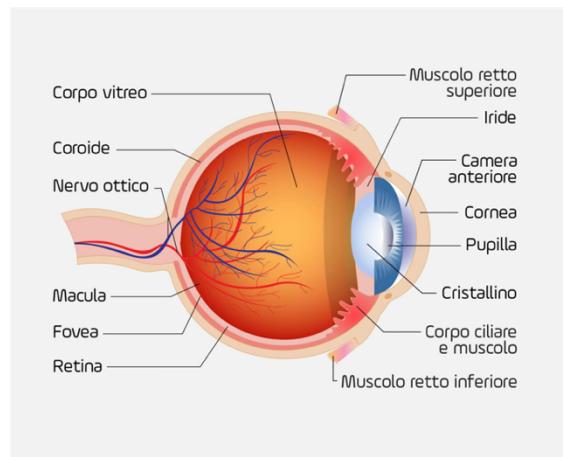


Figura 1: anatomia dell'occhio

Le dimensioni della pupilla sono controllate da un muscolo circolare chiamato "iride" (la cui pigmentazione costituisce il colore degli occhi). La pupilla e l'iride sono coperte da una superficie esterna vitrea e trasparente, chiamata cornea. La cornea continua nella sclera, che costituisce la parte bianca e dura del globo oculare. Sono inoltre presenti tre muscoli, chiamati extraoculari, inseriti nella sclera, i quali permettono la rotazione del globo. Essi giacciono sotto la congiuntiva, una membrana ripiegata che nasce dalla parte interna delle palpebre e si congiunge alla sclera. Infine, il nervo ottico fuoriesce dal retro dell'occhio, dalla regione chiamata disco ottico (detto anche "macchia cieca" per via dell'assenza di fotorecettori retinici), e raggiunge il cervello. Nel mezzo di ciascuna retina si trova una regione più scura.

Questa è la “macula”, dal latino “macchia”, deputata alla visione centrale. In questa stessa regione centrale la retina si assottiglia, prendendo il nome di “fovea”, dal latino “fossa”. L’occhio in sezione mostra poi un’altra struttura fondamentale, il cristallino, localizzato dietro l’iride, il quale va incontro a modificazioni che permettono ai nostri occhi di aggiustare la messa a fuoco di oggetti posti a diverse distanze. Questo è reso possibile grazie a dei filamenti sospensori legati ai muscoli ciliari.

L’occhio è formato per lo più da liquidi: l’umor acqueo si trova tra la cornea e il cristallino, l’umor vitreo si trova tra il cristallino e la retina. Rispettivamente, l’umor acqueo è limpido e trasparente ed ha la funzione di nutrimento e di mantenimento della pressione intraculare. L’umor vitreo invece è una sostanza gelatinosa con funzione di supporto strutturale, passaggio della luce e ammortizzazione. La luce che entra nell’occhio, perpendicolare alla superficie della cornea, passa alla retina. Invece, i raggi che colpiscono la superficie cornea curva, con un angolo non perpendicolare, vengono deviati affinché convergano comunque sulla retina. Per mettere a fuoco oggetti distanti o vicini, grazie alla cornea e al cristallino, l’occhio utilizza la rifrazione e l’accomodamento (ulteriore potere di messa a fuoco grazie a modifiche della sfericità del cristallino) (Bear et al., 2017, pp 307-313).

1.1.2 La retina e le vie visive

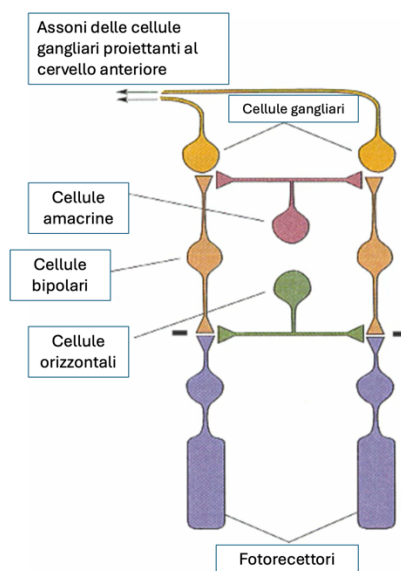


Figura 2: sistema di elaborazione dell’informazione retinica

I raggi di luce emessi o riflessi dagli oggetti dell’ambiente entrano nell’occhio attraverso la pupilla e, grazie al processo di messa a fuoco, formano immagini sulla retina. La retina possiede fotorecettori (figura 2), che rispondono alla luce attraverso la conversione della radiazione elettromagnetica in segnale nervoso. I fotorecettori sono di due tipi: a cono e a bastoncello. (Bear et al., 2017, p. 315)

I primi sono responsabili dell’elaborazione del colore di uno stimolo, e sono maggiormente attivi in condizioni di grande luminosità (condizione fotopica).

Sono circa 5 milioni e si trovano perlopiù concentrati nella fovea, al centro della retina, dove permettono la massimizzazione dell’acuità visiva. I secondi, ovvero i bastoncelli, rispondono invece in condizioni di scarsa luminosità (visione scotopica). Sono circa 120 milioni e

prevalentemente localizzati nella periferia della retina, dove la discriminazione dei colori è ridotta a causa del minor numero di coni, ma la sensibilità alla luce è elevata. Risultano quindi fondamentali nel passaggio da un ambiente molto illuminato ad uno poco illuminato, favorendo l'adattamento al buio. Il flusso di informazione visiva, oltre che per i fotorecettori, passa per altre due cellule della retina: le cellule bipolari e le cellule gangliari. (Bear et al., 2017, pp. 316-317). Infatti, I fotorecettori, nella via più diretta del flusso di informazione, inviano il segnale nervoso alle cellule bipolari tramite il rilascio di neurotrasmettitori (amminoacido glutammato) quando depolarizzati, modificandone il potenziale di membrana. A loro volta, le cellule gangliari riceveranno input dalle cellule bipolari, generando potenziali d'azione. La retina è tuttavia organizzata in maniera più complessa. Infatti, oltre alle cellule della via diretta, sono presenti cellule orizzontali e cellule amacrine, che costituiscono connessioni indirette. Le cellule orizzontali ricevono afferenze dai fotorecettori e influenzano sia le cellule bipolari che altri fotorecettori. Le cellule amacrine, invece, ricevono afferenze dalle cellule bipolari e proiettano lateralmente per influenzare le cellule gangliari così come altre cellule bipolari e amacrine. In più, le connessioni tra coni e cellule gangliari, nella retina centrale, sono dirette, con un rapporto quasi di 1:1. Nella periferia retinica, al contrario, le connessioni tra bastoncelli e cellula gangliare sono molteplici, ciò vuol dire che ad una singola cellula gangliare sono connessi molti fotorecettori. Questo è il motivo alla base di una migliore acuità in visione centrale e di una sensibilità alla luce maggiore in periferia (Bear et al., 2017, p. 340).

Le cellule gangliari, a differenza di tutte le altre cellule che fanno parte del sistema di base dell'elaborazione dell'informazione retinica, sono le uniche in grado di generare potenziali d'azione. Questa capacità risulta essenziale, poiché costituiscono anche la sola e unica via efferente che lascia la retina, proiettando i loro assoni lungo il nervo ottico, e trasmettendo quindi le informazioni fuori dall'occhio. I due nervi ottici che escono dall'occhio destro e sinistro si incontrano, unendosi, a formare il chiasma ottico, posto alla base del cervello. Nel chiasma ottico ha luogo la decussazione, ovvero l'incrocio di fibre da una parte del cervello all'altra, precisamente degli assoni che provengono dalle parti nasali delle retine. Dopo la decussazione, gli assoni della proiezione retinofuga (la via neurale che parte dall'occhio e arriva al tronco encefalico di ciascun lato) formano i tratti ottici. (Bear et al., 2017, pp. 344-345).

La presenza di due occhi determina la formazione sulla retina di due immagini. Queste due informazioni verranno poi elaborate e unificate a livello corticale per dare una visione unitaria e tridimensionale dell'ambiente circostante. Tuttavia, non tutto quello che c'è in un ambiente

può essere proiettato sulla retina, gli occhi e la loro struttura limitano la quantità di immagini che si possono vedere nello stesso tempo. Si definisce "campo visivo totale" quella regione di spazio che può essere vista da entrambi gli occhi, mantenendo lo sguardo fisso in un punto. Se si immaginasse una linea precisamente a metà di questo campo visivo totale, si delineerebbero l'emicampo visivo sinistro (a sinistra della linea mediana immaginaria) e l'emicampo visivo destro (a destra della linea mediana immaginaria). La porzione centrale di entrambi gli emicampi visivi è vista da entrambe le retine, per cui si chiama campo visivo binoculare. Tuttavia, c'è una particolarità da tenere in considerazione: tutta l'informazione proveniente dall'emicampo visivo sinistro viene inviata in direzione della parte destra del cervello (e viceversa). Ovvero, se si osservassero degli oggetti appartenenti alla regione binoculare dell'emicampo visivo sinistro, essi verrebbero proiettati sulla porzione della retina nasale dell'occhio sinistro e sulla retina temporale dell'occhio destro. La porzione più esterna dell'emicampo visivo sinistro viene vista solo dall'occhio sinistro, il quale invia però l'informazione all'occhio destro (per la decussazione). (Bear et al., 2017, p. 346)

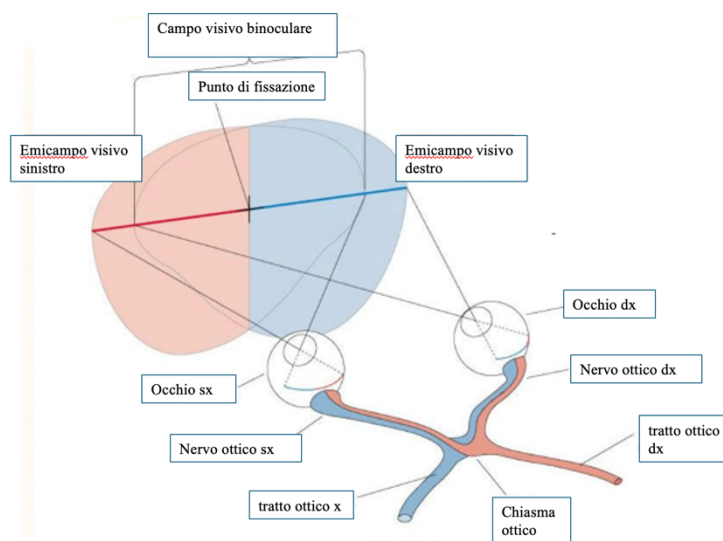


Figura 1: Emicampi visivi destro e sinistro

I due tratti ottici proseguono verso il talamo, precisamente nel nucleo genicolato laterale (NGL) destro e sinistro, che riceverà gli input da cellule gangliari di ambedue gli occhi. (Bear et al., 2017, pp. 350-351).

L'ultima tappa della via retinofuga iniziata, per l'appunto, nella retina, è rappresentata dalla corteccia visiva primaria V1, localizzata nel lobo occipitale, comprendente la superficie mediale dell'emisfero e circondante la scissura alcarina (profondo solco, figura 4). La V1 è chiamata anche corteccia striata per via del posizionamento dei suoi neuroni. Infatti, gli assoni mielinizzati sono disposti parallelamente alla superficie corticale, così da formare sezioni di

colore bianco. Il nucleo genicolato laterale è connesso alla V1 tramite la radiazione ottica, ovvero fasci di fibre nervose. (Bear et al., 2017, p. 354)

Il sistema visivo centrale possiede un'organizzazione peculiare: l'organizzazione retinotopica. Ciò significa che le cellule che si trovano spazialmente vicine nella retina, inviano informazioni a zone vicine nel NGL e in V1. Tuttavia, la mappatura del campo visivo appare distorta, poiché non solo le zone centrali dell'immagine che si sta osservando vengono notevolmente ingrandite (ovvero ci sono molti più neuroni in V1 che ricevono stimoli dalla retina centrale piuttosto che quelli che ricevono stimoli dalla retina periferica) ma tale immagine è anche invertita e speculare rispetto al campo visivo (figura 3) (Bear et al., 2017, pp. 354- 355).

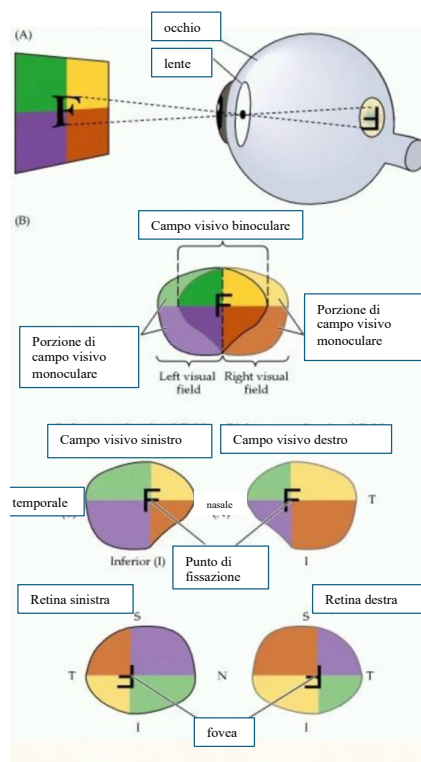


Figura 3: mappatura distorta

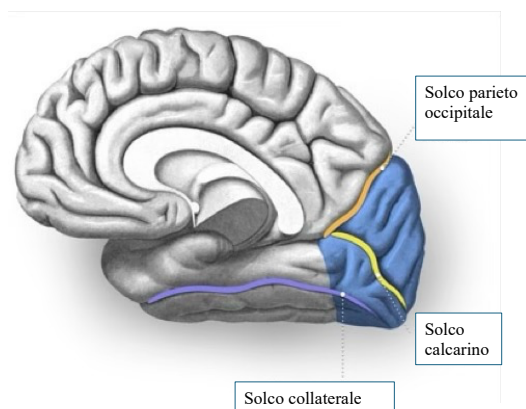


Figura 4: V1 e i tre solchi

Dopo la corteccia striata, il flusso di informazione segue principalmente due vie:

1. La via dorsale, o del *Where* (dove): si allunga dorsalmente verso il lobo parietale. È implicata nell'analisi del movimento. Ne fanno parte l'area MT (lobo mediotemporale) e l'area MST (mediotemporale superiore).
2. La via ventrale, o del *What* (cosa): si allunga ventralmente verso il lobo temporale. È coinvolta nel riconoscimento della forma degli oggetti e nella percezione del mondo visivo. Ne fanno parte l'area V4 e l'area IT (inferotemporale) (Bear et al., 2017, pp. 372-373).

La diffusa attività corticale, composta dalle numerose aree attive coinvolte nell'elaborazione dell'informazione visiva, viene poi combinata per formare un'unica e completa percezione del mondo.

1.2 la Maculopatia

La maculopatia è una patologia che si manifesta con la perdita della visione centrale per via della degenerazione dei fotorecettori nel centro della retina, per l'appunto nella macula (Vingerling, H., 1995). La retina è caratterizzata da un'organizzazione laminare, ovvero è formata da strati sovrapposti. L'epitelio pigmentato retinico (EPR) costituisce lo strato più profondo, adiacente alla coroide e sottostante ai fotorecettori. Oltre alla funzione di assorbimento della luce, l'EPR svolge un ruolo essenziale nel supporto trofico, metabolico e strutturale dei coni e dei bastoncelli. (Bear et al., 2017). In condizioni patologiche, come nella maculopatia, l'alterazione dell'EPR può compromettere la sopravvivenza dei fotorecettori, conducendo alla loro degenerazione o morte. (Caporossi et al., 2017). La maculopatia comprende sottotipi differenti, a cui seguono differenti deficit visivi, distinguibili per vari fattori come (ibidem):

- Età di insorgenza (degenerazione maculare legata all'età e degenerazione maculare giovanile o malattia di Stargardt),
- Causa scatenante (maculopatia da farmaci, maculopatia miopica)
- Fattori di rischio (genetica, stile di vita).

1.2.1 I sottotipi della maculopatia

La Degenerazione maculare senile

La Degenerazione maculare senile o legata all'età (DMLE) è una malattia molto diffusa tanto che nei paesi industrializzati rappresenta la principale causa di cecità legale in soggetti di età superiore ai 55 anni. Ha una prevalenza pari allo 0,2% della popolazione di età compresa tra i 55 e i 64 anni, fino a raggiungere il 13% nella popolazione di età superiore a 85 anni (Connell et al., 2009).

La DMLE è una malattia di tipo multifattoriale, in cui si riconoscono fattori di rischio ambientali, costituzionali e genetici. (Caporossi, 2017).

Per fattore di rischio si intende "una caratteristica individuale misurabile, i cui livelli sono associati in forma probabilistica a quote diverse di rischio di andare incontro, entro tempi determinati, ad un evento. Lo stadio precoce della malattia si manifesta con alterazioni

dell'epitelio pigmentato retinico (EPR), ovvero zone focali anomale nella pigmentazione (iper o ipopigmentazione), e la presenza di Drusen, ovvero depositi di materiale amorfo, lipidico, localizzato al di sotto dell'EPR. Questo rappresenta un rallentamento nell'attività metabolica svolta da parte delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico.

Lo stadio avanzato della malattia si distingue in forma atrofica o essudativa. La DMLE atrofica è la forma più frequente, caratterizzata da modificazioni atrofiche dei fotorecettori, evoluzione lenta e raramente grave perdita di visione. La forma essudativa è la forma più rara, è accompagnata da una crescita di vasi neoformati che provengono per la maggior parte dalla coroide e che tendono al sanguinamento e alla conseguente cicatrizzazione. Il decorso della malattia è molto rapido con possibile perdita visiva in pochi mesi. (ibidem)

La maculopatia miopica

La miopia patologica si riferisce a una condizione in cui gli individui hanno una lunghezza assiale del bulbo oculare superiore a 25,5 mm e meno di 6,00 Diottrie. La miopia patologica inizia solitamente nell'infanzia, tra i 5 e i 10 anni, e progredisce fino alla terza decade di vita o anche oltre. L'allungamento eccessivo del bulbo oculare provoca una deformazione della zona posteriore dell'occhio con alterazioni caratteristiche dello stiramento della retina e della coroide. La maculopatia miopica è una complicanza della miopia patologica e coinvolge soprattutto la macula. (Rufino, 2012).

È molto complicato determinare i fattori genetici che predispongono una persona alla miopia. Infatti, è determinata da un complesso di fattori di varia natura, genetici e ambientali (Rufino, 2012).

Le alterazioni corioretiniche tipiche della maculopatia miopica comprendono (Caporossi, 2017, p. 306):

- Lo stafiloma posteriore, considerata la causa dello sviluppo della maculopatia miopica,
- L'atrofia corioretinica (all'esame del fundus appare come un'isola giallastra a livello del polo posteriore, per via di un assottigliamento della retina)
- Lacquer craks (strie depigmentate in zona maculare causate dalla rottura della membrana di Bruch per eccessivo allungamento del bulbo oculare), con riduzione dell'acuità visiva e comparsa di scotoma
- Neovascolarizzazione coroidale (CNV): si sviluppa nel 5-10% degli occhi con lunghezza assiale superiore a 26,5 mm. Si associa a riduzione dell'acuità visiva, metamorfopsie e scotoma centrale

1.3 La Maculopatia Dome Shaped

La macula a cupola (DSM, Dome-Shaped Macula) è stata descritta per la prima volta da Gaucher e collaboratori come una protrusione convessa anteriore della macula, osservabile nelle immagini di tomografia a coerenza ottica (OCT) (Gaucher et al., 2008). La ricerca trattava di uno studio retrospettivo di fascicoli clinici di 140 pazienti miopi che presentavano una strana protuberanza a livello della macula. In seguito all'osservazione dei loro occhi, ne sono stati identificati 15 che presentavano la macula a cupola. Dei 10 pazienti a cui era stata diagnosticata la DSM, 8 erano donne, 11 avevano una sostanziale perdita visiva mentre 8 occhi presentavano metamorfopsia. L'acuità visiva media degli occhi studiati era di 20/50 (Gaucher et al., 2008) e alla biomicroscopia del fundus, tutti gli occhi presentavano uno stafiloma miopico e la lunghezza assiale media era di 26,92 mm. Come descritto da Spaide, "uno stafiloma posteriore è un'estroflessione di una regione circoscritta del fondo posteriore" (Spaide, 2014). Inoltre, in tutti e 15 gli occhi sono stati osservati alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico (RPE). Attraverso l'analisi dei dati, Gaucher e collaboratori erano giunti a ipotizzare che lo stafiloma miopico posteriore fosse responsabile della perdita visiva. Inoltre, non avevano osservazioni cliniche di macula a cupola in occhi non miopi o senza stafiloma posteriore.

Uno studio successivo di Lee e collaboratori del 2020 si è focalizzato sulla ricerca del profilo strutturale della macula a cupola e di valutarne l'associazione con i disturbi maculari miopici (Lee et al., 2020). Essi si sono avvalsi della Tomografia a Coerenza Ottica con Imaging a Profondità Migliorata (EDI-OCT) per avere una migliore visione dei tessuti oculari profondi, compresi corioide e sclera. Hanno esaminato retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti con miopia degenerativa e hanno indagato principalmente lo spessore della sclera e della corioide, l'associazione tra altezza della cupola e il diametro della cupola e l'incidenza dei disturbi maculari confrontata tra occhi senza e con macula a cupola.

"Lo spessore della sclera è stato definito come la distanza tra il bordo interno e quello esterno della sclera, tracciando una linea perpendicolare tra i due bordi" (Lee et al., 2020). "Lo spessore della corioide è stato definito come la distanza tra la linea iper riflettente della membrana di Bruch e l'interfaccia corio-sclerale" (Lee et al., 2020).

Per quanto riguarda altezza e diametro, gli autori hanno dato le seguenti definizioni:

"È stata tracciata una linea che collega i bordi della sclera a cupola, definita come il diametro della base della cupola" e "Un'altra linea perpendicolare, che parte dal vertice della cupola e

termina sulla linea di misurazione del diametro della base, è stata tracciata. La lunghezza di questa seconda linea è stata definita come altezza della cupola” (Lee et al., 2020).

È stato deciso di diagnosticare una macula a cupola quando veniva rilevata un'altezza della cupola superiore a 50 μm (Lee et al., 2020). Sono stati osservati i seguenti risultati:

- Una diagnosi di macula a cupola è stata fatta in 60 occhi (40,8%) di 42 pazienti. In questi occhi, lo spessore sclerale subfoveale e lo spessore coroidale centrale erano rispettivamente $401,2 \pm 98,9 \mu\text{m}$ e $37,6 \pm 21,4 \mu\text{m}$. La neovascolarizzazione coroidale miopica, la foveoschisi miopica e i fori maculari sono stati riscontrati rispettivamente in 10 occhi (16,7%), 9 occhi (15,0%) e 6 occhi (10,0%). (Lee et al., 2020).
- La macula a cupola non è stata riscontrata in 87 occhi (59,2%) di 64 pazienti. In tali occhi, lo spessore sclerale subfoveale e lo spessore coroidale centrale erano rispettivamente $315,7 \pm 93,5 \mu\text{m}$ e $44,6 \pm 27,3 \mu\text{m}$. La neovascolarizzazione coroidale, la foveoschisi miopica e i fori maculari sono stati riscontrati rispettivamente in 20 occhi (22,9%), 16 occhi (18,4%) e 2 occhi (2,3%). (Lee et al., 2020).

Da queste osservazioni gli autori hanno concluso che l'incidenza di neovascolarizzazione coroidale, foveoschisi miopica e fori maculari non risultava differente tra i due gruppi, così come la differenza nello spessore coroidale centrale. Mentre lo spessore della sclera subfoveale era significativamente maggiore negli occhi con macula a cupola.

Sebbene gli occhi con macula a cupola presentassero un grado di miopia maggiore rispetto agli occhi senza, la BCVA (Best Corrected Visual Acuity) non risultava differente tra i due gruppi. (Lee et al., 2020).

Poi, analizzando le varie patologie maculari in occhi con macula a cupola, sono state riscontrate differenze nell'altezza e nel diametro tra occhi con foveoschisi miopica e senza. Per la precisione, un'altezza e un diametro della cupola maggiore, sembrano essere associate a un'incidenza di foveoschisi miopica minore (“l'altezza della cupola negli occhi senza foveoschisi miopica era significativamente maggiore rispetto agli occhi con foveoschisi miopica”). Da questo risultato, Lee e collaboratori suggerirono un possibile effetto preventivo della macula a cupola nell'insorgenza della foveoschisi miopica, probabilmente riducendo la trazione sulla fovea quando la cupola è sufficientemente elevata. (Lee et al., 2020).

Per quanto riguarda la presenza di stafiloma inferiore, che nello studio di Gaucher e collaboratori del 2008 era previsto in ogni occhio in cui era stata diagnosticata la macula a cupola, nello studio di Lee e collaboratori, la sua incidenza non era significativamente diversa tra occhi con e senza macula a cupola. Anche per quanto riguarda l'associazione tra macula a

cupola e perdita visiva (Gaucher et al., 2008), nello studio appena descritto non è stata confermata, in quanto non sono emerse differenze significative nella BCVA tra gli occhi con e senza macula a cupola, né tra gli occhi privi di disturbi maculari.

La maggior parte degli studi che si sono interessati della DSM trattavano di occhi altamente miopi e i dati erano prelevati da database ospedalieri. Uno studio del 2025 ha perciò cercato di analizzare la frequenza, le caratteristiche morfologiche e i fattori di rischio della maculopatia a cupola nella popolazione generale, dominata da occhi lievemente miopi o non miopi.

Un totale di 1356 soggetti con età maggiore di 50 anni è stato esaminato nello studio, tuttavia, sono stati inclusi solo 923 occhi, per motivi di esclusione tra cui: presenza di malattie oculari associate ed alterazioni vascolari retiniche o coroidali (Neovascolarizzazione coroideale (CNV), cataratta, Retinopatia diabetica (DR) e altre) e motivi legati alla qualità delle immagini. La prevalenza complessiva di DSM è risultata del 3,03% (28 occhi su 923). Tra i 906 occhi con lunghezza assiale (AL) $\leq 26,0$ mm, la maculopatia a cupola è stata identificata in 27 occhi, con una prevalenza del 2,98%. Inoltre, una lunghezza assiale maggiore e il sesso femminile risultavano significativamente associati a DSM. Nessun occhio con DSM presentava stafiloma posteriore (Li et al., 2025).

Negli occhi con DSM, la lunghezza assiale media (AL) era di $23,32 \pm 1,31$ mm ed era maggiore rispetto agli occhi senza DSM e il sesso femminile risultava più probabilmente associato.

Tra gli occhi con DSM: 13 occhi (46,4%) erano emmetropi, 9 occhi (32,1%) erano affetti da ipermetropia lieve, 0 occhi presentavano ipermetropia moderata o grave. 6 occhi (21,4%) erano miopi, di cui: 4 (14,3%) con miopia lieve, 1 (3,6%) con miopia moderata e 1 occhio presentava miopia elevata (SER $< -6,0$ D e AL $> 26,0$ mm). Per SER si intende equivalente sferico medio e negli occhi con DSM era di circa $-0,17 \pm 2,85$ D.

Questi risultati mostrano che la maculopatia a cupola non è necessariamente associata a occhi miopi, ma risulta essere addirittura più comune in occhi ipermetropi rispetto a quelli miopi. Infatti, il 78,57% degli occhi di questo studio (22 su 28 occhi con DSM) erano emmetropi o ipermetropi. (Li et al., 2025)

Diversi studi hanno esaminato le alterazioni dello spessore coroidale negli occhi con DSM, ma i risultati risultano controversi. Per esempio, nello studio precedentemente citato di Lee e collaboratori del 2020, lo spessore coroidale centrale non risultava alterato negli occhi con macula a cupola. Altri studi invece hanno riportato un ispessimento della coroide in presenza della DSM (Chebil et al., 2014). Lo studio di Li et al. del 2015, invece, mostra un

assottigliamento diffuso della coroide sia nella fovea che nella regione parafoveale e un aumento dello spessore retinico centrale negli occhi con DSM. (Li et al., 2025).

La prevalenza della macula a cupola risulta ancora oggi non del tutto definita. I primi studi, tra cui quello di Gaucher e collaboratori, stimavano una prevalenza del 10,7% su soggetti miopi. Lo studio di Liang et al. invece contava 225 occhi con miopia elevata su 1118, quindi il 20,1% (Liang et al., 2015). Lo studio di Li et al. invece, ha mostrato una prevalenza del 3,03% nella popolazione studiata di età superiore ai 50 anni. Questo tasso è significativamente inferiore rispetto alle percentuali riportate negli studi che avevano come popolazione occhi miopi o altamente miopi, ma indica comunque che la DSM si possa riscontrare anche negli occhi senza alta miopia. La variabilità dei risultati ottenuti nei diversi studi può essere dovuta a diversi fattori: criteri di inclusione differenti, popolazioni studiate diverse, dimensioni del campione variabili, fattori metodologici (Li et al., 2025). Anche la stessa definizione di macula a cupola risulta essere controversa (compresa la soglia di 50 μ m della protrusione della macula, valore sopra il quale si è scelta la diagnosi di macula a cupola).

Tuttavia, l'associazione tra spessore sclerale subfoveale e DSM è condivisa dalla maggior parte degli studi effettuati (figura 5).

“Lo spessore medio della sclera subfoveale misurato negli occhi con macula a cupola era di 570 μ m (deviazione standard = 221 μ m), mentre lo spessore nei 25 occhi con miopia elevata ma senza macula a cupola era di 281 μ m (\pm 85 μ m). Lo spessore della sclera al di fuori della regione maculare era simile nei due gruppi, evidenziando l'ispessimento sclerale relativamente localizzato nella regione maculare” (Imamura et al., 2011). Allo stesso modo, un risultato simile lo riportarono Elleban e collaboratori, dove riscontrarono un ispessimento della sclera maggiormente localizzato nella fovea (Elleban et al., 2013).

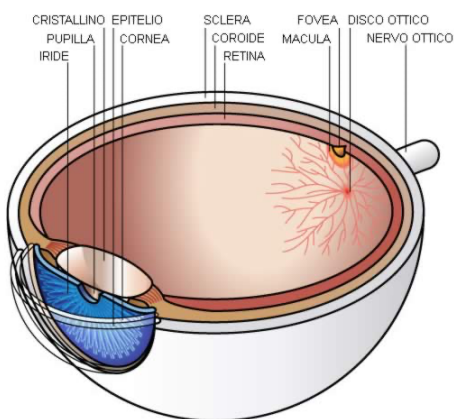


figura 5: sezione dell'occhio. Focus su sclera, coroide, retina

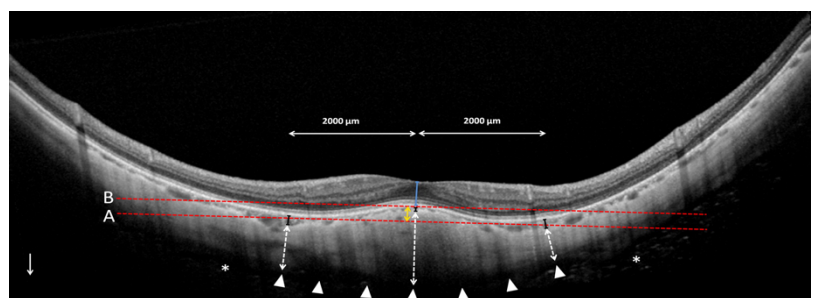


figura 6 (presa da Elleban et al., 2014): spessore coroidale (linea nera), spessore retinico (linea blu), spessore sclerale (linea bianca), altezza del rigonfiamento maculare (linea gialla).

Un ulteriore studio longitudinale effettuato da Elleban e collaboratori del 2014 ha evidenziato che a distanza di 2 anni in media, in occhi con una configurazione maculare a cupola e miopia elevata si riscontrava (figura 6): un allungamento progressivo del bulbo oculare, un assottigliamento sclerale medio a livello della fovea (di 11,4 μm) e un aumento dell'altezza della cupola (21,1 μm). (Elleban et al. 2014)

Sulla base di queste osservazioni, diversi autori hanno cercato di individuare i possibili fattori scatenanti lo sviluppo della macula a cupola, convergendo verso ipotesi comuni.

Lee et al. hanno osservato che lo spessore medio della sclera subfoveale negli occhi con stafiloma inferiore era di circa 54 μm maggiore rispetto agli occhi senza stafiloma inferiore nei pazienti con macula a cupola. Anche se la differenza non era statisticamente significativa, hanno pensato ad una possibile associazione tra stafiloma inferiore e macula a cupola. Coerentemente con questo, Li e collaboratori scrivono: “Una lunghezza assiale maggiore era significativamente associata alla presenza di DSM”. Poiché, come citato precedentemente, avanzando con l'età si ha un allungamento progressivo del globo oculare e un assottigliamento sclerale, lo sviluppo di macula a cupola potrebbe essere dovuto a un rimodellamento localizzato della macula per preservare la visione (Li et al., 2025), a fronte dell'allungamento assiale progressivo. La configurazione a cupola potrebbe contribuire a mantenere l'emmetropizzazione, processo che si ipotizza moduli la crescita della fovea e della periferia (Jain et al. 2021). Infatti, sia la miopia elevata sia l'emmetropizzazione possono alterare la struttura della sclera (Imamura et al., 2021). Negli occhi con macula a cupola questo processo potrebbe costringere la macula a restare in una posizione fissa mentre le altre parti più periferiche dell'occhio si espandono poiché risultano sfocate. Questo contribuisce a generare effetti locali nella sclera come parte di un processo adattivo che differisce tra la macula centrale e le aree circostanti. Poiché la macula a cupola si verifica solo in alcune persone, è probabile che la sua patogenesi derivi da una combinazione di fattori genetici e ambientali. (Imamura et al., 2021).

Sebbene la DSM rappresenti un adattamento della macula per preservare la visione nonostante l'allungamento assiale progressivo, le modifiche con cui essa si accompagna portano a un danno dei fotorecettori e del complesso EPR - membrana di Bruch, contribuendo alla perdita visiva (Jain et al., 2021). Per quanto riguarda la sintomatologia, essendo la prevalenza della patologia maggiore nelle persone con miopia, essa non è tanto dovuta alla presenza della DSM in sé, quanto ai cambiamenti secondari nella fovea sovrastante e nella retina perifoveale. Pertanto, lo spettro clinico varia da soggetti asintomatici a pazienti con metamorfopsia, perdita

visiva graduale da lieve a moderata nell'arco di alcuni anni (Jain et al., 2021) e scotomi (macchie scure nel campo visivo centrali o paracentrali).

CAPITOLO 2

APPRENDIMENTO PERCETTIVO

2.1 Plasticità neurale

Nonostante la formazione di connessioni attività-dipendenti avvenga già prima della nascita in risposta a scariche neuronali spontanee, nel nostro sistema visivo tale sviluppo avviene in maniera più massiccia dopo la nascita, ed è influenzato dalle esperienze percettive e sensoriali (Bear et al., 2017). Ciò significa che maggiore è l'esperienza del mondo, maggiore è l'apprendimento, inteso come modifiche sinaptiche e consolidamento delle connessioni tra neuroni.

Da questo, deriva che il modo in cui il mondo appare percettivamente a un soggetto non dipende solo dagli oggetti o dalle caratteristiche presenti nel suo ambiente, ma anche dall'apprendimento o dall'esperienza pregressa con quegli oggetti o caratteristiche (Prettyman, 2019). Infatti, gli elementi di cui si fa esperienza sono mantenuti in memoria e vengono recuperati tramite la riattivazione delle reti neurali che si sono formate al momento della codifica (Bear et al., 2017).

Tutto questo è reso possibile dalla plasticità neurale, ovvero dalla capacità del nostro cervello di riorganizzarsi e riadattarsi nel corso della vita. Quando il sistema nervoso cambia, si verifica un cambiamento correlato nel comportamento o nella funzione psicologica (Kolb, Gibb, & Robinson, 2003). Per cambiamento si intende non solo la modifica di circuiti neuronali già esistenti, ma anche la generazione di nuovi.

Sulla base di queste considerazioni, molteplici trattamenti riabilitativi cercano di far fronte a eventuali deficit risultanti da lesioni cerebrali (dovute a ictus, interventi chirurgici, traumi cranici, ecc.), o da alterazioni della struttura biologica.

2.2 Apprendimento percettivo: trattamenti riabilitativi

Nel campo dei trattamenti riabilitativi visivi, una tecnica utilizzata è l'apprendimento percettivo (AP), molto utile per trattare una serie di patologie che colpiscono la visione centrale. In particolare, un esercizio ripetuto e continuo sembra comportare una riorganizzazione e un rafforzamento dei circuiti cerebrali implicati nel compito allenato, determinando una più efficiente codifica e decodifica dell'informazione che arriva alle strutture cerebrali. Allenandosi su compiti visivi di base, i soggetti potrebbero quindi migliorare le loro capacità visive come l'acuità visiva (VA), la funzione di sensibilità al contrasto (CSF) e

riduzione dell'affollamento visivo. Uno degli approcci più efficaci consiste in un compito di rilevamento del contrasto con una patch di Gabor a basso contrasto, affiancato sopra e sotto da patch di Gabor ad alto contrasto (Maniglia et al., 2016a). Una patch di Gabor è una griglia che presenta diverse barre vicine (determinate dalla frequenza spaziale) con un preciso orientamento e livello di contrasto (figura 7) circoscritto da una gaussiana.

In generale, è stato visto che flankers collineari (ovvero quei patch di Gabor posti sopra e sotto al patch centrale, allineati in modo regolare) posti a una distanza di 3–4 volte la lunghezza d'onda del target di Gabor (λ), migliorano il rilevamento del target, abbassando la soglia di contrasto necessario per vederlo (facilitazione) (figura 8).

Al contrario, per distanze target-flanker più brevi ($1-2\lambda$), la soglia di rilevamento del contrasto del target aumenta rispetto alla condizione in cui il target è presentato da solo, portando a soppressione (Polat & Sagi, 1993, come citato in Maniglia et al., 2016a).

Esistono poi ulteriori evidenze di facilitazione collineare nella periferia prossimale del campo visivo (eccentricità di 4°) a una distanza target-flanker maggiore rispetto alla fovea (tra 7λ e 8λ) (Lev & Polat, 2011; Maniglia et al., 2011, 2015, come citati in Maniglia et al., 2016) suggerendo che, affinché l'effetto di facilitazione si verifichi, gli stimoli possono essere anche più distanti tra loro rispetto a come dovrebbero essere perché ciò avvenga nel centro del campo visivo.

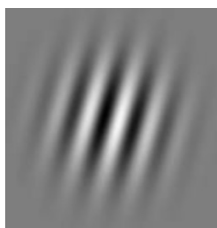


Figura 7: Patch di Gabor

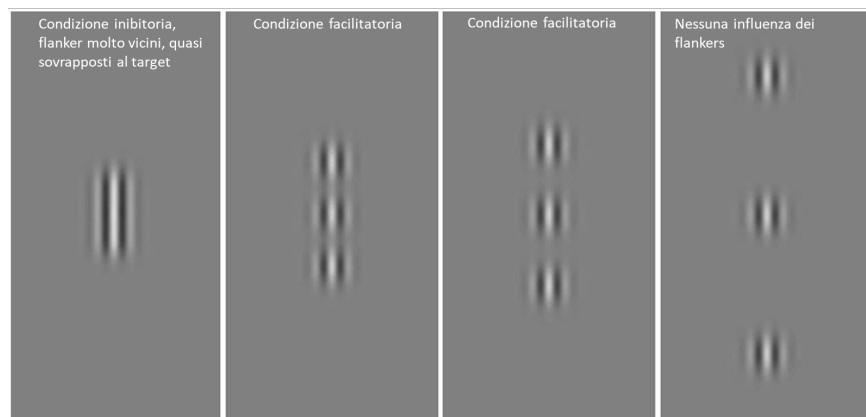


Figura 8: Gabor e flankers nelle varie condizioni: inibitoria, facilitatoria, nessuna influenza

Queste modulazioni nella percezione del contrasto dovute alla presenza dei flankers sono chiamate interazioni laterali e il loro substrato neurale è a livello della corteccia visiva primaria. Quindi, è possibile parlare di interazioni inibitorie o facilitatorie, a seconda che il compito venga reso più o meno difficile dalla presenza dei flankers.

Nel campo dell'apprendimento percettivo, il protocollo VRT (Visual Restoration Training), concettualizzato per la prima volta da Kasten, Wüst, Behrens-Baumann e Sabel nel 1998, è un

esempio di come il potenziale plastico del sistema visivo adulto possa essere utilizzato a scopo terapeutico. L'allenamento computerizzato da loro proposto risultò efficace supponendo la riattivazione di neuroni sopravvissuti nella regione cerebrale parzialmente danneggiata, ovvero la zona di transizione (o le isole di visione residua) (Kasten et al., 1998). Secondo l'ipotesi della "struttura residua minima" (Sabel, 1997), la sopravvivenza del 10-15% dei neuroni è sufficiente per il recupero delle funzioni visive di base, ovvero pochissimi neuroni residui in queste aree parzialmente danneggiate potrebbero essere sufficienti per riattivare le funzioni visive.

2.3 Introduzione alla ricerca

In uno studio di Maniglia e collaboratori del 2016, si è visto che, in pazienti affetti da Maculopatia degenerativa, l'apprendimento percettivo con un compito visivo di basso livello ha prodotto benefici anche per funzioni visive non direttamente allenate (come la sensibilità al contrasto) per fenomeni legati alla plasticità neuronale corticale e al trasferimento dell'apprendimento. In questo studio si cerca allora di indagare il miglioramento della visione centrale in un paziente affetto da una particolare tipo di Maculopatia, la maculopatia a cupola duomo.

2.3.1 Ipotesi sperimentale

Numerosi studi hanno dimostrato, attraverso i risultati ottenuti, l'efficacia dell'apprendimento percettivo, precedentemente descritto, nel potenziare la visione e suggeriscono che un allenamento con stimoli specifici per la corteccia visiva primaria, come gli stimoli Gabor utilizzati nel protocollo NRT, possa riattivare il potenziale plastico della corteccia visiva (Casco et al., 2018). Sulla base di questi studi, e dell'anamnesi effettuata al paziente che si è rivolto al centro Neurovisus dell'Università di Padova, si decide di iniziare un percorso di trattamento riabilitativo Neuro Restoration Training.

Il presente studio propone di valutare l'efficacia di tale trattamento in un soggetto affetto da Maculopatia di tipo Dome Shaped, ipotizzando che al termine di un periodo di 4-6 mesi il soggetto in questione riporti dei miglioramenti visivi.

Il soggetto è stato valutato pre e post trattamento con quattro test: il test per l'acuità visiva, il test Rarebit, Vernier e il test per la sensibilità al contrasto (CSC).

Si ipotizza che i valori del post allenamento siano differenti rispetto al test effettuati prima di iniziare.

CAPITOLO 3

METODI

3.1 Descrizione del paziente

La paziente è una signora di 71 anni e si presenta al servizio NeuroVis.U.S. dell'Università degli Studi di Padova per una valutazione delle funzionalità visive in seguito alla diagnosi di Maculopatia dome shaped in occhio destro. Durante la fase di anamnesi, la signora riporta di essere stata sottoposta in entrambi gli occhi ad un intervento di correzione di ptosi palpebrale superiore, all'operazione per cataratta e ad un intervento chirurgico di correzione della miopia. Ha, inoltre, effettuato un Training visivo presso un centro di ipovisione che prevedeva la stimolazione passiva del sistema visivo tramite presentazione di una scacchiera bianca e nera. In seguito all'esame OCT (Tomografia Ottica Computerizzata) si riscontra un lieve aumento degli spessori della neuroretina con presenza di piccola cisti sierosa intraretinica foveale in profilo miopico in occhio destro, un'alterazione dell'interfaccia vitreo-retinica con foro maculare in formazione, e lieve aumento dello spessore della neuroretina in profilo miopico in occhio sinistro.

Inoltre, nella visita oculistica eseguita prima del colloquio registra la seguente acuità visiva:

- 7/10 (-3.25) in Occhio Destro (OD)

- 8/10 scarsi (-1.75) in Occhio Sinistro (OS)

Per quanto riguarda il resoconto soggettivo, la paziente riporta di aver percepito un peggioramento della vista nei mesi precedenti al colloquio, in particolare nella visione scotopica (in condizioni di bassa luminosità). Oltre a questo, afferma di percepire nel suo emicampo visivo destro centrale una distorsione delle immagini.

3.2 Protocollo sperimentale

3.2.1 Neuro Restoration Training (NRT)

L'Università di Padova ha sviluppato un protocollo riabilitativo chiamato Neuro Restoration Training (NRT).

Si tratta di una procedura di apprendimento percettivo computerizzato che utilizza algoritmi che controllano l'eccentricità degli stimoli e i parametri spazio-temporali.

Gli stimoli in questione sono dei Gabor patches che possono essere presentati in vari modi: statico, movimento (6°/secondo) e flicker (lampeggianti, a 20Hz).

I Gabor variano, inoltre, in base all'orientamento spaziale. Infatti, gli stimoli in movimento o lampeggianti sono sempre verticali, mentre quelli statici si presentano in quattro orientamenti diversi: verticale, orizzontale, inclinato a 45°, inclinato a 135°.

Il training prevede diverse sessioni settimanali (mediamente 4) dalla durata di un'ora circa. Le sessioni sono costituite da blocchi in cui varia la tipologia di stimolo Gabor (statico o le due tipologie di dinamico) e l'orientamento (solo per lo statico). Generalmente, ai pazienti viene data l'istruzione di svolgere due blocchi con stimoli Gabor statici con diverse orientazioni, e 1 blocco con stimolo Gabor dinamico.

Inoltre, la posizione spaziale in cui si presentano gli stimoli è funzionale e paziente-specifica. In generale, devono apparire sullo schermo nella parte che corrisponderebbe alla zona di transizione cerebrale, nel campo cieco e simmetricamente nel campo vedente (posizione di controllo) come mostrato in figura 9.

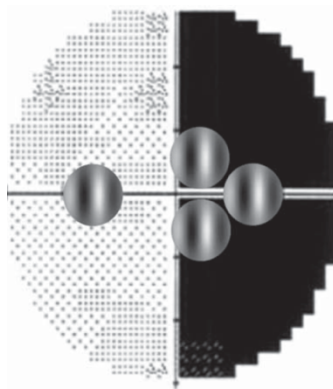


Figura 9: esempio di posizionamento di stimoli Gabor in un paziente emianoptico: 2 nella zona di transizione, 1 nel campo visivo vedente (sx), 1 nel campo visivo non vedente (dx).

Durante tutta la durata del training il paziente deve essere ad una distanza di 57 cm dal monitor del computer e svolgere i compiti in condizioni di scarsa illuminazione, se non al buio. È necessario, inoltre, che mantenga lo sguardo fisso su una croce di fissazione. Le soglie di controllo servono anche per monitorare proprio questo aspetto (Casco et al., 2018).

Al termine di ciascun blocco, i dati vengono inviati online al laboratorio Neurovisus, dove vengono analizzati settimanalmente per valutare i progressi dell'allenamento.

In particolare, si monitorano le soglie, ovvero i valori ottenuti tramite lo svolgimento del compito. Le soglie per la posizione di controllo dovrebbero rimanere stabili o ridursi progressivamente.

Se il paziente esegue movimenti oculari compensatori o non mantiene la distanza corretta dallo schermo o l'illuminazione ambientale adeguata, ciò si riflette in variazioni anomale delle soglie di contrasto (Casco et al., 2018).

Ogni settimana, con i risultati ottenuti nel training, si invia un feedback via e-mail al paziente con il resoconto delle soglie ottenute e di come queste si inseriscano all'interno di un quadro di miglioramento (o peggioramento) o stabilità del suo andamento.

Eventualmente, se le soglie di contrasto scendono a 0,2 o meno in una o più condizioni, viene installata una nuova versione del programma di training, con i Gabor posizionati maggiormente verso il campo cieco (Casco et al., 2018). Nel caso di pazienti affetti da maculopatia, non si modifica la posizione degli stimoli ma i cicli per grado, ovvero la loro frequenza spaziale, al fine di rendere sempre più fine la visione centrale.

I pazienti che si sottopongono al programma riabilitativo sono incoraggiati ad allenarsi 3/4 volte a settimana per circa 6 mesi.

3.2.2 NRT, descrizione particolare del compito

Il compito consiste nella presentazione di due schermate, ciascuna introdotta da brevi segnali acustici (beep). Entrambe le schermate presentano dei flankers, mentre solo una presenta anche lo stimolo Gabor centrale (stimolo target), che deve essere individuato dal soggetto che svolge il compito. In particolare, il soggetto deve indicare se lo stimolo è comparso dopo il primo o il secondo suono, ovvero se nella prima o seconda schermata.

Tramite l'utilizzo di una procedura adattiva, per cui aumenta il livello di difficoltà all'aumentare delle risposte corrette e diminuisce all'aumentare di quelle errate, il contrasto del target centrale viene modificato all'interno della singola sessione di allenamento, mentre il contrasto dei flankers rimane invariato.

Le soglie del contrasto, che vengono inviate settimanalmente all'interno del feedback via e-mail, sono ottenute facendo la media degli ultimi sei punti in cui si è verificata una variazione del contrasto, sia essa in aumento o in diminuzione (Casco et al., 2018).

3.3 Apparato sperimentale

Per effettuare i test di valutazione e per la generazione degli stimoli, è stato utilizzato Matlab Psychtoolbox, installato su un monitor LCD Asus ML248H da 24 pollici con una frequenza di aggiornamento di 60 Hz. La risoluzione dello schermo era di 1920×1080 . La correzione gamma per ciascun canale di colore è stata applicata attraverso la calibrazione con il

colorimetro Spyder 4 Elite (DataColor). La calibrazione è stata ulteriormente verificata utilizzando un fotometro Minolta LS-100, che ha indicato che la luminanza media era di 50 cd/m². Per rappresentare 10,8 bit di luminanza (1786 livelli di grigio) su un display a 8 bit e raggiungere un valore teorico di soglia di 0,0011 contrasto di Michelson con una luminanza media di 50 cd/m², abbiamo adottato una soluzione software chiamata "Pseudo-Gray," nota anche come "Bit-Stealing," implementata tramite la funzione integrata di Psychtoolbox (Casco et al., 2018).

3.4 Test di valutazione

3.4.1 Acuità Visiva

Il test utilizzato per misurare l'acuità visiva è installato sul software Fract.

Lo sperimentatore ha il compito di premere sulla tastiera la lettera che il paziente riporta di vedere apparire sullo schermo, nella posizione relativa al campo visivo vedente o non vedente, mentre mantiene lo sguardo sulla croce di fissazione. Questo ha permesso di controllare gli spostamenti compensatori della fissazione o dei movimenti oculari che potrebbero ridurre la dimensione del campo cieco misurato (Casco et al., 2018).

Tali lettere possono essere 10, dette lettere SLOAN bianche (C, D, H, K, N, O, R, S, V e Z) su sfondo nero, presentate in maniera casuale per 200 ms. Esse cambiano dimensione nel corso del test, in base alle risposte corrette (che prevedono una diminuzione della dimensione del carattere) o errate (che prevedono un aumento della dimensione del carattere). Il numero di stimoli presentati per sessione è di 60. Se la paziente riferisce di non vedere alcuna lettera gli si chiede di rispondere "a sensazione".

3.4.2 Rarebit

Il test Rarebit consiste nella presentazione su schermo nero di un punto luminoso sopraliminale (cioè ad un livello di intensità che supera la soglia minima di percezione) delle dimensioni di un campo recettivo, detto per l'appunto Rarebit. Durante il test, gli stimoli rarebit vengono presentati in posizioni sempre nuove, per una durata sufficientemente breve da ostacolare la rifissazione. (Winther & Frisén, 2015). Generalmente si utilizza per valutare la riduzione dello scotoma visivo, ma in caso di soggetti maculopatici (come la paziente del presente studio) si utilizza per verificare lo scotoma centrale (Frisén 2002).

La posizione del punto viene controllata da un algoritmo semi-casuale che garantisce una distribuzione spaziale uniforme nell'area di test, senza sovrapposizioni. Al paziente, posto a 2 metri dal monitor, viene detto di seguire la croce di fissazione con lo sguardo, che si sposta

verso la zona di schermo in cui appariranno gli stimoli (o lo stimolo): in basso a destra, in basso a sinistra, in alto a destra, in alto a sinistra ed infine al centro.

Il soggetto ha il compito di schiacciare il mouse il numero di volte corrispondente al numero di puntini luminosi che vede apparire sullo schermo (possono essere uno, due, o nessuno). Ogni presentazione è preceduta da un feedback visivo e acustico.

Una volta che il paziente prende dimestichezza con il compito, si raccolgono i risultati.

Essi vengono espressi come tassi di successo, ossia come percentuale di target visti rispetto al numero di target mostrati. Le risposte alle presentazioni di controllo vengono registrate separatamente (Winther & Frisén, 2010).

Il risultato viene mostrato come perimetria del campo visivo suddivisa in quadranti. Ogni quadrante presenta una percentuale indicante il numero di risposte corrette (hits).

Ci si aspetta che gli occhi normali vedano tutti, o quasi, gli stimoli Rarebit, sia nella visione centrale che in quella periferica. Al contrario, gli occhi che hanno subito perdite di campo recettivo o danni alle connessioni a monte non riconosceranno alcuni puntini, in proporzione alla gravità del danno (Winther & Frisén, 2015).

3.4.3 Vernier

Si apre sul software Fract il test Vernier e si inseriscono le configurazioni: 2 linee, 1 larghezza, 30 lunghezza, 0.2 gap (arcmin). Il soggetto deve essere posto ad una distanza di 2 metri dal monitor (Barollo et al., 2017).

La prova prevede la presentazione di due barre, una superiore, fissa al centro dello schermo, e una inferiore, disallineata. Lo scopo del compito è individuare la direzione in cui spostare la barra inferiore per allinearla con la superiore. Il soggetto è allora istruito nel premere sulla tastiera del computer “→” se la barra inferiore, per allinearsi, deve andare verso destra, o “←” se deve andare verso sinistra.

Se non riesce a individuare la direzione, si dà l’istruzione al paziente di rispondere ugualmente, a sensazione.

Il test Vernier è un test di misurazione di acuità visiva.

3.4.4 Contrast Gratings (CSF)

Il contrast Gratings, o test per la valutazione della sensibilità al contrasto, si misura utilizzando il pacchetto software Fract. Il compito consiste nella discriminazione dell'orientamento di stimoli con quattro alternative a scelta forzata (4AFC). Gli stimoli in questione sono patch Gabor di 2° (larghezza a metà altezza del massimo) con quattro diverse orientazioni:

orizzontale, verticale e diagonale a 45° e 135°, esattamente come quelle utilizzate nel compito di training NRT precedentemente descritto. Essi vengono visualizzati per un massimo di 30 secondi e scompaiono immediatamente dopo la risposta dell'osservatore, con a seguito un feedback acustico in caso di risposte errate. Il tempo di presentazione non è mai superiore ai 0,25 secondi e varia in base alle risposte del soggetto. La distanza di visualizzazione del partecipante dal monitor è di 2m.

Le frequenze spaziali testate, ovvero il numero di sbarre per unità di angolo visivo (cicli/grado) (Maffei, L., 1995), sono 1, 3, 5, 7 e 11 cpd.

CAPITOLO 4

RISULTATI

4.1 Analisi dei dati

In questo capitolo si procede con l'analisi dei dati, suddivisi in pre e post allenamento, andando a confrontare i risultati ottenuti nei diversi test a cui la paziente è stata sottoposta in fase di valutazione iniziale e valutazione intermedia. Si analizza poi anche l'andamento del suo allenamento con il programma riabilitativo NRT.

4.2 Acuità visiva

4.2.1 Lettere SLOAN

Differenza tra valutazione iniziale e intermedia nelle tre condizioni: binoculare, occhio destro e occhio sinistro.

AV(logMar)	OO	OD	OS
Normativi	$-.19 \pm .04$ Cutoff. $'-.11$	$-.20 \pm .06$ Cutoff. $'-.08$	$-.21 \pm .06$ Cutoff. $'-.09$
Valutazione iniziale (12/11/2024)	0.09	0.27	0.22
Valutazione intermedia (24/03/2025)	0.13	0.2	0.22

Maggiore è il valore del logMAR, minore è l'efficacia della funzione dell'acuità visiva, ovvero la prestazione nei normovedenti è generalmente minore o uguale a 0 logMar.

Se i valori ottenuti nella valutazione intermedia sono inferiori a quelli nella valutazione iniziale, si indica un miglioramento.

Prendendo in considerazione i dati riportati nella tabella soprastante, la paziente si posiziona sopra i valori di cutoff. Tuttavia, si nota un lieve miglioramento in occhio destro (occhio con macula a cupola).

In termini percentuali:

- Binoculare (OO): il cambiamento percentuale è del 44,4%, indicando un aumento dei valori ottenuti nelle prestazioni.
- Occhio destro (OD): il cambiamento percentuale è -25,9%, indicando una diminuzione nei valori ottenuti durante la valutazione dell'occhio destro.
- Occhio sinistro (OS): il cambiamento percentuale è 0%, indicando che non c'è stato alcun cambiamento tra la valutazione iniziale e quella intermedia per l'occhio sinistro.

4.2.2 Test di Vernier

Differenza tra valutazione iniziale e intermedia nelle due condizioni: occhio destro ed occhio sinistro.

AV (arcsec)	OD	OS
Normativi	7.33"±5.7" cutoff:>17.57	7.33"±5.7" cutoff:>17.57
Valutazione iniziale (12/11/2024)	55.2	16.7
Valutazione intermedia (24/03/2025)	22.8	20.8

Più piccolo è il numero, migliore è la prestazione.

In percentuali si osserva:

- Occhio destro (OD): il cambiamento percentuale è -58,7%. Questo indica una diminuzione significativa del valore ottenuto nella valutazione intermedia rispetto a quella iniziale.
- Occhio sinistro (OS): il cambiamento percentuale è 24,6%. Questo indica un aumento nel valore tra la valutazione iniziale e quella intermedia.

Quindi, nel presente studio, la paziente riporta un miglioramento nell'acuità visiva Vernier nell'occhio destro, concorde con i risultati ottenuti con il test delle lettere SLOAN.

4.2.3 Rarebit Central Field/Fovea

Il test di Rarebit Central field è stato somministrato in occhio destro e occhio sinistro, mentre Rarebit Fovea presenta micropunti luminosi nella parte foveale del campo visivo.

Rarebit OD	Left-up	Left-down	Right-up	Right-down
Valutazione (12/11/2024)	75	85	33	68
Valutazione intermedia (24/03/2025)	93	93	38	63

Rarebit OS	Left-up	Left-down	Right-up	Right-down
Valutazione (12/11/2024)	97	73	85	87
Valutazione intermedia (24/03/2025)	95	68	97	88

Rarebit Fovea	Fovea OS	Fovea OD
Valutazione (12/11/2024)	65	27
Valutazione intermedia (24/03/2025)	70	44

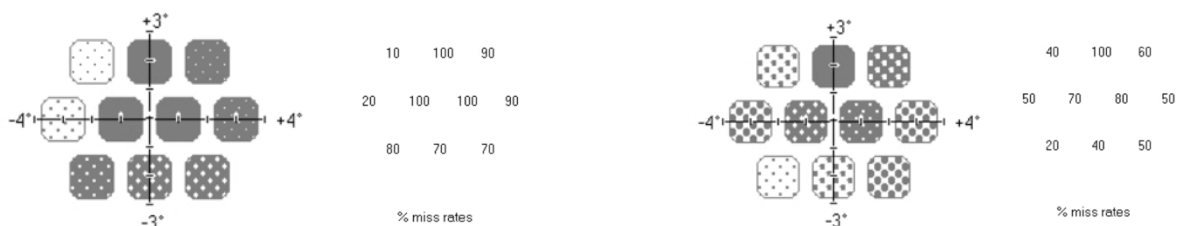
In termini percentuale, il cambiamento è rispettivamente per ogni condizione: Left-up, Left-down, Right-up, Right-down:

- Occhio destro: 24.0 %, 9.41%, 15.15%, -7.35%
- Occhio sinistro: -2.06%, -6.85%, 14.12%, 1.15%

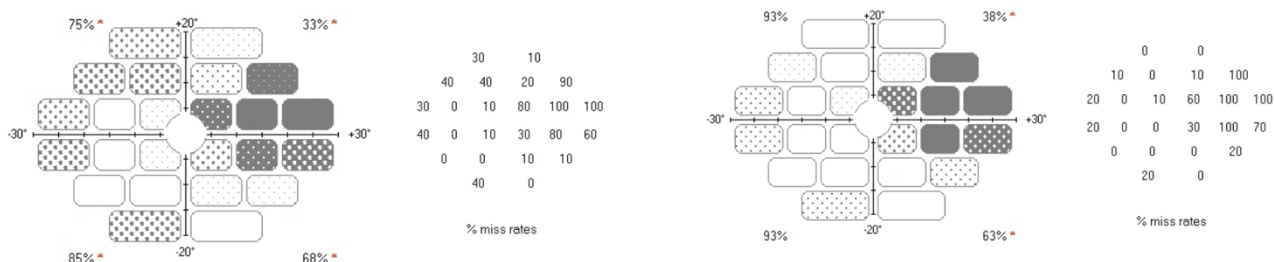
- Fovea OS: 7.69%
- Fovea OD: 62.96%

Una percentuale positiva è indice di miglioramento.

A sinistra, perimetria fovea dx valutazione iniziale, a destra, perimetria fovea dx valutazione intermedia:



A sinistra, perimetria occhio dx valutazione iniziale, a destra, perimetria occhio dx valutazione intermedia



Per comprendere i grafici è necessario sapere che i diversi rettangoli rappresentano le diverse zone di campo visivo e il colore rappresenta la prestazione: le zone bianche sono quelle in cui la prestazione è ottimale mentre le zone grige indicano una prestazione deficitaria. Le zone puntinate identificano invece una porzione di campo visivo parzialmente danneggiato. Alla destra di ogni perimetria si mostrano le percentuali di risposte mancate o falsi negativi.

A questo punto, con le presenti perimetrie, si può osservare un qualitativo miglioramento nella porzione laterale destra, centrale e inferiore della fovea destra, con una conseguente diminuzione di risposte mancate alla valutazione intermedia.

Uguualmente si riscontra nella perimetria monoculare destra, con un ampliamento della visione nella porzione sinistra e un aumento (in termini percentuali) degli stimoli rilevati.

4.2.4 Contrast Gratings

La sensibilità al contrasto è stata valutata per le condizioni di frequenza 1, 3, 5, 7 e 11 cpd. In tabella sono riportati i dati sia come soglia di contrasto ($C_{threshold}$), il cui range di valori è compreso tra 0 e 100, sia come sensibilità al contrasto ($C_{sensitivity}$). Dal valore di soglia è possibile calcolare il valore di sensibilità tramite la seguente formula:

$$C_{sens} = \frac{1}{C_{thre}} \times 100$$

Il criterio di analisi consiste nell'identificare un miglioramento in quelle condizioni in cui si verifica una riduzione del valore di soglia di contrasto e un conseguente aumento del valore di sensibilità al contrasto. In altre parole, una soglia di contrasto bassa indica una sensibilità elevata, ciò si traduce in una migliore prestazione nel compito.

Tabelle con risultati:

BINOCULARE	1 cpd	3 cpd	5 cpd	7 cpd	11 cpd
Valutazione iniziale (12/11/2024) $C_{threshold}$	1,48	1,16	3,13	4,83	-
Valutazione iniziale (12/11/2024) $C_{sensitivity}$	67,56756757	86,20689655	31,94888179	20,70393375	-
Valutazione intermedia (24/03/2025) $C_{threshold}$	1,17	1,88	2,5	4,47	16,51
Valutazione intermedia (24/03/2025) $C_{sensitivity}$	85,47008547	53,19148936	40	22,37136465	6,056935191

OD	1 cpd	3 cpd	5 cpd	7 cpd	11 cpd
Valutazione iniziale (12/11/2024) $C_{threshold}$	1.98	3.63	5.8	6.66	35.54
Valutazione iniziale (12/11/2024) $C_{sensitivity}$	50,50505051	27,54820937	17,24137931	15,01501502	2,813731007
Valutazione intermedia (24/03/2025) $C_{threshold}$	3,01	3,35	2,32	8,24	19,4
Valutazione intermedia (24/03/2025) $C_{sensitivity}$	33,22259136	29,85074627	43,10344828	12,13592233	5,154639175

OS	1 cpd	3 cpd	5 cpd	7 cpd	11 cpd
Valutazione iniziale (12/11/2024) Cthreshold	1.37	1.69	2.36	2.93	20.93
Valutazione iniziale (12/11/2024) Csensitivity	72,99270073	59,17159763	42,37288136	34,12969283	4,777830865
Valutazione intermedia (24/03/2025) Cthreshold	1,06	1,32	2,13	6,53	12,59
Valutazione intermedia (24/03/2025) Csensitivity	94,33962264	75,75757576	46,94835681	15,31393568	7,942811755

In termini percentuali, si descrive un cambiamento nella soglia di contrasto rispettivamente per ogni condizione (1,3,5,7,11 cpd):

- Binoculare: -20.95%, 62.07%, -20.13 %, -7.45%
- Occhio destro: 52.02%, -7.77%, -60.0 %, 23.72%, -45.41%
- Occhio sinistro: -22.63%, -21.89%, -9.75%, 122.87%, -39.85%

Analizzando i risultati, sia nella condizione di binocularità che monocularità, si osservano dei miglioramenti nella soglia di contrasto in quasi tutte le condizioni di frequenza. In particolare, nell'occhio destro affetto da maculopatia Dome Shaped, si osserva una migliore soglia di contrasto (e quindi, una maggiore sensibilità) a 3, 5 e 11 cpd (il segno meno delle percentuali indica un miglioramento).

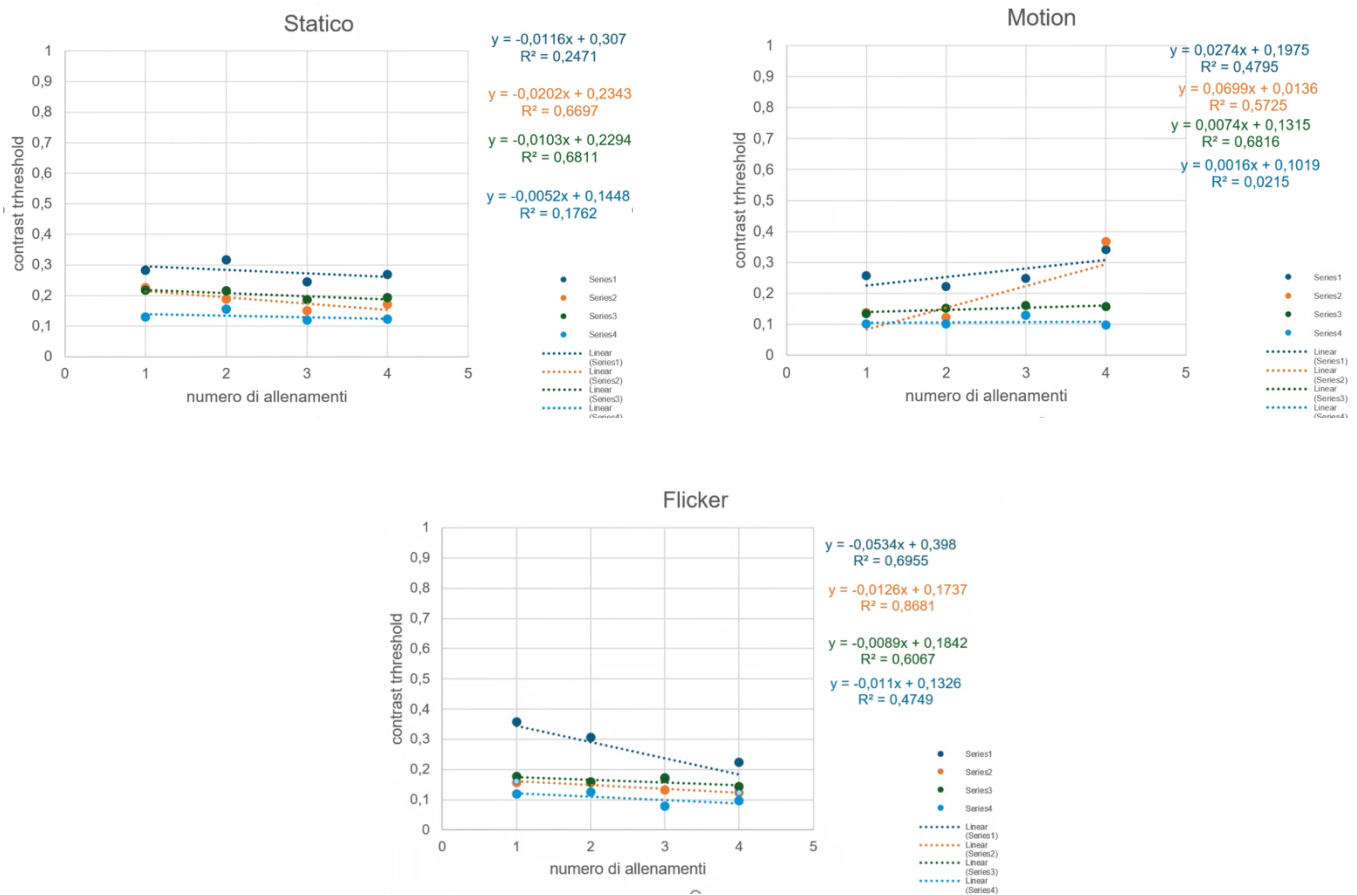
4.2.5 Protocollo NRT

La paziente ha iniziato il training a dicembre 2024, allenandosi con stimoli dalla frequenza spaziale di 2 cpd. Successivamente, si è optato per un aggiornamento del programma a 5 cicli per grado, per via delle soglie ottenute e dell'andamento positivo delle sue performances. In totale, nell'arco di tre mesi, sono stati fatti altri 3 aggiornamenti, rispettivamente a 7, 8 e infine 9 cpd.

Non è possibile fare analisi statistiche relative ai risultati ottenuti dalla paziente con il training NRT nel periodo temporale tra dicembre 2024 e marzo 2025 proprio perché, al raggiungimento del valore di 0,2 (pari o inferiore) delle soglie di contrasto degli stimoli Gabor in una o più condizioni, veniva inviata una nuova versione del programma di allenamento con gli stimoli posizionati diversamente. Di conseguenza, un'analisi complessiva dei risultati tra il pre allenamento e la valutazione intermedia non è mostrata.

Tuttavia, poiché un aggiornamento del programma corrisponde a un miglioramento delle prestazioni nelle condizioni precedenti, si può affermare che la Signora abbia mantenuto un progressivo e costante andamento positivo.

Di seguito, si mostrano i grafici raffiguranti l'andamento della performance della paziente ottenuto attraverso gli allenamenti effettuati tra febbraio 2025 e marzo 2025, con gli stimoli Gabor presentati a frequenza spaziale di 8 cpd e in formato statico, movimento e flicker.



Per interpretare i grafici è necessario guardare al coefficiente di determinazione R^2 , il quale indica la forza della relazione tra le variabili del modello lineare (numero di allenamenti e soglia di contrasto). Nello specifico, il valore di R^2 è compreso tra 0 e 1, dove 0 indica che il modello non è per nulla predittivo. Siccome la media dei valori di R^2 di tutte le condizioni è di 0,5887, si può dire che il modello lineare è adeguato e predittivo dei risultati delle soglie della paziente in funzione delle settimane di allenamento.

L'andamento è decrescente nelle condizioni di statico e flicker mentre nella condizione movimento (motion) risulta leggermente ascendente. Nonostante questo, tutte le soglie della

condizione movimento sono molto buone e poco al di sopra dello 0,2, a parte l'ultimo allenamento effettuato con la frequenza a 8 cpd, che ha modificato l'andamento del grafico. Questo può essere dovuto a vari fattori, tra cui l'orario di svolgimento del compito, una particolare stanchezza della paziente al momento dello svolgimento, che hanno portato ad una prestazione peggiore rispetto alla media in uno degli allenamenti effettuati nel mese qui considerato.

CAPITOLO 5

DISCUSSIONE

Il presente studio si propone di analizzare l'efficacia del trattamento NRT su una paziente affetta da maculopatia dome shaped. Il protocollo era già stato dimostrato utile nel migliorare alcune capacità visive in soggetti maculopatici nello studio di Maniglia et al. del 2016, in cui si studiava l'effetto dell'apprendimento percettivo (PL) sulla rilevazione del contrasto di un target affiancato da flankers collineari in due diverse modalità (compito si/no e compito temporal-2AFC con feedback uditivo). In entrambi i gruppi di pazienti affetti da degenerazione maculare (DM) sottoposti ai due trattamenti si è riscontrata un aumento dell'acuità visiva, e il compito temporale 2AFC ha prodotto un trasferimento di apprendimento alla sensibilità al contrasto del $213\% \pm 80,3\%$ dopo l'allenamento (Maniglia et al., 2016).

Similmente, in questo studio si è osservato un lieve miglioramento nell'acuità visiva (misurata tramite il test a lettere SLOAN e il test di Vernier) e una leggera apertura del campo visivo monoculare destro e foveale, come mostrato dalle perimetrie Rarebit. Questo risulta essere dovuto all'effetto del trattamento riabilitativo Neuro Restoration Training, nel quale la paziente ha mostrato miglioramenti nella capacità di percepire soglie più basse di contrasto (come confermato dal test "contrast gratings"), e quindi una maggiore sensibilità, in tutte le condizioni in cui gli stimoli Gabor apparivano: statico, movimento e lampeggiante.

5.1 Limiti dello studio e potenziali sviluppi futuri

Dato che la paziente ha ottenuto un miglioramento nei test somministrati pre e post allenamento e nelle soglie di contrasto allenate tramite NRT, si può presupporre che questo sia dovuto a processi di plasticità sinaptica a livello della corteccia visiva primaria. Tuttavia, una possibile miglioria futura potrebbe essere utilizzare tecniche di neuroimmagine per la rilevazione dell'effettivo cambiamento strutturale che il training ha causato nella corteccia (come RMN, PET).

Inoltre, lo studio presenta un limite legato alla numerosità del campione, che risulta essere composto solo da una paziente. Si potrebbe quindi svolgere una ricerca futura con un numero di soggetti maggiore affetti da maculopatia a cupola duomo, al fine di studiare le variabili individuali che potrebbero alterare i risultati attesi o mostrati nel presente studio.

Poi, la paziente in questione ha un'età avanzata (71 anni) che potrebbe aver influito sull'efficacia del trattamento, per via di una sempre più ridotta plasticità neurale con l'aumentare dell'età, così come una disponibilità di risorse cognitive minore che potrebbe tradursi in un'attenzione sostenuta ridotta (la paziente, infatti, ha riportato difficoltà nel mantenere alta la concentrazione negli ultimi minuti del training, che la portano a dare maggiori risposte errate).

Altre limitazioni da considerare riguardano il tipo di apparato strumentale utilizzato (che potrebbe essere non sufficientemente prestante) e il periodo limitato preso in esame. Infatti, si comunica che la paziente è ancora seguita dal centro Neurovisus di Padova perché sta continuando ad allenarsi. Sarebbe quindi utile fare un ulteriore studio prendendo in esame i risultati ottenuti prima di iniziare il training e alla valutazione intermedia (come è stato fatto nel presente studio), ma anche valutare complessivamente l'andamento a trattamento concluso. Sarebbe opportuno anche valutare gli effetti a lungo termine del training.

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

L'obiettivo principale di questa tesi era valutare se il Neuro Restoration Training (NRT) potesse risultare efficace nel migliorare le capacità visive di una paziente affetta da maculopatia dome shaped. Questa maculopatia è stata descritta per la prima volta da Gaucher e collaboratori come una protrusione convessa anteriore della macula. Essa si associa a diverse complicazioni visive, tra cui miopia (di cui soffre la paziente del presente studio), perdita visiva, scotomi.

Per valutare la sua condizione, prima di proporle il trattamento NRT, sono stati somministrati diversi test, tra cui il test per l'acuità visiva con lettere SLOAN e il test Vernier, il test di sensibilità al contrasto (contrast gratings) e il test Rarebit per la valutazione del campo visivo e delle eventuali zone deficitarie (come scotomi).

Dopo tre mesi di allenamento, in cui la paziente ha svolto i compiti per circa 4 volte a settimana, tutti i test sopracitati sono stati effettuati nuovamente, mostrando risultati che confermano l'ipotesi sperimentale. Ovvero il protocollo riabilitativo NRT risulta efficace anche nel trattare pazienti affetti da questo particolare tipo di maculopatia, la maculopatia a cupola duomo. Si può presupporre quindi che l'apprendimento abbia avuto esito positivo grazie ai fenomeni di plasticità neurale nella corteccia visiva primaria. Nello specifico, i risultati mostrano un aumento lieve della sensibilità al contrasto, e una leggera estensione della zona visiva centrale. In conclusione, si può presupporre che il NRT possa rappresentare una valida opportunità per trattare i problemi visivi legati alla maculopatia a cupola duomo, nonostante siano necessari ulteriori studi futuri su un campione più numeroso, tenendo conto dell'età dei partecipanti e dell'effettivo mantenimento dei risultati ottenuti su lungo periodo.

Bibliografia

- Altaie, R. W., Beatty, S., Connell, P. P., Keane, P. A., Loane, E., Neelam, K., Nolan, J. M., & O'Neill, E. C. (2009). Risk factors for age-related maculopathy. *Journal of Ophthalmology*, 360764, 39 pages. <https://doi.org/10.1155/2009/360764>
- Barollo, M., Contemori, G., Battaglini, L., Pavan, A., & Casco, C. (2017). Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(5), 483–496. DOI: [10.3233/RNN-170731](https://doi.org/10.3233/RNN-170731)
- Chebil, A., Ben Achour, B., Chaker, N., Jedidi, L., Mghaieth, F., & El Matri, L. (2014). Choroidal thickness assessment with SD-OCT in high myopia with dome-shaped macula. *Journals Français d'Ophtalmologie*, 37, 237–241. DOI: [10.1016/j.jfo.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2013.10.002)
- Chung, S. T. (2011). Improving reading speed for people with central vision loss through perceptual learning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(2), 1164–1170. DOI: [10.1167/iovs.10-6034](https://doi.org/10.1167/iovs.10-6034)
- Chia, P. L., et al. (2015). Vortex keratopathy presumed secondary to AZD9291. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(12), [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)35106-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)35106-6/fulltext)
- Connell, P. P., Keane, P. A., O'Neill, E. C., Altaie, R. W., Loane, E., Neelam, K., Nolan, J. M., Beatty, S. (2009). Risk factors for age-related maculopathy. *Journal of Ophthalmology*, 360764, 39 pages, 2009. <https://doi.org/10.1155/2009/360764>
- Ellabban, A. A., Tsujikawa, A., Matsumoto, A., Yamashiro, K., Oishi, A., Ooto, S., et al. (2013). Three-dimensional tomographic features of dome-shaped macula by swept-source optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 155(2), 320–328.e322 DOI: [10.1016/j.ajo.2012.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.08.007)
- Ellabban, A. A., Tsujikawa, A., Muraoka, Y., Yamashiro, K., Oishi, A., Ooto, S., et al. (2014). Dome-shaped macular configuration: Longitudinal changes in the sclera and choroid by swept-source optical coherence tomography over two years. *American Journal of Ophthalmology*, 158(6), 1062–1070. DOI: [10.1016/j.ajo.2014.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.08.006)
- Frisén, L. (2002). New, sensitive window on abnormal spatial vision: Rarebit probing. *Vision Research*, 42(15), 1873–1881. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(02\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(02)00102-5)
- Kolb, B., Gibb, R., & Robinson, T. E. (2003). Brain plasticity and behavior. *Current Directions in Psychological Science*, 12(1), 1–5. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.01210>
- 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>

- Lee, G. W., Kim, J. H., Kang, S. W., et al. (2020). Structural profile of dome-shaped macula in degenerative myopia and its association with macular disorders. *BMC Ophthalmology*, 20, 202. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01473-2>
- Liang, I. C., Shimada, N., Tanaka, Y., Nagaoka, N., Moriyama, M., Yoshida, T., et al. (2015). Comparison of clinical features in highly myopic eyes with and without a dome-shaped macula. *Ophthalmology*, 122, 1591–1600. DOI: [10.1016/j.ophtha.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.012)
- Li, M., Li, Z., Xiang, F., et al. (2025). Clinical characteristics of dome-shaped macula in mild myopic or non-myopic eyes. *Eye*. <https://doi.org/10.1038/s41433-025-03756-8>
- Maniglia, M., Pavan, A., Sato, G., Contemori, G., Montemurro, S., Battaglini, L., & Casco, C. (2016). Perceptual learning leads to long lasting visual improvement in patients with central vision loss. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(5), 697–720. <https://doi.org/10.3233/RNN-150575>
- Maffei, L. (1995). Visione. *Enciclopedia Italiana*, Treccani. [https://www.treccani.it/enciclopedia/visione_\(Enciclopedia-Italiana\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/visione_(Enciclopedia-Italiana)/)
- Silva, R. (2012). Myopic maculopathy: A review. *Ophthalmologica*, 228(4), 197–213. <https://doi.org/10.1159/000339893>
- Sabel, B. A. (1997). Unrecognized Potential of Surviving Neurons: Within-systems Plasticity, Recovery of Function, and the Hypothesis of Minimal Residual Structure. *The Neuroscientist*, 3(6), 366-370. <https://doi.org/10.1177/1073858497003006>
- Spaide, R. F. (2021). Staphyloma I. Pathologic myopia, 213-225.
- Timberlake, G., et al. (1987). PRL localization in macular degeneration: a study of the control of eye movements. *Ophthalmology*.
- Winther, C., & Frisén, L. (2010). A compact rarebit test for macular diseases. *British Journal of Ophthalmology*, 94(3), 324–327. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.164749>
- Winther, C., & Frisén, L. (2015). New rarebit vision test captures macular deficits hidden to acuity tests. *Acta Ophthalmologica*, 93(6), 481–485. <https://doi.org/10.1111/aos.12659>
- Zhang, S., & Li, M. (2022). Dome-shaped macula in myopic eyes: clinical implications and a review of the literature. *Journal of Ophthalmology*.