



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

Training riabilitativo in pazienti con emianopsia
mediante l'utilizzo combinato di allenamento
percettivo e stimolazione elettrica

Relatore: Prof.ssa Clara Casco

Laureanda: Anna Chinaglia

Correlatore: Dott. Luca Battaglini

Matricola: 1143779

Anno Accademico 2018-2019

Indice

Prefazione

Capitolo I

1. L'emianopsia.....	pag.1
----------------------	-------

Capitolo II

2.1 Apprendimento percettivo e plasticità sinaptica.....	pag.4
2.2 La stimolazione transcranica.....	pag.6
2.3 I neurotrasmettitori: GABA e Glutammato.....	pag.8
2.4 Stimolazione transcranica e neurotrasmettitori.....	pag.9
2.5 I potenziali evocati visivi, EEG ed ERP.....	pag.10

Capitolo III

3. Scopo dello studio.....	pag.11
----------------------------	--------

Capitolo IV

4. Materiali e metodi.....	pag.15
4.1 Campione di studio.....	pag.15
4.2 Apparato strumentale.....	pag.15
4.3 Pretest.....	pag.17
4.3.1 Misurazione del campo visivo.....	pag.17

4.3.2 Valutazione dell'attività elettrica corticale: PEV	pag.18
4.4 Training.....	pag.19
4.4.1 Allenamento percettivo.....	pag.19
4.4.2 Stimolazione elettrica a corrente continua: tDCS.....	pag.20
4.5 Analisi dei dati.....	pag.21

Capitolo V

5. Risultati.....	pag.21
5.1 NRT.....	pag.21
5.2 Rarebit.....	pag.23
5.3 PEV.....	pag.25

Capitolo VI

6. Discussione.....	pag.27
---------------------	--------

Capitolo VII

7. Conclusione.....	pag.29
8. Bibliografia.....	pag.30

Prefazione

Le emianopsie costituiscono il più grande gruppo di disturbi visivi invalidanti (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018). Si tratta infatti di un disturbo della visione caratterizzato dalla perdita di parte del campo visivo. Il più delle volte si presentano come una conseguenza di patologie quali ictus, ischemia cerebrale, aneurisma della carotide, tumore dell'ipofisi, infezioni ed interventi chirurgici (Grunda, Marsalek, & Sykorova, 2013). È possibile suddividerle in differenti tipologie in base, sia alla posizione in cui si verifica il danno lungo la via visiva (chiasmatiche e retrochiasmatiche), sia a quali porzioni del campo visivo vengono perse (eteronima e omonima) (Rossetti, A; Gheller, 1993). In questo elaborato sono state trattate le emianopsie omonime dovute a una lesione corticale occipitale. I pazienti che presentano cecità corticale, in seguito a danni retrochiasmatici, trovano difficoltà nello svolgimento di molte attività della vita quotidiana, come guidare, leggere (Leff et al., 2000; McDonald, Spitsyna, Shillcock, Wise, & Leff, 2006), eseguire movimenti e orientarsi in nuovi ambienti (Marigold, Weerdesteyn, Patla, & Duysens, 2006; Turano et al., 2004). Ciò non solo rende difficile partecipare in modo attivo alla riabilitazione, ma crea anche un profondo stato di ansia, depressione e isolamento in seguito alla malattia. Proprio perché un elevato numero di persone colpite dalle malattie precedentemente elencate presenta deficit visivi, conseguenti ad esse, la ricerca si è sempre più orientata nel poter sviluppare nuove tecniche restitutive con lo scopo di migliorare la loro condizione di vita (Pollock, A., Hazelton, C., Henderson, C. A., Angilley, J., Dhillon, B., Langhorne, P., Livingstone & Munro, F. A., Orr, H., Rowe, F.J., Shahani, 2011). Fino ad ora sono stati proposti percorsi riabilitativi e ausili ottici, atti a compensare la funzionalità visiva (Peli, 2000). Studi recenti hanno dimostrato come sia invece possibile, attraverso un training visivo che va a stimolare la zona di transizione del bordo dello scotoma, ottenere un recupero nella forma di un allargamento del campo visivo (Casco, Barollo, Contemori, & Battaglini, 2018; Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018). Lo scopo di questo studio è quello di dimostrare la validità di un nuovo protocollo riabilitativo, definito

Neuro Restoration Training (NRT), adottato dal Laboratorio Neurovisus dell'Università di Padova. Il protocollo si pone come obiettivo quello di dimostrare la possibilità di recupero effettivo di porzioni di campo visivo danneggiato e potenziamento del blindsight in soggetti con emianopsia omonima causata da lesione occipitale. Diversamente da quanto riportato dalla letteratura precedente, in cui è stato eseguito solo un training neurocomportamentale (psicofisico) sul bordo del campo visivo danneggiato, questo protocollo "di riabilitazione" si basa sull'uso combinato di un training psicofisico basato sulla detenzione di elementi a basso contrasto con una tecnica non invasiva di elettrostimolazione transcranica (tES). La combinazione del training psicofisico, per allenare le regioni della corteccia occipitale con visione residua, e della stimolazione elettrica, sfruttando e incrementando il processo naturale della plasticità sinaptica, permetterebbe di ottenere il massimo risultato riabilitativo con un tempo e uno sforzo minore per il paziente (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018). Sebbene nei primi sei mesi dall'evento lesivo vi sia un naturale parziale recupero, fino a pochi anni fa lo scotoma era considerato intrattabile. In mancanza di strategie restitutive del campo visivo perso, i soggetti dovevano approdare a un percorso riabilitativo che prevedeva tecniche sostitutive o compensative delle abilità visive perdute. Negli ultimi anni, nonostante i diffusi pregiudizi sulla scarsa possibilità di riabilitare dei disturbi sensoriali primari, si stanno accumulando sempre maggiori evidenze che trattamenti mirati possano migliorare la condizione dei pazienti che hanno subito una lesione alla corteccia visiva primaria (Facchin, A., Daini, n.d.). Nuove tecniche riabilitative dei difetti del campo visivo prevedono infatti l'utilizzo di training basati su stimoli visivi specifici con lo scopo di massimizzare l'attivazione delle aree visive lesionate. Per riabilitare la lesione cerebrale in fase post-acuta, vengono invece proposti, a partire dalla stimolazione motoria, percorsi riabilitativi basati sulla stimolazione elettrica non invasiva. Il presente studio vuole investigare l'efficacia e la fattibilità di un percorso riabilitativo, caratterizzato dalla combinazione di tecniche di elettrostimolazione transcranica e training psicofisico, in pazienti affetti da emianopsia omonima. Dimostrare l'efficacia di questo trattamento permetterebbe il suo possibile utilizzo durante

la riabilitazione clinica. Per dimostrare ciò è stato condotto uno studio che ha coinvolto 5 pazienti affetti da emianopsia omonima con danno corticale, che presentavano una lesione risalente a un tempo superiore ai sei mesi. I soggetti reclutati rispettavano tutti i requisiti richiesti dal protocollo. Per verificare l'efficacia del trattamento, i partecipanti sono stati sottoposti a una batteria di test preliminari con lo scopo di valutare le abilità visive residue. La stessa batteria di test è stata poi sottoposta al termine del trattamento. Il confronto dei risultati ottenuti nelle due valutazioni ci ha permesso di quantificare l'efficacia del trattamento svolto. Il trattamento si poneva infatti come obiettivo quello di ripristinare la funzionalità delle aree parzialmente danneggiate di V1, permettendo così un recupero del campo visivo perso e riduzione conseguente dello scotoma, e rendere il soggetto maggiormente consapevole del blindsight. Attraverso un percorso riabilitativo basato sulla combinazione della stimolazione elettrica transcranica e di training psicofisico, il soggetto sarebbe in grado di recuperare parte della funzionalità visiva persa, migliorando così la propria condizione di vita quotidiana.

1. L'emianopsia

L'emianopsia è una condizione patologica caratterizzata dalla perdita di metà del campo visivo, destro o sinistro nelle emianopsie laterali, superiore o inferiori in quelle altitudinali (Bucci, 1993). Può presentarsi come la conseguenza di un'altra patologia, ictus, ischemia cerebrale, aneurisma della carotide, tumore dell'ipofisi, infezioni ed interventi chirurgici (Grunda et al., 2013). Il segnale luminoso che giunge all'occhio, come luce emessa o riflessa dagli oggetti, viene trasdotto dai fotorecettori retinici, che lo trasmettono come uno stimolo elettrico iperpolarizzante. Gli assoni delle cellule gangliari vanno quindi a costituire i nervi ottici dei due occhi, che a livello dello spazio subaracnoideo, creano una struttura a "X", il chiasma ottico. Qui le fibre provenienti dall'emiretina nasale decussano controlateralmente, mentre quelle provenienti dall'emiretina temporale decussano ipsilateralmente. La via visiva prosegue con il tratto ottico, che origina dalle porzioni posteriori del chiasma ottico, e col nucleo genicolato laterale i cui neuroni proiettano alla corteccia visiva primaria attraverso il fascio di fibre della radiazione ottica (Fig.1)(Gray, Standring, & Barni, 2009). L'input visivo viene infine convogliato attraverso la via magnocellulare e parvocellulare alla corteccia cerebrale. In base alla posizione in cui si verifica il danno o la lesione, si possono distinguere due diversi tipi di emianopsie:

- chiasmatiche, nel punto di decussazione dei due nervi ottici;
- retrochiasmatiche, dal chiasma alla corteccia cerebrale visiva (Rossetti, A; Gheller, 1993).

Il danneggiamento del percorso lungo il quale le immagini viaggiano, dall'occhio al cervello, dà luogo a due tipologie caratteristiche di emianopsie:

- eteronima, in cui vengono perse le due metà esterne del campo visivo (bitemporali o binasali);
- omonima, in cui vengono perse le due metà sinistre o destre del campo visivo (Rossetti, A; Gheller, 1993).

Il danno all'area visiva primaria è quello con le conseguenze più gravi per l'individuo, poiché quest'area costituisce la via principale per il trasferimento delle informazioni visive alla corteccia. Nonostante il cervello umano possieda più aree corticali visive (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018), il danneggiamento dell'area visiva primaria (V1) è riportato più frequentemente rispetto ai danni alle aree visive corticali di livello superiore. La riduzione del campo visivo risulta molto comune in pazienti che hanno riscontrato le patologie sopra citate. Prendendo in considerazione solo i pazienti colpiti da ictus, dal 20 al 74% di essi, presentano riduzioni al campo visivo in seguito alla lesione corticale (Ali, Hazelton, Lyden, Pollock, & Brady, 2013). Pazienti affetti da cecità corticale, come conseguenza di patologie che hanno creato lesioni a V1, hanno quindi prestazioni gravemente deficitarie quando devono utilizzare la vista. Nelle situazioni quotidiane hanno difficoltà nella lettura, ad orientarsi in nuovi ambienti e nella guida. Un deficit visivo crea inoltre una condizione di ansia, di depressione, di isolamento in seguito alla malattia e rende difficile il poter partecipare in modo attivo alla riabilitazione (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018). Nel 40% dei casi c'è un recupero spontaneo parziale dell'emianopsia ma, questo, diminuisce linearmente con il passare del tempo, sia in termini di probabilità che di entità. Vengono proposti pertanto ai soggetti dei percorsi riabilitativi o l'adozione degli ausili per migliorare la propria condizione visiva. Fino ad ora sono stati proposti interventi restituitivi, attraverso l'allenamento della sensibilità al contrasto, training ed esercizi per l'allenamento fusionale; compensativi basati sull'allenamento dei muscoli oculari estrinseci per affinare movimenti saccadici esplorativi per compensare il campo visivo perso, di inseguimento e di vergenza; sostitutivi basati sull'utilizzo di prismi per spostare le immagini, bende oculari, adattamenti di illuminazione, lenti d'ingrandimento (Peli, 2000). Tra le soluzioni fino ad ora proposte, solo le tecniche restitutive sono in grado di garantire un recupero del campo visivo perso, ma molto parziale. Le altre tecniche conducono ad effetti che sono da deputarsi a strategie compensatorie. Alla fine degli anni '90 un gruppo di ricerca di Magdeburgo, capeggiato da Sabel,

aveva pensato al possibile recupero della funzionalità visiva compromessa su base restitutiva, sfruttando il naturale processo di plasticità sinaptica. Questo programma, noto come Vision Restoration Therapy (VRT Nova Vision), prevedeva la stimolazione della zona di transizione tra il campo visivo cieco e quello preservato, attraverso stimoli luminosi (E Kasten, Strasburger, & Sabel, 1997). I benefici riscontrati dai pazienti trattati avevano scarsa o nulla generalizzazione con quanto rilevato da misure campimetriche più controllate (Schreiber et al., 2006). L'apparente recupero potrebbe derivare dalla mancanza di un punto di fissazione durante lo svolgimento del training, quindi il miglioramento poteva essere dovuto a un meccanismo comportamentale (Reinhard et al., 2005). Negli anni successivi sono stati proposti programmi di VRT associati alla stimolazione elettrica (Gall et al., 2015), ma anche in questo caso i risultati sono stati limitati. Nel 2018 i ricercatori del NeuroVis.U.S di Padova hanno fornito evidenza di un recupero significativo utilizzando un protocollo di apprendimento percettivo innovativo (NRT). Il risultato importante è il trasferimento della riabilitazione a compiti simili a quelli che si svolgono nella vita quotidiana

In questo elaborato verrà presentato il risultato di uno studio in cui l'NRT è stato combinato alla stimolazione elettrica transcranica. Questa tecnica di "brain stimulation" è in grado di modulare la naturale plasticità sinaptica, in pazienti con emianopsia omonima dovuta ad un danno della corteccia cerebrale (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018).

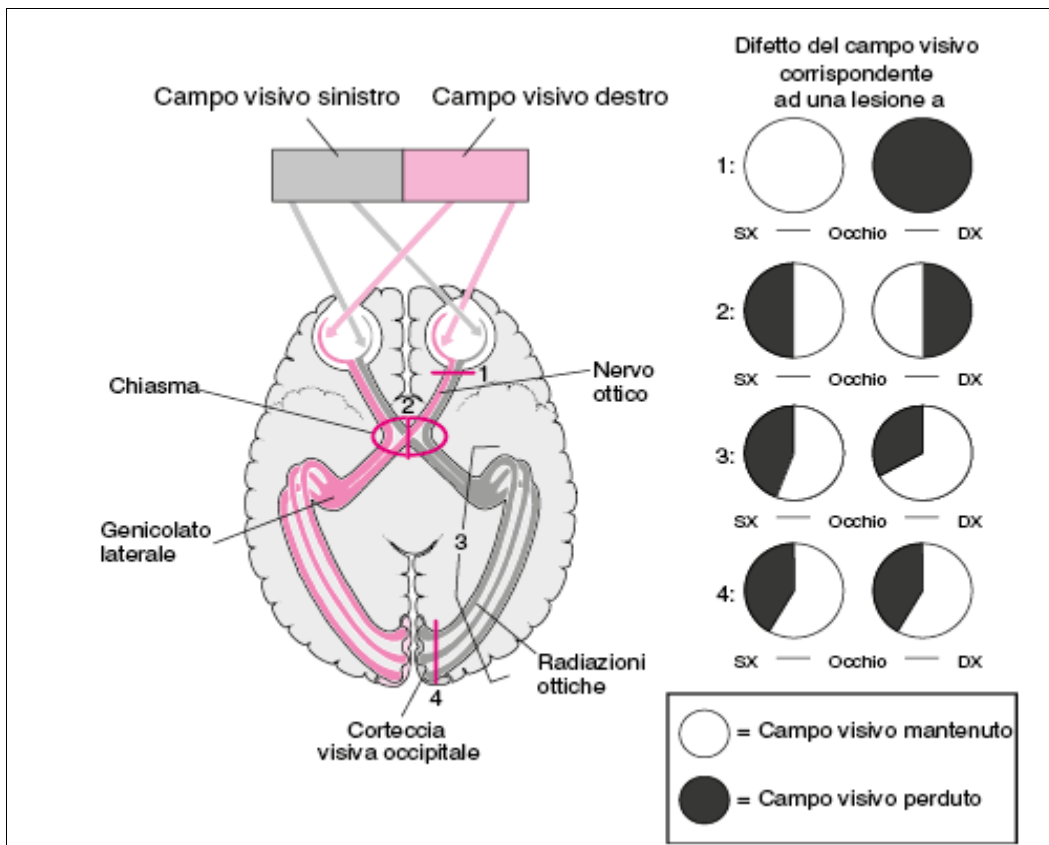


Fig. 1. Sedi di lesione delle vie ottiche superiori e deficit corrispondenti del campo visivo ⁽¹⁾.

Capitolo II

2.1 Apprendimento percettivo e plasticità sinaptica

Il meccanismo responsabile dell'apprendimento percettivo è la plasticità sinaptica. Per plasticità sinaptica si intende la capacità dei circuiti neuronali di adattarsi e modificarsi in base ai cambiamenti interni ed esterni (Mariano Pedetti, 2015). Sono quindi infatti proprio le sinapsi a modificarsi e non la struttura del neurone. Le connessioni sinaptiche sono infatti in grado di rafforzarsi o indebolirsi, di eliminarsi o crearsi ex-novo, in base a una precedente attività. Secondo la teoria di Donald Hebb del 1949, se due neuroni sono attivati allo stesso momento, le sinapsi tra di essi risulteranno rafforzate. La co-attivazione, ovvero la sincronizzazione della risposta, lega i neuroni insieme rafforzando la sinapsi (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018). Nei primi anni '70 i ricercatori T. Bliss e colleghi

scoprirono come la trasmissione sinaptica nell'ippocampo di coniglio potesse essere migliorata, per giorni o alcune settimane, grazie ad alcuni secondi di stimolazione elettrica ad alta frequenza. Sulla base di questi esperimenti sono iniziati gli studi sulla LTP, ovvero sul potenziamento a lungo termine (Purves & Williams, 2001; Sahraie et al., 2003).

Un treno di impulsi brevi, di durata inferiore a 1 secondo, e ad alta frequenza, superiori a 100 Hz, quando viene applicato ad un neurone aumenta l'ampiezza del potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) nei neuroni target (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018). Per indurre LTP è necessario che la membrana post-sinaptica sia depolarizzata nell'intervallo di tempo in cui il terminale pre-sinaptico libera glutammato.

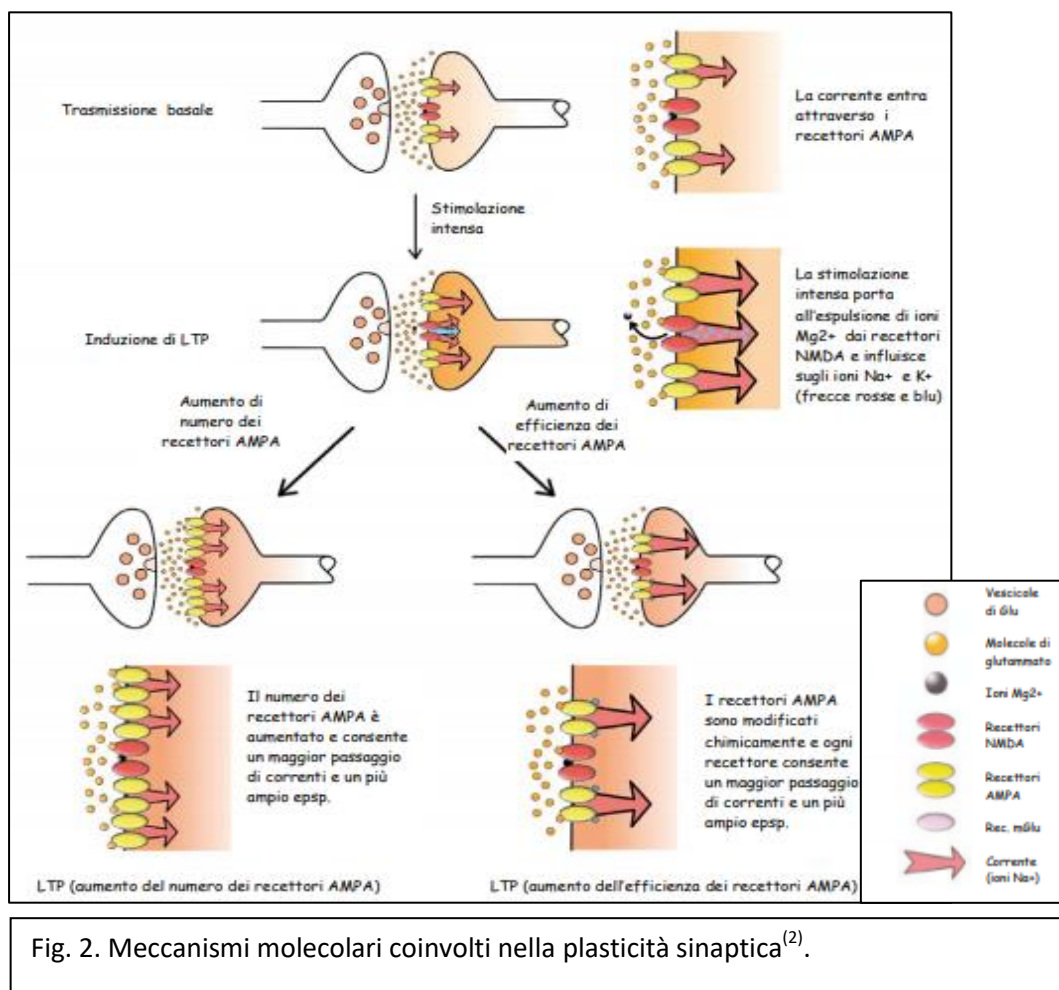


Fig. 2. Meccanismi molecolari coinvolti nella plasticità sinaptica⁽²⁾.

Si può ottenere sperimentalmente questa situazione usando la stimolazione tetanica. Il rafforzamento avviene attraverso la stimolazione del neurone presinaptico, che rilascia a livello dello spazio intersinaptico il glutammato. Questo neurotrasmettitore si lega con i recettori del terminale post sinaptico, in particolare con gli NMDA. La combinazione di depolarizzazione della membrana post-sinaptica e attivazione dei recettori NMDA causa l'entrata di ioni calcio. All'entrata del calcio, una serie di enzimi calcio-dipendenti cooperano all'inserimento di recettori AMPA, che consentono il passaggio di ioni sodio e potassio, nella membrana post-sinaptica, rendendola più sensibile al neurotrasmettitore glutammato. Si attiva così una cascata biochimica che porta alla creazione del PLT, attraverso la liberazione del fattore di crescita post-sinaptico, e a un incremento e aumento di attività dei recettori AMPA, che vengono trasferiti sulla membrana. La sinapsi risulta così rinforzata (Mariano Pedetti, 2015; Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018) (Fig.2). Un evento del tutto fisiologico di breve durata è quindi in grado di causare una modifica sinaptica duratura: dopo la stimolazione tetanica, il neurone bersaglio rafforzato dalla LTP è molto più responsivo e produce EPSP (excitatory postsynaptic potential) più ampi per molto tempo (Lüscher & Malenka, 2012).

2.2. La stimolazione transcranica

La stimolazione elettrica non invasiva (NIBS) è una metodica utilizzata per lo studio delle funzioni cognitive, infatti permette di stabilire una relazione tra i processi cognitivi e il funzionamento di specifiche aree del cervello (Miniussi, Harris, & Ruzzoli, 2013). Esistono diversi metodi per eseguire la NIBS, nei nostri studi abbiamo utilizzato la tDCS (stimolazione transcranica a correnti dirette). Si tratta di una tecnica non invasiva e indolore che modula direttamente l'eccitabilità della corteccia motoria, somatosensoriale e visiva. In particolare consiste nell'andare a modulare la frequenza di scarica spontanea dei neuroni modificando il potenziale di membrana di riposo in modo reversibile e temporaneo. I principali effetti nel sistema visivo sono la modificazione della

sensibilità al contrasto e la percezione della luce (Antal, Nitsche, & Paulus, 2006). La stimolazione dell'area corticale avviene infatti attraverso l'utilizzo di una coppia di elettrodi che, applicati direttamente sul cuoio capelluto, permettono il passaggio di deboli correnti elettriche (Nitsche & Paulus, 2000; Priori, Berardelli, Rona, Accornero, & Manfredi, 1998). Questa tecnica ritrova le sue origini già nell'antica Grecia dove, con lo stesso principio fisico, venivano applicati sullo scalpo pesci elettrofori eroganti corrente diretta che provocavano un miglioramento dei sintomi del dolore cefalalgico. Nei secoli scorsi si ripresero le teorie fisiche di Volta e con l'utilizzo di correnti Galvaniche si verificò che un flusso di corrente può indurre benefici in ambito di disturbi mentali come la depressione. Furono poi gli studi di Priori (Priori et al., 1998), in un primo momento, e successivamente di Nitsche e Paulus, a dare una svolta nell'utilizzo di questa metodica alla fine del secolo scorso. Dimostrarono infatti che, la trasmissione di correnti deboli e dirette, potesse indurre cambiamenti nell'eccitabilità corticale in funzione della polarizzazione di tali correnti (Nitsche & Paulus, 2000). In particolare, dimostrarono come, correnti anodiche, aumentassero l'eccitabilità corticale e come, correnti catodiche, la diminuissero (Jacobson, Koslowsky, & Lavidor, 2012). La tES induce quindi una polarizzazione sottosoglia dei neuroni corticali, in quanto lo stimolo generato è troppo debole per creare un nuovo potenziale d'azione, ma abbastanza forte per cambiare l'eccitabilità neuronale intrinseca. La tES va quindi a modulare l'attività spontanea della rete neuronale, inducendo cambiamenti nel potenziale di membrana a riposo e nell'attività postsinaptica dei neuroni corticali (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1962,1964,1979;Creutzfeldt, Fromm, & Kapp, 1962). La tDCS può quindi aumentare o diminuire l'eccitabilità corticale nelle regioni cerebrali stimulate e facilitarne o inibirne di conseguenza l'attività. Le variazioni della soglia dei neuroni derivano infatti da un cambiamento della permeabilità della membrana e ciò influenza la risposta data dalla rete neurale (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002). In questo modo è possibile cercare una correlazione tra attività cerebrale e comportamento attraverso la modulazione neuronale.

In generale l'effetto finale della stimolazione elettrica dipende da una serie di parametri che devono essere considerati, quali ad esempio:

- Densità della corrente (rapporto tra intensità di corrente e dimensione dell'elettrodo)
- Direzione del flusso di corrente
- Durata della stimolazione
- Geometria neuronale su cui agisce la stimolazione
- Caratteristiche del tessuto neuronale stimolato (Miniussi et al., 2013).

Non sempre l'effetto che si ottiene, dalla stimolazione prolungata ad alta intensità della corteccia cerebrale, è lineare; è pertanto possibile ottenere effetti omeostatici paradossali (Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013).

2.3 I neurotrasmettitori: GABA e Glutammato

Il GABA e il Glutammato, sono dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare di natura aminoacidica. Il GABA (acido γ ammino butirrico) è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale (Katzung, Trevor, & Preziosi, 2017). Viene sintetizzato a partire dal Glutammato, attraverso la decarbossilasi dell'acido glutammico. Quest'ultimo può derivare dal Ciclo di Krebs o dalla Glutamina (Lehninger, Nelson, Cox, Melloni, & Salamino, 2014). Il GABA di nuova sintesi viene immagazzinato in vescicole e rilasciato in maniera attività-dipendente per andare a interagire con i recettori a livello post sinaptico. In seguito viene ricaptato e riciclato grazie a trasportatori Gat, che lo portano o all'interno della terminazione stessa o all'interno di cellule gliali (Katzung et al., 2017). Interagisce con tre tipi di recettori a livello post sinaptico GABA_A e GABA_C ionotropici e GABA_B metabotropici, determinando una iperpolarizzazione della membrana post sinaptica. I recettori GABA_A e GABA_C sono recettori canale permeabili al cloro, per cui la loro apertura determina iperpolarizzazione della cellula e quindi inibizione, rendendo il segnale GABA un segnale di tipo inibitorio. I recettori GABA_B sono invece dei recettori accoppiati alle proteine G e modulano il cAMP. Tipicamente i neuroni che utilizzano il GABA come neurotrasmettitore

sono degli interneuroni ad assone breve che si trovano nel corno posteriore del midollo spinale, a livello del tronco, del cervelletto, del mantello corticale e nei nuclei della base (Katzung et al., 2017). Il Glutammato è un neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale presente in neuroni le cui terminazioni nervose non possiedono il Gad, l'enzima che trasforma il Glutammato in GABA (Lehninger et al., 2014). Interagisce con due diversi tipi di recettori, ionotropici (NMDA, non-NMDA, AMPA, Kainato) e metabotropici eccitatori accoppiati a proteine G. Il recettore AMPA permette il flusso di ioni sodio e potassio, quindi la depolarizzazione cellulare. Il recettore NMDA permette invece il flusso di sodio, potassio e calcio (Katzung et al., 2017).

2.4 Stimolazione transcranica e neurotrasmettitori

La stimolazione transcranica in corrente continua (TDC) modula l'eccitabilità corticale. Studi condotti nel 2009 (Stagg et al., 2009) utilizzando la spettroscopia a risonanza magnetica hanno dimostrato i meccanismi neuronali conseguenti alla stimolazione transcranica a correnti dirette. Attraverso la misurazione dei cambiamenti delle concentrazioni di neurotrasmettitore corticale all'interno di una regione di interesse, si è potuto evidenziare come somministrando una corrente iperpolarizzante la corteccia dia una risposta facilitatoria (Nitsche & Paulus, 2001), e pertanto si può ipotizzare che la stimolazione diminuisca la concentrazione di GABA con o senza un concomitante aumento di glutammato (Floyer-Lea, Wylezinska, Kincses, & Matthews, 2006). Somministrando invece una corrente depolarizzante la corteccia cerebrale da una risposta inibitoria. Si può ipotizzare quindi che questa stimolazione aumenti la concentrazione locale di GABA corticale con o senza una concomitante diminuzione del glutammato. Inoltre, sono stati riscontrati effetti non sinaptici come, ad esempio, cambiamenti nella densità dei canali proteici sotto l'elettrodo stimolante (Stagg et al., 2009).

2.5 I potenziali evocati visivi, EEG ed ERP

Nel 1924 H. Berger scoprì l'esistenza di onde elettriche cerebrali registrabili sullo scalpo, la cui ampiezza massima poteva raggiungere i 100 μ V. Nella registrazione dei potenziali elettrici cerebrali è necessario considerare due attività: una spontanea e una correlata ad un evento (Woodman, 2010). L'attività spontanea viene rappresentata comunemente con l'EEG (ElettroEncefaloGrafia) e registra le fluttuazioni nel tempo dei potenziali elettrici rilevati sullo scalpo; l'attività evento relata (ERP) è invece relativa a stimoli ben definiti e specifici, sia di natura interna al soggetto che esterna. La risposta dovuta alla reazione complessiva dei singoli neuroni interessati dallo stimolo è di scarsa intensità, pertanto è necessario estrarre l'ERP dall'EEG di base (Woodman, 2010). I potenziali evocati sono quindi un particolare tipo di ERP, ovvero una risposta che il sistema nervoso centrale dà in funzione di uno stimolo sensoriale. In particolare i potenziali evocati visivi riflettono eventi corticali a media latenza (70-150 ms), corrispondenti all'attivazione di aree cerebrali specifiche per la visione. Gli stimoli che possono generare un PEV (Poterziali Evocati Visivi) sono di due differenti tipi: a variazione di luminanza e a variazione di contrasto (Parisi, V., Coppola, n.d.; Woodman, 2010). La necessità di specificità dello stimolo è dovuta alla peculiare tipo di campo recettivo dei neuroni visivi. I neuroni corticali rispondono infatti in maniera selettiva a specifici pattern visivi: contrasto, orientamento e posizione nello spazio. In particolare rispondono preferenzialmente a stimoli luminosi con variazione di contrasto. Nella registrazione di un PEV viene solitamente utilizzata una mira a griglia con al centro un punto di fissazione. Sul capo del soggetto vengono posizionati:

-gli elettrodi registranti, nell'area occipitale a 3 cm sopra l'inion e nell'area occipito-temporale a 7-8 cm rispettivamente a destra e a sinistra dell'inion;

-gli elettrodi di riferimento, nell'area frontale;

-l'elettrodo di terra, sul padiglione auricolare (Carpi, De, & Fenomeni Bioelettrici, n.d.; Woodman, 2010).

La metodica di registrazione dei potenziali evocati visivi permette di fornire quindi, in maniera non invasiva, importanti informazioni sulla funzionalità ed integrità del sistema visivo (occhio, retina, nervo ottico, radiazioni ottiche e corteccia occipitale). Dopo la presentazione dello stimolo si registrano quindi le risposte C1, P1 ed N1. La componente C1 è la prima che si registra, inizia tipicamente tra i 40-70 ms post-stimolo e presenta il suo picco tra 60-100 ms. Origina nella corteccia visiva primaria all'interno della scissura calcarina ed è caratterizzata da un'inversione di polarità. Ciò è giustificabile dall'organizzazione retinotopica della corteccia striata, in cui gli emisferi visivi inferiore e superiore sono mappati rispettivamente nelle regioni superiore e inferiore della scissura calcarina. Onde con inversione di polarità si registrano solo in questa regione dall'organizzazione peculiare. (Russo, Martínez, Sereno, Pitzalis, & Hillyard, 2001). La seconda componente che si registra, P1, è caratterizzata da polarità positiva. Inizia generalmente tra i 65-80 ms e presenta il suo picco tra i 100 e i 130 ms. Questa componente non mostra inversione di polarità ed è generata nelle aree visive extra-striate (Russo et al., 2001). La terza componente registrata è compresa tra i 140 e 200 ms, ed è costituita da una serie di onde negative che vengono generalmente identificate come N1. Anche queste, come la precedente, sono generate da aree visive extra-striate.

Capitolo III

3. Scopo dello studio

Sino a pochi anni fa si pensava che pazienti colpiti da patologie irreversibili alle vie ottiche postchiasmatiche e portatori quindi di emianopsia, non potessero recuperare le regioni perse del campo visivo, ma solo utilizzare dispositivi ottici di ausilio o intraprendere percorsi riabilitativi compensativi. Studi recenti condotti sia su mammiferi che su umani hanno invece dimostrato come sia possibile un recupero del campo visivo in pazienti con emianopsia dovuta a lesioni corticali sfruttando la plasticità della corteccia visiva primaria. Normalmente in seguito a una lesione della corteccia occipitale, grazie infatti alla plasticità sinaptica, avviene uno spontaneo recupero della visione, nei tempi

prossimi ad essa. Si pensa che la maggior parte della ripresa osservata sia dovuta alla risoluzione dell'infiammazione e dell'edema intorno alla lesione e alla riattivazione del tessuto parzialmente danneggiato (Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, 2018). Dopo un mese dal danno alla corteccia cerebrale, nei difetti omonimi del campo visivo, la percentuale dei miglioramenti visivi spontanei è del 50- 60%; dopo sei mesi il recupero è invece nullo (Zhang, Kedar, Lynn, Newman, & Biousse, 2006). Lo scopo di questa tesi è quello di illustrare l'efficacia di un protocollo riabilitativo, definito Neuro-Restoration-Therapy (NRT), adottato dal Laboratorio Neurovisus dell'Università di Padova. Il protocollo si pone come obiettivo quello di dimostrare la possibilità di recuperare parte del campo visivo, nel periodo successivo ai sei mesi dall'esordio della lesione, ripristinando la funzionalità di isole parzialmente preservate di V1 (Casco et al., 2018). Il protocollo, nei soggetti con emianopsia omonima causata da lesione occipitale, si basa sull'uso combinato di un training psicofisico basato sulla detenzione di elementi a basso contrasto accoppiato ad una tecnica non invasiva di elettrostimolazione transcranica (tES). La pratica ripetuta di un compito sensoriale, in particolare di un training visivo, porta infatti a lungo termine a una modificazione della rete neurale allenata grazie alla plasticità sinaptica presente anche nell'adulto. Tale processo porta non soltanto ad un miglioramento nel compito allenato che viene definito appunto apprendimento percettivo, ma può portare anche ad un trasferimento dell'apprendimento ad altre abilità visive di più alto livello, non direttamente allenate (Fahle, 2005; Fahle & Poggio, 2002; Halko et al., 2011; Liu & Weinshall, 2000). Il protocollo prevede quindi come obiettivi il recupero dell'area visiva, con conseguente miglioramento della sensibilità al contrasto grazie al training con stimolazione elettrica, nella zona di transizione tra il campo visivo e la zona cieca, e una maggior consapevolezza del blindsight, che permette al soggetto leso di poter localizzare uno stimolo visivo situato nella parte del CV colpita da scotoma e quindi cieca a livello conscio (Huxlin et al., 2009). Rispetto alla letteratura precedente, in cui veniva utilizzato uno spot luminoso statico o dinamico come stimolo, il protocollo che verrà di seguito presentato utilizza stimoli adatti ad

attivare selettivamente i neuroni della corteccia visiva primaria ed è per questo un trattamento più specifico. Utilizza infatti come stimoli reticoli cosinusoidali modulati da involucri gaussiani, cioè gli stimoli preferenziali per i neuroni che costituiscono le ipercolonne della corteccia visiva primaria, sensibili a lunghezza d'onda, movimento, orientazione e frequenza spaziale (Gray et al., 2009; Hubel & Wiesel, 1968; Movshon, Thompson, & Tolhurst, 1978). Un'ulteriore differenza rispetto ai protocolli VRT consiste nel tipo di test e strumenti che vengono utilizzati. Nei protocolli VRT veniva infatti utilizzato lo stesso software, sia nella terapia, sia nei test preliminari e finali per mostrare il recupero del campo visivo lesa. Ciò causava infatti una mescolanza tra l'effetto apprendimento e l'effetto restorativo del training (Horton, 2005). Nel protocollo NRT, da noi proposto, vengono invece utilizzati strumenti differenti con lo scopo di poter misurare il miglioramento visivo a diversi livelli (Casco et al., 2018). Nello studio precedente di Casco e colleghi del 2018, il confronto tra le misurazioni pre e post allenamento della perimetria Humphrey e della perimetria dinamica (HRDP) ha permesso di dimostrare come attraverso l'uso di un allenamento percettivo basato su stimoli altamente selettivi in grado di attivare massimamente i neuroni risparmiati sulla zona di transizione tra campo il visivo lesionato e quello vedente si possa ottenere un miglioramento medio che si aggira intorno ai 5 gradi di campo visivo (Casco et al., 2018). Grazie a questo tipo di protocollo, come precedentemente dimostrato da (Casco et al., 2018), il miglioramento ottenuto è in grado di generalizzare anche a compiti non allenati, che permettendo quindi al soggetto, non solo di apprezzare un miglioramento nello svolgimento del compito specifico, ma anche nello svolgimento di compiti legati maggiormente alla realtà quotidiana. Inoltre, la letteratura recente mostra come sia possibile massimizzare l'effetto dell'allenamento percettivo quando questo viene accoppiato con delle tecniche neuromodulatorie non invasive quali la stimolazione elettrica transcranica non invasiva (tES) (Battaglini, Noventa, & Casco, 2017; Giulio Contemori, Trotter, Cottureau, & Maniglia, 2019; A. Fertoni, Pirulli, & Miniussi, 2011). Tale tecnica è in grado di aumentare la plasticità neurale nelle zone di corteccia stimolata rompendo il freno che limita il

miglioramento (Coslett & Hamilton, 2011). In questo senso, lo studio oggetto di questa tesi non è soltanto una semplice replica concettuale del precedente studio, ma mira in maniera ambiziosa ad un miglioramento del protocollo precedente attraverso l'uso combinato di apprendimento percettivo e tES (Camilleri, Pavan, & Campana, 2016; G. Contemori, Trotter, Cottureau, & Maniglia, 2019; Plow, Obretenova, Fregni, Pascual-Leone, & Merabet, 2012). Ci aspettiamo quindi di incrementare il miglioramento ottenuto nel compito allenato rispetto ai risultati del lavoro di Casco e colleghi 2018. Per verificare questo i partecipanti allo studio sono stati allenati in maniera simile a quanto fatto nello studio precedente fino al raggiungimento del plateau della curva di apprendimento, dopo di che sono stati allenati ancora, ma questa volta in accoppiata con la stimolazione elettrica. In questo modo è possibile verificare se il trattamento combinato con la stimolazione può indurre un risultato migliore che il trattamento da solo. Un miglioramento nel guadagno di soglia (PRE-POST) nell'NRT sarebbe in supporto dell'efficacia della stimolazione nel migliorare l'effetto dell'apprendimento percettivo. Un secondo scopo di questo lavoro è quello di validare a livello elettrofisiologico l'efficacia del training. Dato che il trattamento è pensato per riattivare le zone d'ombra che corrispondono alla zona di transizione tra campo visivo sano e campo visivo lesionato, c'è da aspettarsi che al termine della riabilitazione al miglioramento visivo corrisponda anche una maggiore ampiezza del segnale elettrico prodotto dalle aree della corteccia visiva stimulate durante l'allenamento. Il risultato atteso è un incremento dell'ampiezza di una particolare componente, la C1. La C1 è una componente precoce che antecede il processamento cognitivo ed attentivo dello stimolo e che rispecchia l'input collicolare. Caratteristica peculiare della C1 è la sua inversione di polarità in base alla localizzazione dello stimolo. Al di sopra dell'equatore assume una polarità positiva mentre al di sotto negativa. Calcolare la distanza tra il picco positivo e negativo permette di avere una misura indipendente dal rumore intrinseco nella registrazione, permettendo un confronto tra registrazioni effettuate in giorni differenti. Se i risultati ottenuti confermassero ed estendessero i dati in supporto dell'efficacia del protocollo

NRT, si potrebbe consolidare la strada per una sua sistematica applicazione nella riabilitazione visiva del futuro.

Capitolo IV

4. Materiali e Metodi

4.1 Campione di studio

Nel programma di allenamento percettivo combinato alla stimolazione transcranica, sono stati coinvolti cinque pazienti affetti da emianopsia omonima con lesione corticale. I soggetti selezionati per lo studio soddisfacevano tutti i requisiti preliminari richiesti dal protocollo: mostravano un deficit al campo visivo in seguito a lesioni postchiasmatiche delle vie sensoriali visive e la lesione che presentavano aveva una longevità superiore ai 6 mesi. Inoltre non erano affetti da epilessia e non ne presentavano casi in famiglia, non presentavano disturbi cognitivi, deficit dell'attenzione, problemi di apprendimento o memori, non presentavano inserti metallici in alcuna regione del capo e non avevano subito interventi chirurgici che prevedevano l'inserzione di pacemaker. Prima di iniziare il training e i test preliminari, il protocollo è stato esaminato e approvato dal gruppo di ricerca dell'Università degli Studi di Padova (protocollo 2297). Lo studio si è svolto in maniera conforme a quanto riportato nella Dichiarazione di Helsinki. Si è ottenuto quindi, prima di partire con la sperimentazione, il consenso informato scritto da parte di tutti i pazienti coinvolti.

4.2 Apparato strumentale

Per poter monitorare i progressi dei pazienti trattati, è stata misurata la performance visiva prima, durante e in fase finale del training, ad intervalli, tra una misurazione e l'altra, di circa tre mesi. Gli strumenti utilizzati nei test preliminari e nel training sono stati:

- Matlab Psychtoolbox, per generare gli stimoli (Brainard, 1997; Pelli, 1997);

- monitor LCD Asus ML248H da 24 pollici, con una frequenza di aggiornamento di 60 Hz e risoluzione di 1920 × 1080. La correzione di gamma per ciascun colore si è ottenuta attraverso la calibrazione con Spyder 4 Colorimetro Elite (DataColor). La calibrazione è stata ulteriormente verificata utilizzando un fotometro, Minolta LS-100, che indicava una luminanza media pari a 50 cd / m². Per ottenere 10,8 bit di luminanza (1786 livelli di grigio) su un display a 8 bit e per raggiungere un valore di soglia teorico del contrasto di Michelson pari a 0,0011, con una luminanza media di 50 cd / m², è stato adottato un algoritmo basato sulla tecnica del "Bit-Stealing" (Tyler, 1997);
- Mirametrix eye tracker, per controllare la fissazione dei pazienti durante le fasi di pre, intermedio e post allenamento. Tale strumento garantisce una precisione nella misura tra 0,5 e 1 grado, con una deviazione inferiore a 0,3 gradi. Attraverso tale strumento era possibile campionare la fissazione del soggetto con una frequenza di 60 Hz. Nel caso in cui fosse stata registrata una deviazione della fissazione del soggetto dal punto centrale superiore a +/- 1.5 gradi, lo stimolo non veniva presentato ed un suono avvisava il partecipante di dover riposizionare lo sguardo correttamente in centro allo schermo;
- stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCS) tramite l'utilizzo dello stimolatore multifunzione BrainStim. Si tratta di un dispositivo alimentato a batterie in grado di generare diverse forme d'onda ed interamente programmabile attraverso l'omonimo software. Il protocollo terapeutico scelto viene generato sul computer ed inserito nell'unità di controllo attraverso una connessione bluetooth. Lo stimolatore si avvale di due elettrodi tramite cui far circolare la corrente in maniera monodirezionale o bidirezionale, rivestiti da una spugna sintetica rettangolare. Al fine di aumentarne la conduttività, le spugne vengono imbevute con soluzione salina. Gli elettrodi non vanno a stimolare solo la regione immediatamente sottostante all'area da essi occupata, ma anche le regioni limitrofe, andando a generare segnali che

vengono poi registrati come rumore di fondo. I due elettrodi vengono posizionati nella regione superiore del capo, uno nel punto di fusione tra le due regioni parietali e l'altro nella regione più inferiore, circa 1.5 cm al di sopra dell'inion;

- rilevazione dei potenziali visivi evocati (PEV): attraverso il dispositivo Starstim. È caratterizzato da sistema wireless a 8 canali in grado di rilevare e stimolare l'attività elettrica cerebrale. Tramite una cuffia in neoprene con 39 posizioni, gli elettrodi possono essere posizionati sul capo del paziente e attraverso un software (NIC) vengono configurati e monitorati i parametri di stimolazione, registrata e visualizzata l'attività elettroencefalografica;
- per elaborare i dati e i segnali elettrofisiologici relativi ai PEV sono state utilizzate due toolbox di MATLAB: EEGLAB (Delorme et al., 2011) ed ERPLAB (Lopez-Calderon & Luck, 2014);
- software, Rarebit perimetry version 4, per l'elaborazione della perimetria.

Il protocollo per dimostrare l'efficacia della stimolazione elettrica combinata al training, si sviluppava in tre differenti parti, che prevedevano: una serie di pre-test iniziali, il training tramite lo svolgimento con e senza combinazione con la stimolazione elettrica transcranica, e una serie di post test, svolti con le stesse esatte modalità ed apparato sperimentale dei pre-test.

4.3 Pre-Test

4.3.1 Misurazione del Campo Visivo

Per monitorare il miglioramento e il recupero del campo visivo dei pazienti trattati, è stata eseguita una mappatura dello stesso prima, durante e alla fine del training. Il metodo utilizzato consisteva nell'utilizzo della Perimetria Rarebit. Questa metodica permette di eseguire una perimetria attraverso la

presentazione (200 ms) di uno o due minuscoli punti di luce su uno sfondo nero. Le coppie di punti sono distanziate tra loro (4° di angolo visivo) in modo da facilitare la discriminazione degli stimoli e mappare simultaneamente due zone retiniche. I soggetti sono stati invitati ad indicare quanti puntini percepivano, facendo corrispondere a ciascuno di essi un click col mouse. La presentazione di uno/nessun punto costituiva gli stimoli controllo, pari al 10% del totale. L'esame è stato svolto a due distanze differenti del soggetto dallo schermo: per valutare le 20 aree più periferiche a 50 cm (esame Outer) e le 4 aree centrali a 100 cm (esame Inner). L'esame si è concluso dopo che ogni area è stata stimolata per 5 volte. Si ottiene così una rappresentazione sia grafica che numerica. Minore è il valore delle risposte corrette (Hit rate), maggiore è il grado di perdita di quella zona del campo visivo.

4.3.2 Valutazione dell'attività elettrica corticale: PEV

Per la misurazione dell'attività elettroencefalografica sono stati utilizzati 8 elettrodi (O1, Oz, O2, PO3, PO4, Pz, Fpz, EOG2), posizionati sullo scalpo secondo il sistema internazionale 10-20, e due elettrodi di riferimento posti sul lobo dell'orecchio tramite un apposita clip. Per ridurre l'impedenza è stato applicato un gel conduttivo (Ag/AgCl) (Carpi et al., n.d.). Gli elettrodi sono stati collegati al dispositivo Starstim, connesso tramite Bluetooth all'interfaccia grafica (NIC). Per eseguire l'esame il paziente è stato fatto sedere di fronte allo schermo del computer in posizione rilassata; qualunque tipo di movimento svolto durante la procedura (artefatti di movimento) poteva infatti interferire con il rilevamento dell'attività corticale. Come stimoli sono state utilizzate delle scacchiere che comparivano in uno dei quattro quadranti in cui veniva diviso lo schermo e che il paziente osservava passivamente. Ogni presentazione è sincronizzata con la relativa attività corticale ed è quindi possibile estrapolare, in fase di analisi, il potenziale visivo evocato corrispondente. Il protocollo ha una durata complessiva di 20 minuti.

4.4 Training

4.4.1 Allenamento percettivo

Per l'esecuzione del training a casa è stato installato, sul computer di ciascun paziente, un programma per l'apprendimento percettivo (NRT). Gli algoritmi utilizzati controllavano l'eccentricità e i parametri spazio temporali degli stimoli, ma non la fissazione dei soggetti durante lo svolgimento dei compiti, infatti il sistema non era dotato di eye tracker. I pazienti dovevano eseguire il training sempre nelle stesse condizioni: seduti davanti allo schermo a una distanza pari a 57 cm e al buio. L'intero protocollo si compone di due sessioni della durata di 40 minuti circa intervallate da una pausa. Gli stimoli presentati erano reticoli sinusoidali modulati con involucri gaussiani, Gabor, in condizione statica, con un movimento di 6 gradi al secondo e oscillante di 20 Hz. In ogni condizione, gli stimoli sono stati presentati con due differenti orientamenti (verticali ed inclinati di 45°). La posizione degli stimoli Gabor sono state decise in base ai dati ottenuti dalle misurazioni di baseline ed intermedie effettuate sullo scotoma. Due posizioni ricoprono l'area di confine tra la zona vedente e la zona cieca, sovrapponendosi per circa il 10 % all'area che delimita la zona di cecità assoluta e parziale, in modo da ottenere una soglia di contrasto compresa tra il soffitto ed il pavimento. La terza posizione ricade all'interno del campo visivo cieco (16° di eccentricità), mentre la quarta posizione è collocata in maniera simmetrica alla terza, all'interno dell'emicampo vedente. Quest'ultima posizione funge quindi da controllo poiché la relativa soglia rimane stabile o si riduce solamente se il compito è stato eseguito correttamente, alla giusta distanza e senza mettere in atto movimenti oculari compensatori (Fig.3).

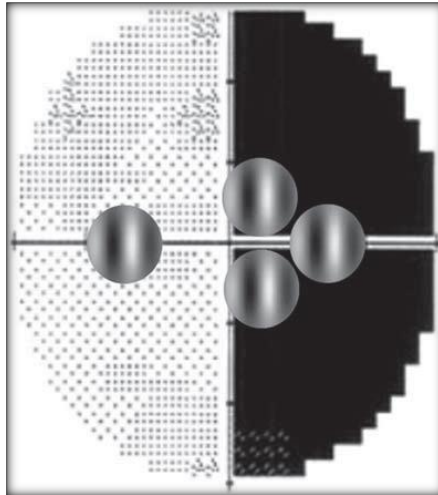


Fig. 3. La figura mostra un esempio di posizione degli stimoli: due stimoli lungo i confini emianopici, uno stimolo nell'emicampo cieco e uno stimolo di controllo nel campo visivo vedente.

Il compito da svolgere consiste in una scelta forzata tra due intervalli temporali in cui il paziente deve rilevare, a seguito di un segnale acustico, la presenza dello stimolo Gabor tra due schermate di presentazione. Il paziente deve fornire la risposta premendo il tasto (z) se ritiene di averlo percepito lo stimolo nella prima schermata oppure il tasto (m) se ritiene di averlo percepito nella seconda.

4.4.2 Stimolazione elettrica a corrente continua: tDCS

La stimolazione elettrica è stata svolta simultaneamente al training, come previsto dal protocollo. I due elettrodi sono stati posti sullo scalpo del paziente, uno nella regione occipitale (Oz) e l'altro sul vertice del cranio (Cz) come elettrodo di riferimento. L'elettrodo di riferimento occupa una superficie doppia rispetto l'elettrodo attivo, in modo da ridurre la densità di corrente e limitare l'influenza della stessa nelle aree cerebrali sottostanti. Per indurre una depolarizzazione nel potenziale di membrana e incrementare così l'eccitabilità neurale nella corteccia visiva striata, è stata utilizzata una corrente anodica continua di intensità pari a 2 mV.

4.5 Analisi dei dati

Sono state condotte delle analisi dei t-test ad una coda (ipotesi alternativa miglioramento nel test) per misure ripetute con il software statistico R (R Core Team, 2012) per valutare gli effetti di apprendimento percettivo sulle soglie di contrasto NRT e del Rarebit. I risultati dell'apprendimento percettivo sono stati anche espressi come modulazione di soglia $\log_{10}(\text{post/pre NRT})$. Per il pre-processamento e la pulizia dei tracciati EEG è stata utilizzata la procedura standard prevista per la toolbox EEGLAB in MATLAB (Delorme et al., 2011) mentre l'ampiezza delle componenti è stata estratta grazie all'apposita toolbox ERPLAB (Lopez-Calderon & Luck, 2014). Per la statistica relativa alla C1 abbiamo estratto la differenza tra picco positivo e picco negativo. È stato poi fatto il valore assoluto della differenza e infine il t-test tra i valori assoluti delle differenze al pre e i valori assoluti delle differenze al post.

Capitolo V

5. Risultati

5.1 NRT

I risultati a livello del singolo soggetto e la media del gruppo sono riportati nella figura 4. Come si può vedere ci sono minime variazioni nella soglia sia per gli stimoli posizionati lungo il bordo dello scotoma ed all'interno del campo visivo cieco (blindsight). Sebbene non tutti i soggetti abbiano risposto egualmente al trattamento, il confronto tra i test iniziali e quelli finali a livello di gruppo è vicino alla soglia della significatività sul bordo dello scotoma ($t(4) = 1.898$, $p = 0.065$) ma non all'interno del campo visivo cieco (blindsight) ($t(4) = 1.457$, $p = 0.109$). Questo suggerisce che la stimolazione potrebbe avere un effetto positivo sul training nella zona di transizione ma che il tipo o l'età della lesione potrebbero influire. Osservando la figura che mostra le soglie normalizzate si vede un miglioramento risulta ancora più marcato ed il t-test con lo zero è vicino alla soglia della significatività sia sul bordo dello scotoma ($t(4) = 1.825$, $p = 0.071$) sia all'interno

del campo visivo cieco (blindsight) ($t(4)= 1.743, p= 0.078$). È necessario considerare che data la ridotta numerosità del campione la potenza statistica del nostro test è bassa, dato che entrambi i p-value sono molto vicino alla soglia di significatività questo dato va interpretato con cautela, contestualizzandolo anche con i risultati ottenuti nel Rarebit e nei PEV. Questi dati sono riassunti graficamente nelle figure 4 e 5.

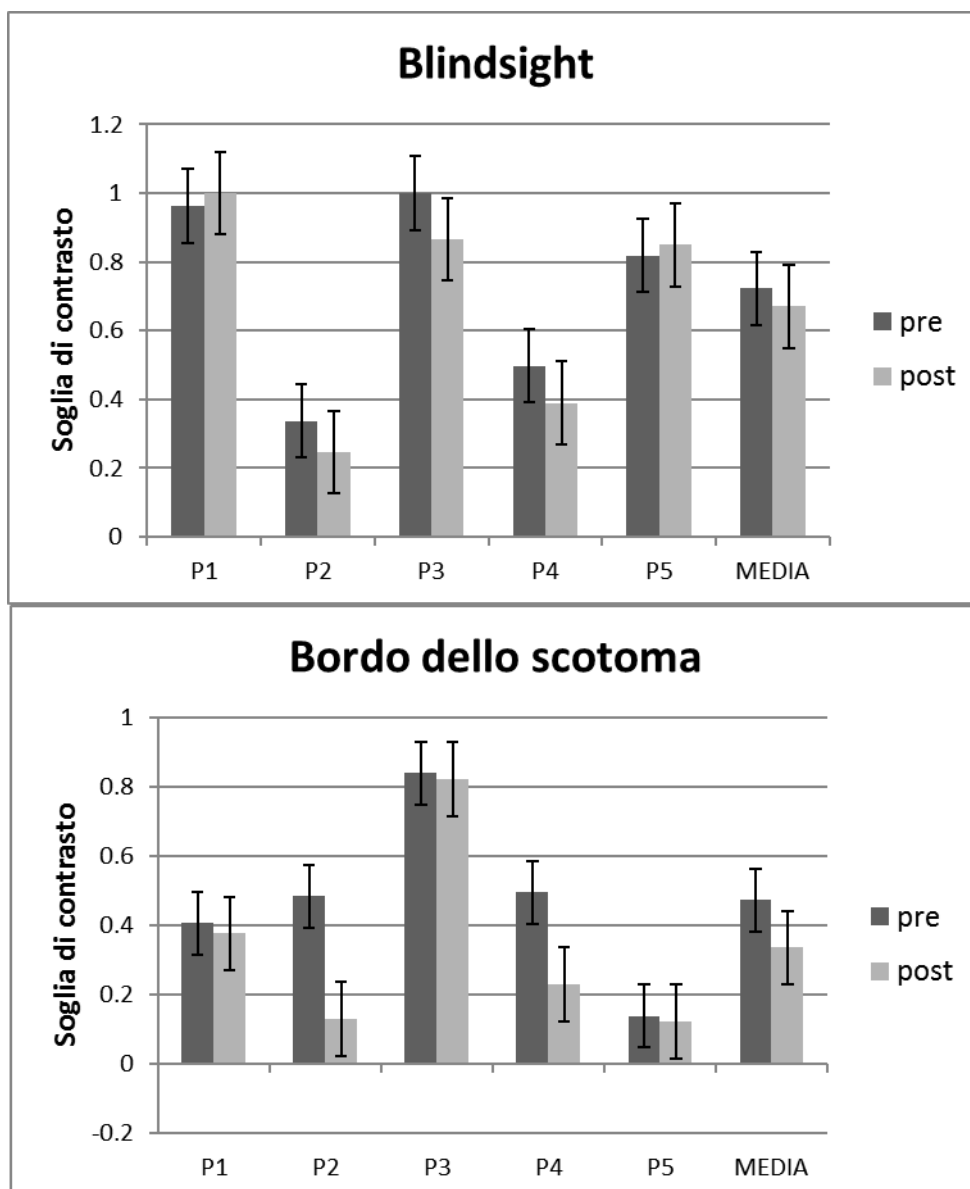


Fig. 4. Differenze nel valore di soglia per gli stimoli posizionati al bordo dello scotoma ed all'interno dell'emicampo cieco (blindsight). Solamente P2 mostra una consistente riduzione nei valori soglia per entrambe le condizioni sperimentali.

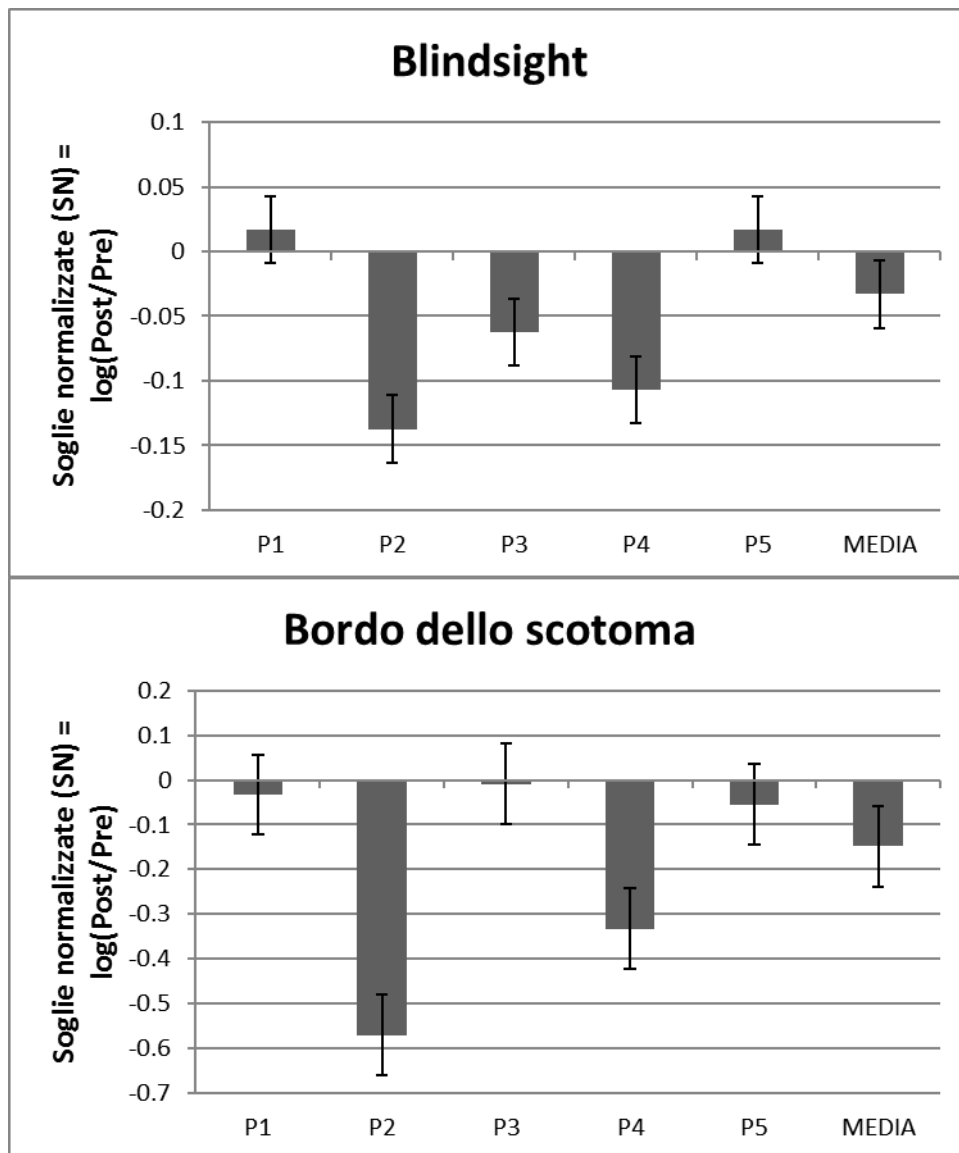


Fig. 5. Modulazione delle soglie di contrasto da parte del trattamento neurocomportamentale associato a tDCS. Similmente alle figure precedenti solamente le soglie di P2 sembrano essere modulate dal protocollo riabilitativo, sia per gli stimoli posizionati nel bordo dello scotoma che all'interno dell'emicampo cieco.

5.2 Rarebit

Confrontando i risultati ottenuti prima e dopo il training si evidenzia come tutti i soggetti, seppur in diversa percentuale, mostrino un miglioramento nell'emicampo cieco. Il punteggio ottenuto nel campo vedente è stato utilizzato come controllo per i movimenti oculari e l'apprendimento nel Rarebit stesso. Un

miglioramento in questa regione del campo visivo indicherebbe infatti l'utilizzo di una strategia compensativa da parte del soggetto. Il non trovare differenza tra pre e post training nel campo vedente avvalorava l'ipotesi che il miglioramento ottenuto non riflette un apprendimento nel compito del Rarebit, ma dipende dall'allenamento svolto. Questo si riflette nell'analisi a livello di gruppo: la percentuale di miglioramento nel campo visivo vedente non è diversa da zero ($t(4) = 0.7491$; $p = 0.25$), mentre per quanto riguarda l'emicampo danneggiato il miglioramento in termini di rilevamenti corretti è significativo ($t(4) = 2.2769$; $p = 0.043$). Questi dati sono riassunti graficamente nelle figure 6 e 7.

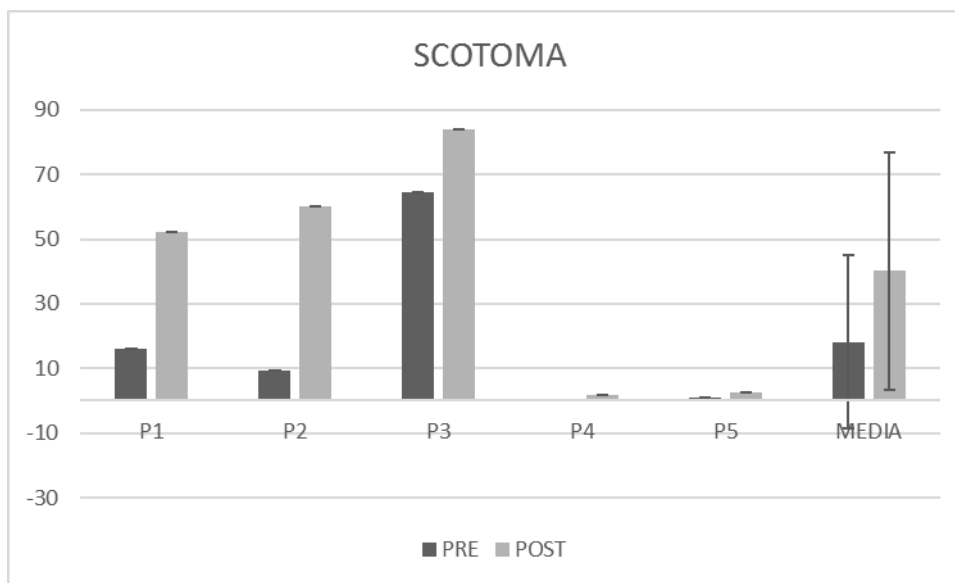


Fig. 6. Differenza nella percentuale di discriminazioni corrette all'interno del campo visivo cieco prima e dopo il protocollo neurocomportamentale associato alla tDCS.

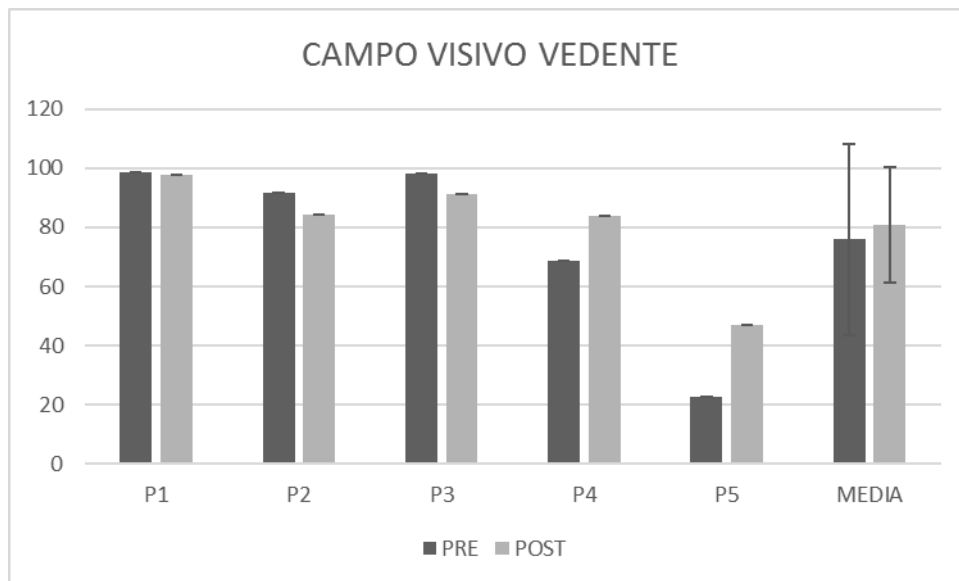


Fig. 7. Differenza nella percentuale di discriminazioni corrette all'interno del campo visivo vedente prima e dopo il protocollo neurocomportamentale associato alla tDCS.

5.3 PEV

La differenza tra il picco positivo e negativo della componente C1 (tra i 50 ms ed i 100 ms con picco attorno ai 70 ms) è stata utilizzata come indice della potenza dell'input collicolare in V1 prima e dopo il training. Ad una prima analisi qualitativa a livello di gruppo il segnale è più rumoroso, di minore ampiezza e con latenze leggermente più lunghe rispetto a quello atteso in un gruppo di normovedenti (vedere Russo et al., (2001) per un confronto). Il tracciato medio separato per il pre ed il post test è presentato nella figura 8 assieme alla media dell'ampiezza picco-picco della componente C1. E' inoltre interessante osservare un aumento dell'ampiezza per le componenti tardive del tracciato. Essendo tali componenti legate al processamento attentivo e cognitivo dello stimolo visivo, tale risultato potrebbe indicare che il training associato a tDCS modula i meccanismi di elaborazione di alto livello.

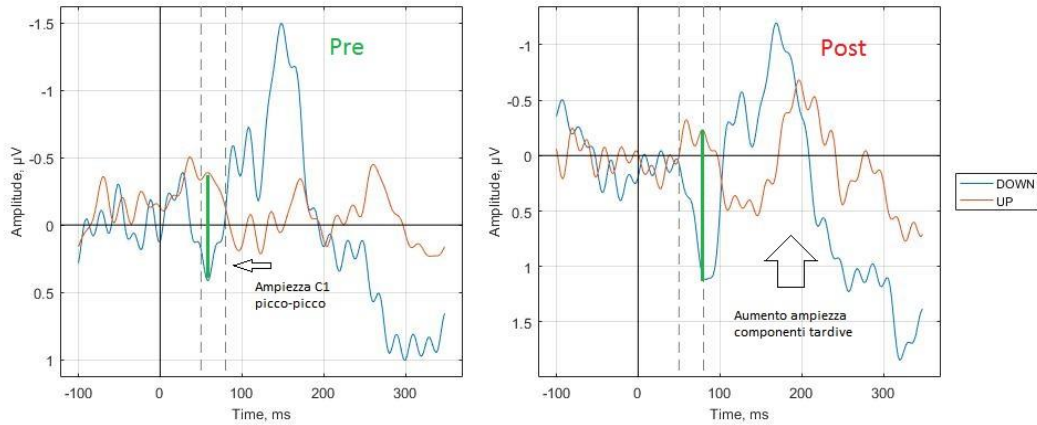


Fig.8 . Il grafico mostra il tracciato EEG relativo ai PEV, ed è la media di tutti i soggetti divisa per pre e post. La linea rossa indica l'UP, ovvero quando lo stimolo è presentato nell'emicampo visivo superiore; la linea blu indica il DOWN, ovvero quando lo stimolo è presentato nell'emicampo visivo inferiore; la barra verde rappresenta la distanza picco a picco nella C1.

Nell'analisi statistica abbiamo vicina differenza significatività tra il pre ed il post relativo all'indice di ampiezza della C1 ($t(4)= 1.737, P = 0.078$). Come si vede in figura 9, l'effetto è presente in 4 pazienti su 5. Un ulteriore studio con campione maggiore sarà necessario per confermare il dato.

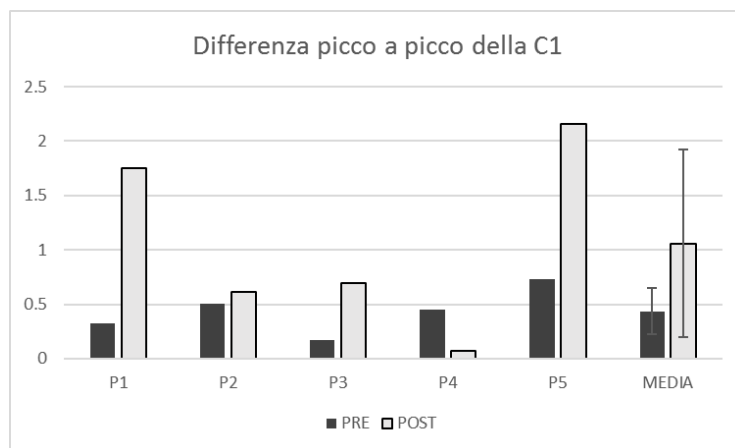


Fig. 9. Valori assoluti delle differenze da picco a picco.

Capitolo VI

6. Discussione

Dallo studio condotto è stato dimostrato come sia possibile una restituzione del campo visivo attraverso la combinazione del protocollo neurocomportamentale NRT associato alla stimolazione elettrica transcranica tDCS. La perimetria Rarebit, utilizzata per confrontare la performance visiva, prima e dopo il trattamento, si è rivelata una tecnica affidabile, sia nel valutare il campo visivo vedente e non, sia nel permettere di fare valutazioni in tempi diversi. Dopo circa 3 mesi dall'inizio del trattamento è emerso un miglioramento nella detenzione di stimoli ad alto contrasto all'interno del campo visivo non vedente rilevato tramite perimetria Rarebit. L'utilizzo di questa tecnica, nello stimare i miglioramenti ottenuti in seguito all'applicazione del protocollo, ha permesso di escludere che gli stessi fossero dovuti al coinvolgimento dei movimenti oculari compensatori e ridotto quindi l'interferenza dei falsi positivi (la tendenza a rispondere in assenza di stimolazione). Queste strategie potrebbero infatti inficiare la valutazione degli effetti restituitivi dovuti al trattamento (Das & Huxlin, 2010; Casco et al., 2018). La combinazione del training con la stimolazione elettrica ha permesso quindi di ampliare ulteriormente il campo visivo, sfruttando il naturale processo della plasticità sinaptica. In letteratura viene ben supportato quanto da noi dimostrato in questo studio. Il protocollo NRT risulta infatti positivo nel ripristinare la funzionalità delle aree di visione residua nel bordo dello scotoma ed il relativo ampliamento del campo visivo (Casco et al., 2018). Il parziale recupero del campo visivo è stato dimostrato in protocolli riabilitativi della durata di circa 6 mesi (Casco et al., 2018; Julkunen et al., 2006; Kasten, Wüst, Behrens-Baumann, & Sabel, 1998; Marshall et al., 2008; Romano, Schulz, Kenkel, & Todd, 2008; Sabel, Kenkel, & Kasten, 2004) ma, non per periodi più lunghi (Mueller, Gall, Kasten, & Sabel, 2008). Il recupero visivo dei pazienti da noi trattati è pertanto attribuibile, oltre che all'allenamento, all'efficacia della tDCS nell'incrementare l'eccitabilità corticale nelle aree di V1 preservate localizzate vicino al bordo e all'interno dello scotoma, rimodellando le connessioni sinaptiche (Brunoni et al., 2012). A ulteriore sostegno oggettivo di quanto da noi affermato, vi sono i risultati

ottenuti tramite PEV. Per determinare infatti se il protocollo riabilitativo ha influenzato i potenziali evocati visivi abbiamo confrontato l'andamento dell'attività corticale nell'emisfero controlaterale l'emicampo cieco prima e dopo il training. Dal confronto dei risultati ottenuti è emerso che, in seguito al trattamento, si ottiene un effettivo miglioramento rappresentato da un aumento delle risposte a livello cerebrale. Le curve nel grafico dei potenziali evocati visivi hanno un'ampiezza superiore dopo il trattamento, rispetto a quelle ottenute, nelle medesime condizioni, prima dello stesso. Non è invece chiaro se la stimolazione elettrica abbia avuto un effetto positivo sull'efficacia del training, i risultati ottenuti in termini di elevazione di soglia sono infatti in linea con quelli precedentemente ottenuti da Casco e colleghi (2018). Occorre però sottolineare che la variabilità nel campione è elevata e che non tutti i soggetti hanno risposto al trattamento con stimolazione. È stato precedentemente dimostrato infatti, che i fattori che influiscono sull'esito positivo della stimolazione sono molti e talvolta la loro interazione produce risultati non lineari (Benwell, Learmonth, Miniussi, Harvey, & Thut, 2015; Anna Fertoni & Miniussi, 2017a, 2017b). Nel nostro caso in particolare il tipo ed il locus della lesione cerebrale potrebbero aver influito sull'efficacia della stimolazione oltre che altri fattori individuali. Alla luce di ciò, potrebbe essere necessario nel futuro ripetere lo studio con un numero più alto di soggetti e possibilmente con un disegno sperimentale incrociato che permetta di quantificare l'efficacia della stimolazione anche nella prima parte del training. Sebbene il nostro studio abbia racchiuso un numero ristretto di soggetti, siamo fiduciosi in futuro di poter confermare i risultati da noi ottenuti in un campione più ampio, avendo quindi un maggior supporto in termini statistici, oltre che qualitativi.

Capitolo VII

7. Conclusioni

Le limitazioni di questo studio sono senza dubbio la numerosità e l'omogeneità del campione. Nonostante queste limitazioni, i risultati sono interessanti e rafforzano i dati già presenti in letteratura sull'efficacia dell' NRT. I risultati sono infatti parzialmente in sostegno dell'efficacia della stimolazione elettrica, si ritiene però necessario un ulteriore studio possibilmente con disegno incrociato e numerosità campionaria più alta che vada ad indagare l'interazione tra il tipo di lesione e l'efficacia del trattamento. Inoltre, il miglioramento ottenuto in termini di campo visivo è supportato anche dall'aumento nell'ampiezza delle componenti precoci dei potenziali evocati, fornendo una prima evidenza dell'efficacia di questo protocollo a livello elettrofisiologico. Questo risultato complessivamente rafforza la rilevanza clinica del protocollo e fornisce una base per ulteriori studi indirizzati alla sua ottimizzazione.

8. Bibliografia

- Ali, M., Hazelton, C., Lyden, P., Pollock, A., & Brady, M. (2013). Recovery From Poststroke Visual Impairment. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(2), 133–141. <https://doi.org/10.1177/1545968312454683>
- Antal, A., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2006). Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Research Bulletin*, 68(6), 459–463. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.006>
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Battaglini, L., Noventa, S., & Casco, C. (2017). Anodal and cathodal electrical stimulation over V5 improves motion perception by signal enhancement and noise reduction. *Brain Stimulation*, 10(4), 773–779. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.128>
- Benwell, C. S. Y., Learmonth, G., Miniussi, C., Harvey, M., & Thut, G. (2015). Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual baseline performance: Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex*, 69, 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.007>
- BINDMAN, L. J., LIPPOLD, O. C., & REDFEARN, J. W. (1962). Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature*, 196, 584–585. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13968314>
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433–436. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9176952>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Bucci, M. G. (1993). *Oftalmologia* (Seu, Ed.).
- Camilleri, R., Pavan, A., & Campana, G. (2016). The application of online transcranial random noise stimulation and perceptual learning in the improvement of visual functions in mild myopia. *Neuropsychologia*, 89, 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.06.024>
- Carpi, F., De, D., & Fenomeni Bioelettrici, R. (n.d.). *CAPITOLO 17 Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati*. Retrieved from <http://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/11.Po>

- 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>
- Contemori, G., Trotter, Y., Cottureau, B. R., & Maniglia, M. (2019). tRNS boosts perceptual learning in peripheral vision. *Neuropsychologia*, 125. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.001>
- Contemori, Giulio, Trotter, Y., Cottureau, B. R., & Maniglia, M. (2019). tRNS Boosts Perceptual Learning in Peripheral Vision. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.001>
- Coslett, H. B., & Hamilton, R. (2011). Non-invasive brain current stimulation in neurorehabilitation. *Restorative Neurology and Neuroscience*, Vol. 29, pp. 361–363. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0626>
- CREUTZFELDT, O. D., FROMM, G. H., & KAPP, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5, 436–452. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13882165>
- 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>
- Delorme, A., Mullen, T., Kothe, C., Akalin Acar, Z., Bigdely-Shamlo, N., Vankov, A., & Makeig, S. (2011). EEGLAB, SIFT, NFT, BCILAB, and ERICA: new tools for advanced EEG processing. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 130714. <https://doi.org/10.1155/2011/130714>
- Facchin, A., Daini, R. (n.d.). *La riabilitazione dei deficit centrali di campo visivo*. Retrieved from http://www.platform-optic.it/wp-content/uploads/2016/02/Professional_la-riabilitazione-dei-deficit-centrali-di-campo-visivo_platform_optic_gennaio_2016.pdf
- Fahle, M. (2005). Perceptual learning: Specificity versus generalization. *Current Opinion in Neurobiology*, Vol. 15, pp. 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.010>
- Fahle, M., & Poggio, T. (2002). *Perceptual learning*. MIT Press.
- Fertonani, A., Pirulli, C., & Miniussi, C. (2011). Random Noise Stimulation Improves Neuroplasticity in Perceptual Learning. *Journal of Neuroscience*, Vol. 31, pp. 15416–15423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2002-11.2011>
- Fertonani, Anna, & Miniussi, C. (2017a). Transcranial electrical stimulation: What we know and do not know about mechanisms. *Neuroscientist*, 23(2), 109–123. <https://doi.org/10.1177/1073858416631966>

- Fertonani, Anna, & Miniussi, C. (2017b). Transcranial Electrical Stimulation. *The Neuroscientist*, 23(2), 109–123.
<https://doi.org/10.1177/1073858416631966>
- Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M. (2006). Rapid Modulation of GABA Concentration in Human Sensorimotor Cortex During Motor Learning. *Journal of Neurophysiology*, 95(3), 1639–1644.
<https://doi.org/10.1152/jn.00346.2005>
- Gall, C., Silvennoinen, K., Granata, G., de Rossi, F., Vecchio, F., Brösel, D., ... Sabel, B. A. (2015). Non-invasive electric current stimulation for restoration of vision after unilateral occipital stroke. *Contemporary Clinical Trials*, 43, 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.06.005>
- Gray, H., Standring, S., & Barni, T. (2009). *Anatomia del Gray : le basi anatomiche per la pratica clinica*. Elsevier Masson.
- Grunda, T., Marsalek, P., & Sykorova, P. (2013). *restoration of vision after CVA 2013*. (1988), 237–249.
- Halko, M. A., Datta, A., Plow, E. B., Scaturro, J., Bikson, M., & Merabet, L. B. (2011). Neuroplastic changes following rehabilitative training correlate with regional electrical field induced with tDCS. *NeuroImage*, 57(3), 885–891.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.026>
- Horton, J. C. (2005). Disappointing results from Nova Vision’s visual restoration therapy. *The British Journal of Ophthalmology*, 89(1), 1.
<https://doi.org/10.1136/BJO.2004.058214>
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1968). Receptive Fields and Functional Architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology*, 195(1), 215–243.
<https://doi.org/papers://47831562-1F78-4B52-B52E-78BF7F97A700/Paper/p352>
- 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>
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2891-9>
- Julkunen, L., Tenovuo, O., Vorobyev, V., Hiltunen, J., Teräs, M., Jääskeläinen, S. K., & Hämäläinen, H. (2006). Functional brain imaging, clinical and neurophysiological outcome of visual rehabilitation in a chronic stroke patient. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 24(2), 123–132. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720948>
- Kasten, E., Strasburger, H., & Sabel, B. A. (1997). Programs for diagnosis and

- therapy of visual field deficits in vision rehabilitation. *Spatial Vision*, 10(4), 499–503. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9176962>
- Kasten, Erich, 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>
- Katzung, B. G., Trevor, A. J., & Preziosi, P. (2017). *Farmacologia generale e clinica*. Piccin.
- La plasticità neurale*. (n.d.). Retrieved from <http://www.bris.ac.uk/synaptic/public/brainbasic.html>
- Leff, A. P., Scott, S. K., Crewes, H., Hodgson, T. L., Cowey, A., Howard, D., & Wise, R. J. (2000). Impaired reading in patients with right hemianopia. *Annals of Neurology*, 47(2), 171–178. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665487>
- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M., Melloni, E., & Salamino, F. (2014). *I principi di biochimica di Lehninger*. Zanichelli.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Liu, Z., & Weinshall, D. (2000). Mechanisms of generalization in perceptual learning. *Vision Research*, 40(1), 97–109. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(99\)00140-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(99)00140-6)
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 213. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00213>
- Lüscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(6), a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>
- Mariano Pedetti. (2015). Fisiologia di apprendimento e memoria. Retrieved May 21, 2019, from On Medicine website: <http://www.onmedicine.it/articolo.php?id=1&nr=92015&t=foc>
- Marigold, D. S., Weerdesteyn, V., Patla, A. E., & Duysens, J. (2006). Keep looking ahead? Re-direction of visual fixation does not always occur during an unpredictable obstacle avoidance task. *Experimental Brain Research*, 176(1), 32–42. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0598-0>
- Marshall, R. S., Ferrera, J. J., Barnes, A., Xian Zhang, O'Brien, K. A., Chmayssani, M., ... 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>
- McDonald, S. A., Spitsyna, G., Shillcock, R. C., Wise, R. J. S., & Leff, A. P. (2006). Patients with hemianopic alexia adopt an inefficient eye movement strategy when reading text. *Brain*, 129(1), 158–167.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh678>
- Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1702–1712.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.014>
- Movshon, J. A., Thompson, I. D., & Tolhurst, D. J. (1978). Receptive field organization of complex cells in the cat's striate cortex. *The Journal of Physiology*, 283(1), 79–99. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012489>
- Mueller, I., Gall, C., Kasten, E., & Sabel, B. A. (2008). Long-term learning of visual functions in patients after brain damage. *Behavioural Brain Research*, 191(1), 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.005>
- 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(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- 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>
- Parisi, V., Coppola, G. (n.d.). *Elettrofisiologia oculare*. Retrieved from [http://www.vincenzoparisi.it/pdf/Elettrofisiologia oculare.pdf](http://www.vincenzoparisi.it/pdf/Elettrofisiologia%20oculare.pdf)
- Peli, E. (2000). Field expansion for homonymous hemianopia by optically induced peripheral exotropia. *Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry*, 77(9), 453–464. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014672>
- 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., 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., Henderson, C. A., Angilley, J., Dhillon, B., Langhorne, P., Livingstone, K., & Munro, F. A., Orr, H., Rowe, F.J., Shahani, U. (2011). Interventions for visual field defects in patients with stroke. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews, (10), 1–61.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008388.pub2>. www.cochranelibrary.com

- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257–2260. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694210>
- Purves, D., & Williams, S. M. (Stephen M. (2001). *Neuroscience*. Sinauer Associates.
- R Core Team. (2012). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. In ... *Freely Available on the Internet At: Http://Www. R-Project. ...* <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74686-7>
- Reinhard, J., Schreiber, A., Schiefer, U., Kasten, E., Sabel, B. A., Kenkel, S., ... Trauzettel-Klosinski, S. (2005). Does visual restitution training change absolute homonymous visual field defects? A fundus controlled study. *British Journal of Ophthalmology*, 89(1), 30–35. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.040543>
- Romano, J. G., Schulz, P., Kenkel, S., & Todd, D. P. (2008). Visual field changes after a rehabilitation intervention: Vision restoration therapy. *Journal of the Neurological Sciences*, 273(1–2), 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.06.026>
- Rossetti, A; Gheller, P. (1993). *Manuale di optometria e contattologia* (Zanichelli, Ed.).
- Russo, F. Di, Martínez, A., Sereno, M. I., Pitzalis, S., & Hillyard, S. A. (2001). *Cortical Sources of the Early Components of the Visual Evoked Potential*. <https://doi.org/10.1002/hbm.10010>
- Sabel, B. A., Kenkel, S., & Kasten, E. (2004). Vision restoration therapy (VRT) efficacy as assessed by comparative perimetric analysis and subjective questionnaires. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 22(6), 399–420. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798360>
- Sahraie, A., Trevethan, C. T., Weiskrantz, L., Olson, J., MacLeod, M. J., Murray, A. D., ... Coleman, R. (2003). Spatial channels of visual processing in cortical blindness. *European Journal of Neuroscience*, 18(5), 1189–1196. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02853.x>
- Sato, G., Rizzo, R., Villani, G., Contemori, G., Toffoli, G., Volpe, R., Casco, C. (2018). *La riabilitazione visiva dell'emianopsia* (Fabiano Editore, Ed.).
- Schreiber, A., Vonthein, R., Reinhard, J., Trauzettel-Klosinski, S., Connert, C., & Schiefer, U. (2006). Effect of visual restitution training on absolute

homonymous scotomas. *Neurology*, 67(1), 143–145.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223338.26040.fb>

Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O’Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., ... Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(16), 5202–5206. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>

Turano, K. A., Broman, A. T., Bandeen-Roche, K., Munoz, B., Rubin, G. S., West, S., & SEE Project Team. (2004). Association of visual field loss and mobility performance in older adults: Salisbury Eye Evaluation Study. *Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry*, 81(5), 298–307. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181354>

Tyler, C. W. (1997). Colour bit-stealing to enhance the luminance resolution of digital displays on a single pixel basis. *Spatial Vision*, 10(4), 369–377.
<https://doi.org/10.1163/156856897X00294>

Via ottica - Disturbi oculari - Manuali MSD Edizione Professionisti. (n.d.). Retrieved May 21, 2019, from <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-oculari/patologie-del-nervo-ottico/via-ottica>

Woodman, G. F. (2010). A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72(8), 2031–2046. <https://doi.org/10.3758/APP.72.8.2031>

Zhang, X., Kedar, S., Lynn, M. J., Newman, N. J., & Biousse, V. (2006). Homonymous hemianopias: Clinical-anatomic correlations in 904 cases. *Neurology*, 66(6), 906–910.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000203913.12088.93>

Illustrazioni:

(1) Garrity, J. (2017). Via ottica - Disturbi oculari - Manuali MSD Edizione Professionisti.

(2) “La plasticità neurale” (n.d.)
<http://www.mindfulness.palermo.it/PDFS/plasticit%C3%A0%20neurale.PDF>