

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

TRATTAMENTI E RECUPERO FUNZIONALE (VISIVO) NELLE PERSONE CON AMBLIOPIA:

REVISIONE DELLA LETTERATURA

TREATMENT AND FUNCTIONAL RECOVERY (VISUAL) IN INDIVIDUALS WITH AMBLYOPIA:

LITERATURE REVIEW

Relatore: Prof. Luca Battaglini

Laureando: Alessandro Pinto

Matricola: 1176422

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

ABSTRACT	1
1. AMBLIOPIA	3
1.1. Definizione	3
1.2. Caratteristiche cliniche delle persone ambliopi	4
1.2.1. Acuità visiva	4
1.2.2. Sensibilità al contrasto	5
1.2.3. Stereopsi	6
1.2.4. Percezione del movimento	6
1.2.5. Affollamento visivo	7
1.2.6. Lettura	8
2. PERIODO CRITICO	9
2.1. Periodo critico	9
2.2. Periodo sensibile	10
3. SOPPRESSIONE CORTICALE	11
3.1. Definizione	11
3.2. Test clinici per la soppressione	18
3.2.1. Test optometrici	18
3.2.2. Test psicofisici per la quantificazione della soppressione	22
4. PLASTICITÀ NEURALE	27
4.1. Definizione	27
4.2. Plasticità neurale nei bambini ambliopi	32
4.3. Plasticità neurale nelle persone adulte	33

5. EZIOPATOGENESI E RELATIVA CLASSIFICAZIONE	35
5.1. Ambliopia anisometrica	37
5.2. Ambliopia da strabismo	38
5.3. Ambliopia da deprivazione	39
6. TRATTAMENTI E RECUPERO FUNZIONALE RELATIVO	41
6.1. Trattamento refrattivo	43
6.2. Occlusione / Patching	48
6.3. Occhiali con cristalli liquidi a visione intermittente (LCG)	52
6.4. Penalizzazione ottica	53
6.5. Filtri Bangerter	54
6.6. Trattamento farmacologico	56
6.7. Apprendimento percettivo	61
6.8. Allenamento dicoptico	66
6.9. Videogiochi e realtà virtuale (VR)	67
6.10. Ricerca per nuovi approcci terapeutici	69
7. RIEPILOGO	73
8. RECIDIVA DI AMBLIOPIA	77
9. CONCLUSIONI	79
BIBLIOGRAFIA	81

ABSTRACT

La presente tesi affronta il tema dell'ambliopia, un disturbo neurale della corteccia visiva che origina da esperienze visive anomale nelle prime fasi della vita. L'ambliopia, nota comunemente come 'occhio pigro', riveste un'importanza clinica rilevante in quanto rappresenta una delle principali cause di perdita della vista nei neonati e nei bambini piccoli.

Nella prima parte, verrà fornita una definizione di ambliopia, mettendo in luce le caratteristiche cliniche peculiari delle persone affette da questa condizione. Si esploreranno concetti fondamentali quali il periodo critico, la soppressione corticale e la plasticità neurale. Ognuno di questi aspetti riveste un ruolo cruciale nell'analisi e nella comprensione dell'ambliopia, delineando le basi della sua manifestazione e delle sue implicazioni per la vista e lo sviluppo visivo nel corso della vita.

Nella seconda parte, attraverso una revisione della letteratura scientifica, verranno dettagliati i principali trattamenti per l'ambliopia, offrendo una chiara esposizione dei vari procedimenti adottati. Questa revisione si basa principalmente sui risultati degli studi condotti dal PEDIG (*Pediatric Eye Disease Investigator Group*) sul trattamento dell'ambliopia ATS (*Amblyopia Treatment Studies*) prendendo in considerazione anche altri studi clinici in persone che hanno superato il periodo critico.

L'obiettivo principale è quello di offrire una panoramica completa dei trattamenti disponibili, fornendo un quadro chiaro delle loro metodologie e valutandone l'efficacia in termini di recupero della funzionalità visiva. Attraverso questa revisione, si mira ad evidenziare quali trattamenti possano offrire significativi benefici clinici per le persone con ambliopia, per cercare di delineare un approccio il quanto più efficace per il trattamento dell'ambliopia ed il relativo recupero funzionale visivo in termini di acuità visiva delle persone ambliopi.

1. AMBLIOPIA

1.1. Definizione

Il termine ambliopia deriva dalla parola greca μβλυωπία, composta da ἀμβλύς (ambly) che significa «debole, pigro» e ὤψ ὠπός (opia) che significa «vista».

L'ambliopia è un disturbo visivo generalmente chiamato "occhio pigro" (*lazy eye*) che riguarda circa il 2-3% della popolazione (Zhou et al., 2013).

L'ambliopia è un'anomalia dello sviluppo neurale della corteccia visiva causata da un'esperienza visiva anomala nelle prime fasi della vita in seguito a fenomeni di soppressione corticale e deprivazione. Questo comporta una riduzione significativa delle capacità visive, che si presenta nella maggior parte dei casi in ambliopia unilaterale; tali deficit non possono essere corretti tramite mezzi di rifrazione e non sono riconducibili ad anomalie strutturali o patologie oculari (Milla et al., 2020).

Perché ci siano le condizioni necessarie allo sviluppo dell'ambliopia è necessario che la causa provocante si presenti nel "periodo critico" (che successivamente andremo ad analizzare in maniera approfondita (Bucci, 1993).

Il corretto sviluppo della visione necessita un'appropriata stimolazione visiva, la mancanza degli stimoli visivi necessari al corretto sviluppo del sistema visivo porta a forme irreversibili di ambliopia (Papageorgiou et al., 2019).

Se l'ambliopia viene diagnosticata e trattata repentinamente questa problematica può essere ridotta o eliminata (Levi et al., 2015). Questo sottolinea l'importanza fondamentale nella prevenzione, poiché l'efficacia dei trattamenti è inversamente proporzionale all'età in cui viene diagnosticata, e di conseguenza trattata, l'ambliopia.

1.2. Caratteristiche cliniche

Le caratteristiche cliniche dell'ambliopia sono evidenziate dagli effetti negativi su:

- Acuità visiva
- Sensibilità al contrasto
- Stereopsi
- Percezione del movimento
- Affollamento visivo
- Lettura

1.2.1. Acuità visiva

Il sintomo più importante dell'ambliopia è la riduzione dell'acuità visiva, ovvero la capacità dell'occhio di risolvere e percepire dettagli fini di un oggetto ed è direttamente proporzionale alla nitidezza dell'immagine proiettata sulla retina. Nelle persone ambliopi il deficit da acuità visiva si presenta tendenzialmente unilateralmente ad eccezione per gli individui con albinismo che presentano ambliopia bilaterale albina (ABA) (Battaglini et al., 2021). L'occhio ambliope / *lazy eye* presenta una riduzione di acuità visiva morfoscopica di almeno 2/10 delle tavole optometriche rispetto al visus dell'occhio controlaterale (Bucci, 1993). Possiamo definire l'acuità visiva a seconda dell'aspetto che si considera (Kandel et al., 2014):

- *minimo visibile*, ovvero il più piccolo punto o tratto che può essere riconosciuto distinguendolo dal suo sfondo;
- *morfoscopica/di ricognizione*, che consiste nel saper riconoscere caratteristiche o forme di stimoli visivi;
- *di Vernier/localizzazione/iperacuità*, ovvero la capacità di riuscire a distinguere lo spostamento laterale tra due linee verticali. Il valore medio è molto elevato in quanto consente di percepire

disallineamenti di bassa entità (4/5 minuti d'arco per persone normovedenti);

- *di risoluzione/minimo angolo di risoluzione*, è la capacità di riconoscere come separati dei tratti o dei punti vicini tra loro.

1.2.2. Sensibilità al contrasto

Il contrasto di un'immagine è dato dal rapporto tra valori di luminanza.

Più precisamente nel caso di un pattern periodico come un reticolo, questo rapporto è espresso dal:

$$\text{Michelson contrast} = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}}$$

Dove L_{max} e L_{min} indicano la luminanza massima e minima del reticolo

La sensibilità al contrasto si può definire come una funzione che misura la capacità di discriminare oggetti in condizioni di luminosità variabile e misura la capacità retinica di percepire le differenze di illuminazione tra un oggetto e lo sfondo. Osservando la fig.3 la CSC (curva di sensibilità al contrasto) di una persona normovedente notiamo una caduta a frequenze spaziali alte e una maggiore sensibilità a frequenze spaziale. Il picco di sensibilità lo si ha tendenzialmente per frequenze di circa 3-5 cicli per grado. Le persone ambliopi invece hanno una CSC differente in quanto presentano il picco di sensibilità a frequenze più basse e presentano una caduta maggiore della sensibilità a frequenze spaziali più alte (Kandel et al., 2014).

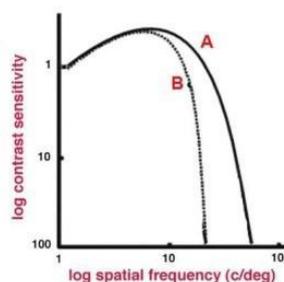


Figura 1: Curva di sensibilità al contrasto di un normovedente (A) e di un ambliope (B) Tratta da: Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.

1.2.3. Stereopsi

La stereopsi è la capacità del nostro sistema visivo di elaborare l'informazione della profondità grazie alla differente posizione lungo l'asse orizzontale dei due occhi. Di conseguenza le immagini retiniche dei due occhi sono leggermente differenti sul piano orizzontale (disparità retinica binoculare), ed in questo modo il cervello elabora l'informazione visiva relativa alla profondità e alla posizione spaziale dell'oggetto. Nelle persone ambliopi questo processo visivo risulta difficile in quanto la corteccia visiva non ricevendo contemporaneamente l'informazione corretta da ambedue gli occhi non sviluppa i neuroni binoculari. Di fondamentale importanza è che la stereopsi sia acquisita nel periodo critico, in quanto si presenta nei primi 4 mesi di vita, migliorando repentinamente, e raggiunge la normalità intorno ai 6-8 anni; in caso contrario viene persa in maniera irreversibile (Rossetti et al., 2003).

1.2.4. Percezione del movimento

Diversi studi hanno evidenziato deficit della percezione del movimento in persone ambliopi, causato dalla deprivazione sensoriale e del mancato sviluppo corretto del sistema visivo (Levi et al., 1984). I deficit del movimento sono di origine differenti dai deficit visivi e dai deficit della sensibilità al contrasto, in quanto derivano da un'anomalia a livello delle aree extrastriate se il movimento è complesso, o a livello precoce se è semplice (movimento di una Gábor), essendo aree che elaborano le informazioni relative al movimento (Elleberg et al., 2002). Questo viene evidenziato attraverso la risonanza magnetica funzionale (RMF) dove si può vedere una ridotta attivazione dell'area medio temporale in soggetti ambliopi (Bonhomme et al., 2006; Le Grande et al., 2001). Inoltre, correlata alla percezione del movimento e alla stereopsi vi è la coordinazione occhio-mano che risulta ridotta nelle persone ambliopi.

1.2.5. Affollamento visivo

L'affollamento visivo è un fenomeno percettivo tipico della visione periferica definito come la difficoltà o l'incapacità di riconoscere oggetti se circondati da altri, chiamati fianchi / *flankers*. L'affollamento visivo limita il riconoscimento, ma non il rilevamento, degli oggetti e può essere osservato per differenti stimoli con diversi gradi di complessità: linee con orientamento variabile; lettere; volti. Inoltre, sembra limitare anche la capacità di generare una risposta adeguata a target presentati in una condizione di affollamento, creando difficoltà nei movimenti oculari di ricerca visiva e nella lettura (Levi et al., 2011; Flom, 1991; Levi et al. 2008).

Negli ambliopi questo fenomeno si presenta maggiormente, infatti essi hanno un'acuità visiva maggiore con un ottotipo costituito da una sola lettera piuttosto che da una riga di lettere (Yoram et al., 2007). Di fondamentale importanza in chiave di prevenzione e monitoraggio dell'acuità visiva nelle persone ambliopi è l'utilizzo dell'ottotipo di Bailey-Lovie. Questo ottotipo presenta progressione ed acuità in unità logaritmiche 10 lettere con uno scoring di 0.02 per lettera e righe aventi la stessa difficoltà. Ma il parametro più rilevante è l'affollamento che risulta uguale; infatti, lo spazio fra le righe è il medesimo di una lettera e lo spazio tra 2 righe è uguale all'altezza delle lettere della riga successiva.

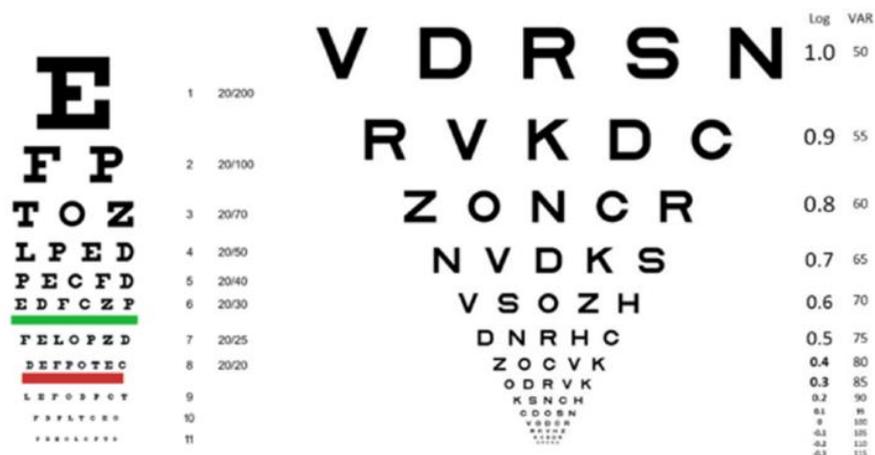


Figura 2: Ottotipo a progressione non costante (a sinistra) ed a progressione logaritmica (a destra).
 Tratta da: *Strumenti digitali per l'autovalutazione dell'acuità visiva: una revisione.* Claessens et al. *Ophthalmol Ther* (2021)

1.2.6. Lettura

Diversi studi hanno evidenziato riduzione di qualità nella lettura nei bambini ambliopi confrontati con quelli normo vedenti (Koklanis et Al. 2007). Inoltre, questo fenomeno è stato verificato anche in persone adulte con ambliopia sia in condizioni monoculari sia binoculari. Il deficit nella lettura è probabilmente dovuto da un maggiore incremento di saccadi regressive e una maggiore difficoltà nei movimenti di inseguimento rispetto ai controlli (Kanonidou et al., 2010). Nel 2017, uno studio condotto da Kelly e colleghi ha dimostrato che l'ambliopia rappresenta un fattore significativo nella riduzione della velocità di lettura. Lo studio ha coinvolto bambini anisotropi (età compresa tra i 7 e i 12 anni) con e senza ambliopia, confrontando i risultati con soggetti con visione normale. I dati rivelano che i bambini anisotropi affetti da ambliopia leggevano a una velocità inferiore ($n = 25$; media con deviazione standard, 149 ± 42 parole al minuto) rispetto ai bambini anisotropi senza ambliopia ($n = 15$; 196 ± 80 parole al minuto) e ai bambini "controllo" ($n = 25$; 191 ± 65 parole al minuto), mentre la velocità di lettura tra questi ultimi due gruppi risulta essere simile.

Infine, questa difficoltà nella lettura è stata correlata al fenomeno dell'affollamento presente nelle persone ambliopi: maggiore è l'affollamento più sarà complessa la lettura sia centrale che periferica (Levi et al., 2007).

2. PERIODO CRITICO

2.1. Periodo critico

Perché si manifesti un'amblipia è necessario che la causa provocante si presenti ed agisca nel periodo plastico dello sviluppo visivo conosciuto come periodo critico. Durante il periodo critico, fase che corrisponde ai primi 7-8 anni di vita, il sistema visivo è estremamente sensibile ed in base agli stimoli visivi recepiti è capace di andare a creare connessioni neurali. L'apparato visivo in fase di sviluppo è sensibilissimo ad ogni stimolo/input che sia qualitativamente o quantitativamente anomalo e questa sensibilità è inversamente proporzionale all'età della persona (Bucci, 1993).

Ogni area cerebrale e relativa funzione hanno un periodo critico differente. (E.R. Kandel e al, 2014), ne consegue che, quando la stimolazione non risulta adeguata sia nelle tempistiche che nelle quantità e qualità necessarie il sistema visivo può svilupparsi in maniera anomala. (Hooks et al., 2007).

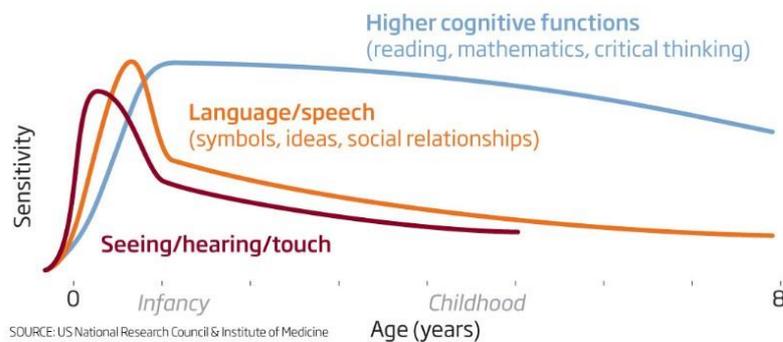


Figura 3: Periodo critico in cui si sviluppa la capacità visiva, uditiva e di riconoscere tramite il tatto. Tratta da: E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014

Bisogna tener presente che, quando la sinaptogenesi postnatale raggiunge il suo apice il numero di sinapsi è maggiore rispetto a quello del cervello adulto, dopo questo periodo avviene il "pruning" (un processo per il quale le sinapsi in eccesso vengono mascherate o rimosse) che si conclude alla fine del periodo critico.

Nel caso della corteccia visiva primaria V1, il picco della sinaptogenesi avviene attorno ai 6 mesi di vita, mentre la fine del *pruning* intorno ai 5-8 anni. Una mancata, o ridotta stimolazione visiva entro i 6 mesi porta inevitabilmente a degli errori nel *pruning* delle sinapsi nelle relative aree visive. Nei primi 18 mesi di vita avviene il periodo critico per lo sviluppo dell'ambliopia successivamente la criticità inizia a decrescere velocemente e la possibilità di sviluppare questo deficit visivo si riduce progressivamente.

2.2. Periodo sensibile

Finito il periodo critico la plasticità del sistema decresce in maniera importante e il periodo da critico diventa periodo sensibile. In questa fase la plasticità neurale è presente (ma ridotta notevolmente se confrontata a quella del periodo critico) ed il sistema visivo è ancora in grado di creare nuove connessioni neurali sulla base di input e stimoli sensoriali.

Tra gli 8 e i 12 anni c'è una minor plasticità e terminato questo periodo le connessioni risultano stabilizzate e quindi difficilmente si possono modificare.

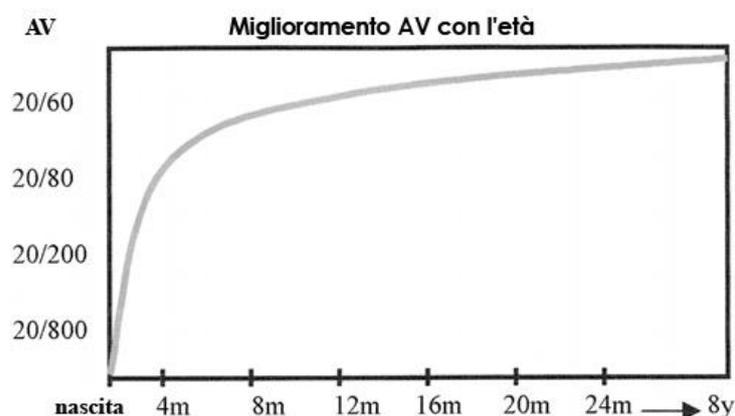


Figura 4: Questa curva rappresenta lo sviluppo dell'acuità visiva (asse verticale) in relazione all'età (nell'asse orizzontale), notiamo l'aumento esponenziale dell'acuità visiva nei primi 3 mesi di vita. m, mesi; y, anni. Tratta da: Kenneth W. Wright, *visual development and amblyopia*, 2006

3. SOPPRESSIONIONE CORTICALE

3.1. Definizione

Come abbiamo appena visto nel caso di anomalie visive che emergono durante il periodo critico, il sistema visivo attua meccanismi di difesa per ottenere la miglior visione binoculare possibile. Le carenze visive come lo strabismo, l'anisometropia e/o l'aniseiconia provocano rispettivamente diplopia e/o confusione, entrambe risolte a livello corticale attraverso processi di soppressione. Le anomalie visive dovute a traumi possono portare a condizioni di visione doppia che non possono essere risolte mediante la soppressione. È essenziale sottolineare la presenza di vari tipi di soppressione legati a varie forme di visione doppia, talvolta non legate a difetti visivi.

Generalmente, qualsiasi punto che si trovi in posizione distale o prossimale rispetto al punto di fissazione può essere percepito doppio poiché non stimola aree retiniche corrispondenti, anche se la visione binoculare è presente. Questo concetto forma la base della soppressione nota come esclusione psichica o soppressione fisiologica, un meccanismo attuato dal cervello per ignorare qualsiasi immagine che potrebbe deviare l'attenzione dal punto di fissazione. "Una soppressione fisiologica è presente, sia nel fenomeno della rivalità retinica che nella diplopia fisiologica, per eliminare le immagini che possono disturbare l'oggetto di fissazione. Il passaggio dalla soppressione fisiologica a quella patologica è frequente nell'età infantile, quando il riflesso di inibizione si può trasformare facilmente in permanente" (Bucci, 1993).

Come già detto nei capitoli precedenti, l'ambliopia coinvolge solitamente una differenza di acuità visiva tra i due occhi, portando le immagini a focalizzarsi in modo disomogeneo sulla retina. Questa disomogeneità può presentarsi in soggetti con anisometropia o con uno strabismo, determinando posizioni e/o dimensioni diverse delle immagini provenienti

dall'occhio ambliope. L'esistenza di due immagini distinte a livello retinico rappresenta una sfida per il nostro sistema visivo nell'unirle (fusione), causando la soppressione al fine di evitare la diplopia (nel caso di ambliopia da strabismo) o una visione distorta. Tale soppressione coinvolge l'attività corticale, concentrata nell'area centrale del campo visivo, ed è definita come soppressione corticale. Le immagini che ricadono in questa regione non sono percepite, generando uno scotoma di soppressione. Questo fenomeno si manifesta durante la visione binoculare, con entrambi gli occhi aperti, e scompare quando l'occhio dominante / *fellow eye* viene occluso (Wright et al., 2006). La visione binoculare nelle persone ambliopi è anomala, poiché l'informazione visiva corretta proviene principalmente da un solo occhio. Se la persona non riceve un trattamento adeguato prima della fine del periodo critico, i neuroni binoculari non si sviluppano a livello corticale, causando significative difficoltà nella percezione visiva complessiva. La soppressione è il risultato diretto di una mancanza di esperienza visiva durante il periodo critico.

Il primo esperimento che ha evidenziato questo venne eseguito su un campione di gatti privando lo stimolo visivo alternativamente i loro occhi per alcuni giorni durante il periodo critico, nei primi mesi di vita. In questo modo, i due organi sensoriali maturavano nell'esperienza visiva in modo simile ma mai contemporaneamente. Si è scoperto che la maggior parte delle cellule corticali era strettamente monoculare, distribuite in quantità simili tra i due occhi, e solo una piccola percentuale rispondeva a stimoli binoculari (Hubel & Wiesel, 1962). Si può quindi affermare che la formazione delle connessioni binoculari, necessarie per la fusione delle informazioni sensoriali provenienti singolarmente dai due occhi, avviene solamente se gli stimoli provenienti dalle due retine raggiungono la corteccia visiva contemporaneamente. Nei soggetti ambliopi, si osserva un rafforzamento delle connessioni dell'occhio sano, in quanto riceve in modo costante lo stesso stimolo sensoriale, mentre le connessioni dell'occhio

privato dell'esperienza visiva vengono indebolite, portando al fenomeno della soppressione. Le anomalie nelle funzioni binoculari derivano da queste connessioni anomale all'interno della corteccia visiva.

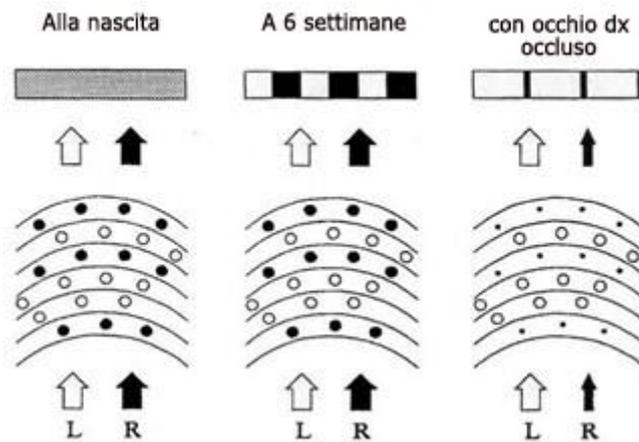


Figura 5: Effetti della deprivazione monoculare a livello del corpo genicolato laterale (in basso) e corteccia visiva nella crescita (in alto). Tratta da: Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.

Nella figura 5, si osserva come a livello corticale avvenga un'alterazione strutturale a causa della mancanza di esperienza sensoriale, che rappresenta la causa principale della soppressione. All'atto della nascita, la struttura di base delle connessioni essenziali per la visione binoculare è già presente prima che il sistema visivo venga esposto all'esperienza sensoriale. Tuttavia, l'organizzazione corticale risulta ancora immatura. Gli assoni genicolo-corticali, infatti, non formano le consuete bande alternate, ma si distribuiscono uniformemente lungo tutto il quarto strato. La trama dei moduli monoculari emerge gradualmente nelle settimane successive attraverso un profondo rimodellamento plastico degli assoni talamocorticali. Dopo un periodo di sei settimane infatti vediamo come la banda non sia più unica ma ben suddivisa, nella terza immagine invece vediamo gli effetti della deprivazione monoculare in seguito all'anomala esperienza visiva, qui infatti le connessioni dell'occhio deprivato vengono perse in favore dell'occhio sano, l'input dell'occhio ambliope infatti è inibito da cellule inibitorie mentre quello dell'occhio sano è rafforzato da

sinapsi eccitatorie, morfologicamente, gli assoni genicolo-corticali derivati dall'occhio intatto risultano ipertrofici, mentre quelli derivati dall'occhio suturato appaiono atrofici (Strata et al., 2014).

Nelle situazioni in cui si verificano anomalie, come l'ambliopia derivante da strabismo o anisometropia, è cruciale comprendere l'origine della soppressione per determinare la migliore terapia per ripristinare la visione binoculare. Si ritiene quindi che il tipo di soppressione sia associato a una particolare forma di ambliopia e sia anche collegato al suo grado di deterioramento, distinguendo le ambliopie da strabismo e da anisometropia in forme lievi, moderate e severe. Dalla letteratura emerge che i pazienti ambliopi con strabismo mostrano una soppressione quantitativamente più marcata rispetto a quelli affetti da anisometropia (Hess et al., 2014).

Un'importante categoria da considerare è quella degli strabismi alternanti, i quali dimostrano la capacità più elevata di soppressione. Grazie alla loro abilità, sia volontaria che involontaria, di alternare lo strabismo prima da un occhio e poi all'altro, consentono lo sviluppo corretto a livello corticale e, grazie a questo, escludono qualsiasi forma di ambliopia.

È emerso da studi sperimentali, attraverso la misurazione delle soglie di movimento dicoptico in condizioni di contrasto interoculare variabile, che l'entità della soppressione è direttamente proporzionale al livello di ambliopia. Pertanto, come mostra il grafico della figura 6, una soppressione più intensa è stata collegata a una stereoacuità più scarsa (A), ed a una maggiore disparità nell'acuità visiva tra *lazy eye* e *fellow eye* (B) (Li et al., 2011).

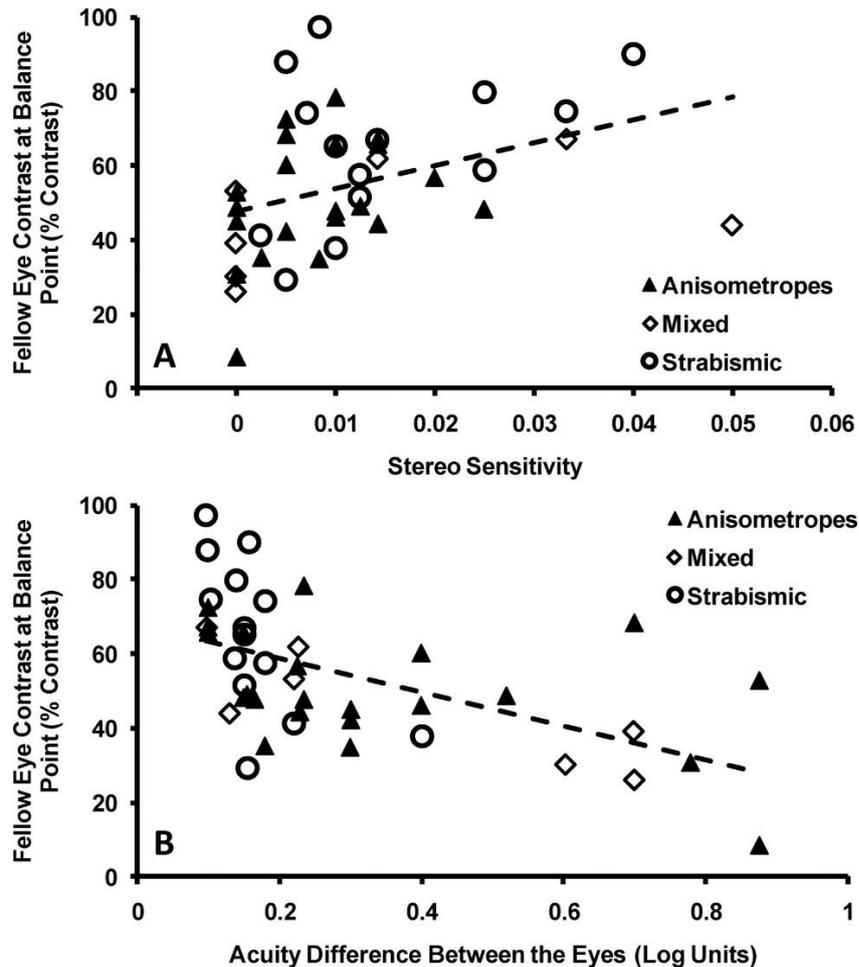


Figura 6: Rappresentazione grafica dell'acuità in funzione del contrasto al punto di bilanciamento binoculare in base alla tipologia dell'ambliopia. Tratta da: The role of suppression in amblyopia, Li et al., (2011).

È stato ipotizzato che l'occhio ambliope attui dei meccanismi per far cadere lo scotoma di soppressione in determinate regioni retiniche. Hess e colleghi nel 2014 misurarono l'estensione della regione di soppressione nei primi 20° centrali del campo visivo. Il test consiste nel proiettare in entrambi gli occhi della persona stimoli dicoptici con contrasto variabile al fine di ottenere un bilanciamento percettivo binoculare uguale sia nell'occhio ambliope sia nell'occhio sano.

La figura 7 mostra il target rappresentato da anelli concentrici con contrasto differente, suddividendo il disco in 40 aree per stimolare le relative zone.



Figura 7: Rappresentazione grafica delle aree di stimolazione del campo visivo suddiviso in 40 sezioni. Tratta da: *L'estensione regionale della soppressione: Strabici e non strabici*. Babu et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2013).

Il target a sinistra della figura 8 viene presentato all'occhio sano mentre quello di destra viene mostrato all'occhio ambliope. Successivamente all'allineamento di entrambi gli occhi, la persona varierà il contrasto del segmento presentato a destra rispetto alla luminanza dello sfondo del target dell'occhio sano in modo tale da equiparare il contrasto percepito prodotto dagli anelli dell'occhio ambliope.

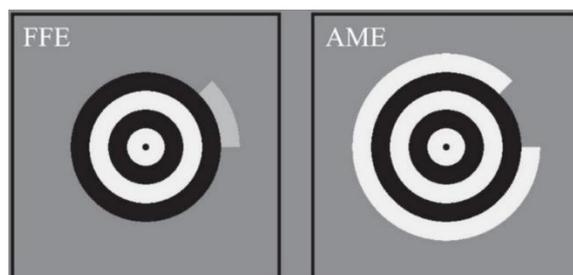


Figure 8: Rappresentazione grafica del compito visivo presentato al fellow eye (a sinistra, FFE) e al lazy eye (a destra, AME). Tratta da: *L'estensione regionale della soppressione: Strabici e non strabici*. Babu et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2013).

Gli anelli rimanenti hanno un contrasto dell'80%. Questi target sono impiegati per il calcolo della soppressione. La differenza di contrasto ottenuta indica la severità della soppressione, che è funzione dell'eccentricità dalla fovea. Nella Figura 9, la rappresentazione colorimetrica riflette il livello di soppressione in relazione al grado di eccentricità, legato al valore del contrasto selezionato soggettivamente

dalla persona esaminata: il colore rosso indica una sottovalutazione dei valori di contrasto, indicando quindi la presenza di soppressione; il giallo indica una visione binoculare ottimale, mentre il verde indica una sovrastima del contrasto. La soppressione è localizzata nella zona foveale sia nei soggetti ambliopi strabici che non strabici. Lo studio evidenzia che con l'aumentare dell'eccentricità dalla fovea, il livello di soppressione diminuisce; tuttavia, a volte, era ancora presente a 20°. Nell'ambliopia, quindi, si osserva una maggiore soppressione rispetto a persone normovedenti. Tuttavia, la localizzazione della soppressione è simile tra l'ambliopia anisometropica e quella strabica. (Babu et al., 2013).

Si può notare che nell'ambliopia, la soppressione è più marcata rispetto a quanto si osservi in una persona con una visione normale. Tuttavia, la zona in cui avviene la soppressione risulta essere simile sia nell'ambliopia anisometropica che in quella strabica.



Figura 9: Rappresentazione colorimetrica delle aree di soppressione. Tratto da: *L'estensione regionale della soppressione: Strabici e non strabici*. Tratta da: Babu et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2013).

3.2. Test clinici per la soppressione

Tra i test clinici utili per valutare la presenza o assenza di soppressione distinguiamo:

- **Test optometrici:**
 - *Worth's Four Dot test*
 - Test di Bagolini

- **Test psicofisici per la quantificazione della soppressione:**
 - *Motion coherence test*
 - *Orientation coherence test*
 - *Phase test.*

3.2.1. Test optometrici

Worth's Four Dot Test (W4DT)

Il Worth's Four Dot Test rappresenta uno dei test clinici optometrici più diffusi per determinare la presenza di soppressione. La mira è costituita da quattro target luminosi su fondo nero con la disposizione presente nella Figura 10

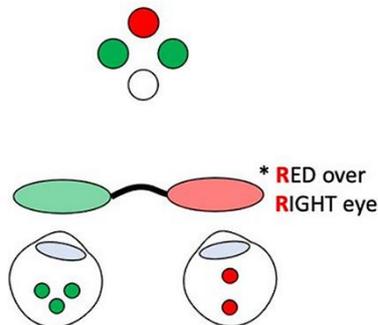


Figura 10: Rappresentazione del test W4DT eseguito da una persona normovedente. Tratta da: EyeFlyMD by Matt Hirabayashi, MD, 2021

Se la persona riferisce di vedere:

- tutti e quattro i target, la soppressione risulterà assente, figura 11

**Visione normale
Soppressione assente**

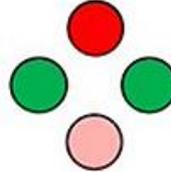


Figura 11: Rappresentazione della percezione del test eseguito da una persona con visione binoculare adeguata. Tratta da: EyeFlyMD by Matt Hirabayashi, MD, 2021

- tre target verdi, la soppressione è presente nell'occhio destro, figura 12

Soppressione OD

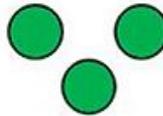


Figura 12: Rappresentazione della percezione del test eseguito da una persona con soppressione nell'occhio destro. Tratta da: EyeFlyMD by Matt Hirabayashi, MD, 2021

- due target rossi, la soppressione è presente nell'occhio sinistro, figura 13(Rossetti & Gheller, 2003).

Soppressione OS



Figura 13: Rappresentazione della percezione del test eseguito da una persona con soppressione nell'occhio sinistro. Tratta da: EyeFlyMD by Matt Hirabayashi, MD, 2021

Test di Bagolini

Il test di Bagolini rappresenta uno dei numerosi test clinici soggettivi utili per valutare diversi stati, come soppressione, microtropia, ciclotropia o deviazioni manifeste in generale (Ruttum et al., 1984).

La persona esaminata indossa occhiali con lenti prive di potere diottrico caratterizzate da striature con un'inclinazione di 135° in un occhio e 45° nell'altro. Successivamente viene chiesto di fissare una sorgente puntiforme luminosa che appare come striature ortogonali alle inclinazioni delle striature sulle lenti. La linea striata percepita a 135° sarà la linea proiettata dal filtro con inclinazione ortogonale di 45° e viceversa (Rossetti & Gheller, 2003). L'interpretazione delle risposte fornite dal soggetto è cruciale per ottenere una diagnosi accurata. Ci sono diverse possibilità di risposta che possono essere distinte:

- visione binoculare singola: è osservata quando il soggetto riporta di vedere due linee perfette che si intersecano in un punto luminoso con un angolo di 90°, figura 14. In aggiunta al cover test, è possibile determinare anche la corrispondenza retinica. Se non si verifica alcun movimento durante il cover test, si parla di corrispondenza retinica normale (CRN); al contrario, se si osserva un movimento, si identifica come corrispondenza retinica anomala (CRA).

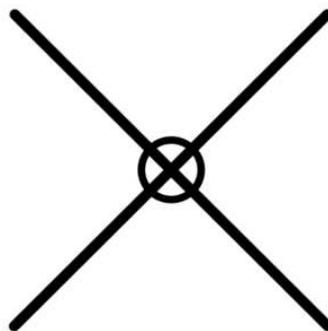


Figura 14: Rappresentazione della percezione del test eseguito da una persona con visione binoculare adeguata. Tratta da: Wikipedia da Kate Chandler

- Soppressione: nel momento in cui il soggetto riporta di vedere soltanto una linea e una singola luce implica che l'esaminatore deve determinare quale occhio sta sopprimendo l'informazione visiva. Questo può essere identificato mediante l'identificazione dell'orientamento della linea che sarà relativo al filtro ortogonale ad essa e quindi all'occhio sano / *fellow eye* che non sta subendo il fenomeno della soppressione, figura 15:

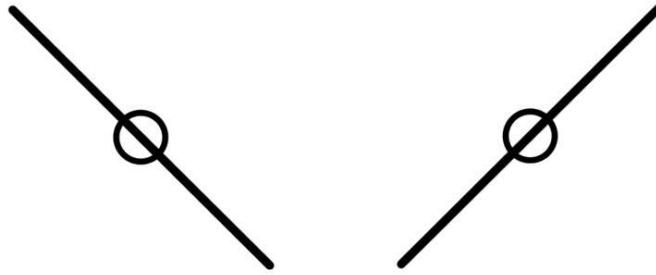


Figura 15: Rappresentazione della percezione del test eseguito da una persona con soppressione. Tratta da: Wikipedia da Kate Chandler

- Scotoma foveale, paracentrale o periferico: la persona percepisce due linee incrociate in un punto luminoso con un angolo di 90°, con una delle linee che mostra una leggera interruzione. Questo test offre il vantaggio di valutare rapidamente la corrispondenza retinica senza richiedere una dissociazione. Tuttavia, è essenziale valutare preventivamente la posizione di fissazione foveale del soggetto. È importante considerare che la presenza di una significativa soppressione può interferire con la percezione della seconda striscia luminosa, figura 16:

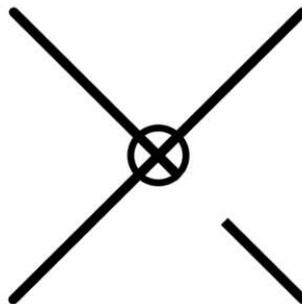


Figura 16: Rappresentazione della percezione del test eseguito da una persona con scotoma. Tratta da: Wikipedia da Kate Chandler

Una variante aggiuntiva coinvolge l'uso di un filtro neutro opaco per quantificare il livello di soppressione nell'occhio ambliope (Steinman et al., 2000). Progressivamente, si applicano filtri sempre più opachi sull'occhio non ambliope fino a raggiungere un equilibrio binoculare in modo che venga percepita una croce perfetta. La scala dei filtri opachi varia da 0.3 a 3 unità logaritmiche e dal 50% al 0.1% in termini di trasmittanza. Per aumentare la precisione, una volta raggiunta la soglia di bilanciamento, si aumenta ulteriormente di 0.6 unità logaritmiche e si utilizza quel dato come punto di partenza. Il test prosegue fino a quando non si raggiunge un punto di inversione (Li et al., 2011).

3.2.2. Test psicofisici

Motion coherence test

Il *motion coherence test* è utilizzato per la quantificazione della soppressione. Consiste nella presentazione di 100 stimoli su uno sfondo grigio avente una luminanza di 100 cd/m² (Hess et al., 2014). Questo test può essere adattato per variare il contrasto, se necessario, al fine di migliorare la percezione dei punti luminosi, seguendo la seguente formula:

$$\text{Dot luminance contrast (\%)} = 100[(L_{\text{dots}} - L_{\text{background}})/(L_{\text{background}})]$$

Ldots è la luminanza dei punti luminosi mentre *Lbackground* lo sfondo.

Il test sfrutta il paradigma sopra descritto della visione dicoptica. Vengono presentati due tipi di punti luminosi che verranno mostrati separatamente a ciascun occhio simultaneamente: “*signal dots*” e “*noise dots*”. I *signal dots* si muovono contemporaneamente nella stessa direzione, mentre i *noise dots* seguono una direzione random (Black et al., 2011).

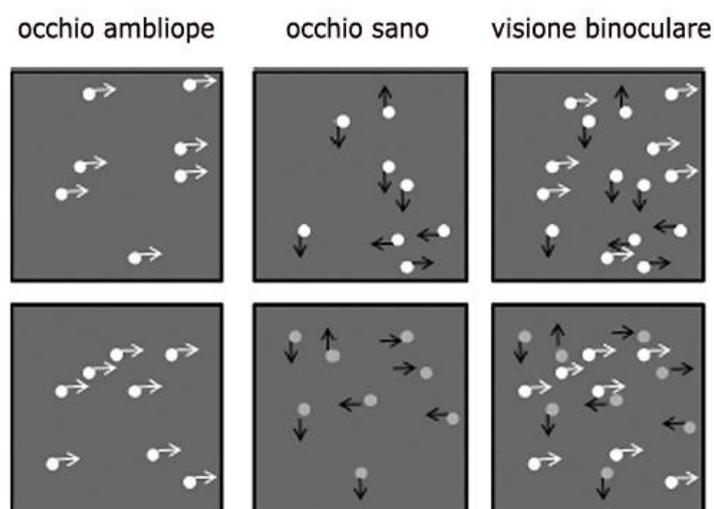


Figure 17: Illustrazione che mostra gli stimoli in movimento (a) e stimoli con contrasto sbilanciato tra lazy eye e fellow eye (b). Tratta da: Strumenti clinici per la quantificazione della soppressione. Black et al. *Optometry and Vision Science* (2011).

Anche il numero di punti presentati per occhio è randomizzato, ma il totale dei segnali rimane costante. La difficoltà del compito varia a seconda del numero di punti presentati, mantenendo costante il numero totale dei segnali. Il compito del soggetto consiste nell'identificare la direzione dei "signal dots", rappresentata da una soglia chiamata "motion coherence threshold", modificando il rapporto tra "signal" e "noise dots". La performance migliora quando i segnali sono presentati nell'occhio con soppressione e peggiora quando sono presentati nell'occhio sano. Regolando il contrasto degli stimoli è possibile determinare l'entità della soppressione dell'occhio, raggiungendo un punto di equilibrio dove entrambi gli occhi mostrano una performance simile.

Poiché il compito coinvolge l'identificazione del movimento, è collegato alle vie dorsali della corteccia extra-striata. Attraverso questo test, è possibile valutare l'entità della soppressione (Hess et al., 2014). Il test per quantificare la soppressione è il *motion coherence test*. È stato osservato che l'entità della soppressione è correlata alla riduzione dell'acutezza visiva del soggetto (Li et al., 2011).

Orientation coherence test

L'*Orientation coherence test* utilizza lo stesso funzionamento del *motion coherence test* e lo stesso meccanismo di regolazione. In tal caso gli stimoli segnali non sono dei punti ma reticoli rivisti per un compito di detenzione dell'inclinazione. Tuttavia, in questo caso, i segnali non sono punti luminosi ma reticoli presentati per la percezione dell'orientamento. Questo test si concentra sull'individuazione dell'inclinazione anziché sul rilevamento del movimento, mantenendo il concetto di coerenza e la regolazione del meccanismo simile a quello utilizzato nel *motion coherence test*.

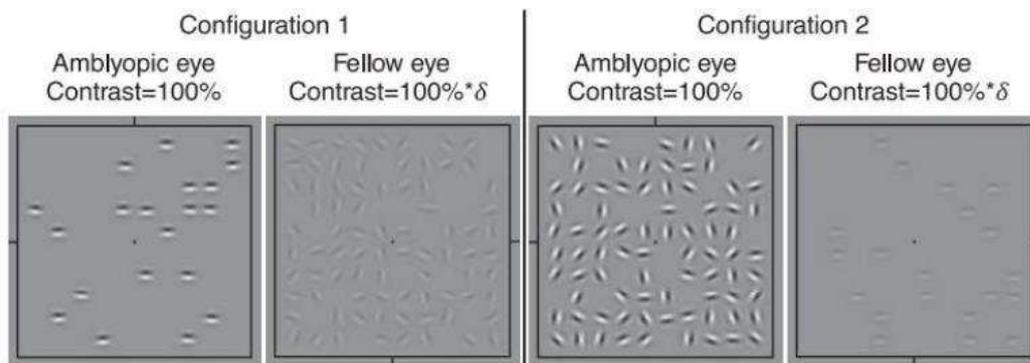


Figura 18: Rappresentazione grafica delle configurazioni per il "Orientation coherence test". Tratta da: *Visione binoculare nell'ambliopia: struttura, soppressione e plasticità*. Hess et al. *Ophthalmic Physiol Opt* (2014).

Nella figura 18, nella configurazione numero 1 vengono presentati segnali nell'occhio ambliope e gli stimoli di disturbo (noise) nell'occhio opposto. Successivamente, rappresentato nella configurazione 2, avviene l'inverso. In entrambe le configurazioni, contemporaneamente, gli stimoli di disturbo hanno orientazioni diverse. La soglia, oltre all'orientamento, è determinata da altri tre parametri: contrasto, dimensione del reticolo e frequenza spaziale (Husk et al., 2012). Diversamente dal *motion coherence test*, in questo caso non è coinvolto il movimento. Pertanto, questo compito valuta la soppressione, probabilmente coinvolgente la via ventrale della corteccia extra-striata (Hess et al., 2014).

Phase test

Il *phase test* si basa sul principio di sommatoria binoculare, in cui, presentando due reticoli al di sopra della soglia, con frequenze spaziali opposte per ciascun occhio in condizioni di integrità binoculare, si ottiene un'immagine visiva neutra. Il percepito neutro è definito come la sommatoria aritmetica di una frequenza spaziale di -45° ad una di $+45^\circ$ dando come risultato uguale a 0. Questo test sfrutta il paradigma di mascheramento presente anche nei test precedenti. Variando la frequenza spaziale del reticolo, è possibile misurare l'entità della soppressione nel soggetto.

4. PLASTICITÀ NEURALE

4.1. Definizione

La plasticità neurale, nota anche come neuroplasticità, rappresenta il processo attraverso il quale avviene un mutamento nella configurazione, nell'organizzazione e nelle funzioni dei neuroni in risposta a nuove esperienze ed input. Questo fenomeno comporta sia il potenziamento sia l'indebolimento delle connessioni tra i neuroni, un adattamento basato sugli stimoli provenienti dall'ambiente esterno. Tali processi sono responsabili dell'acquisizione di nuove conoscenze, dell'adattamento alle stimolazioni esterne e della capacità di modificare in maniera più o meno duratura la struttura e le funzionalità del sistema nervoso.

Più è ripetuta un'esperienza più il nostro cervello sarà in grado di costruire reti neurali più durature.

“Quando una cellula A eccita una cellula B e questa è ripetutamente e persistentemente coinvolta nella frequenza di scarica, si viene a creare un processo di crescita o un cambiamento metabolico in una o in entrambe le cellule, così che l'efficienza di A nel causare l'attivazione della cellula B aumenta”; ovvero quando le due cellule nervose sono attivate in modo sincrono e continuo, ciò avvia una serie di processi fisiologici caratterizzati da modifiche molecolari nella microstruttura delle giunzioni sinaptiche (Hebb, 1949).

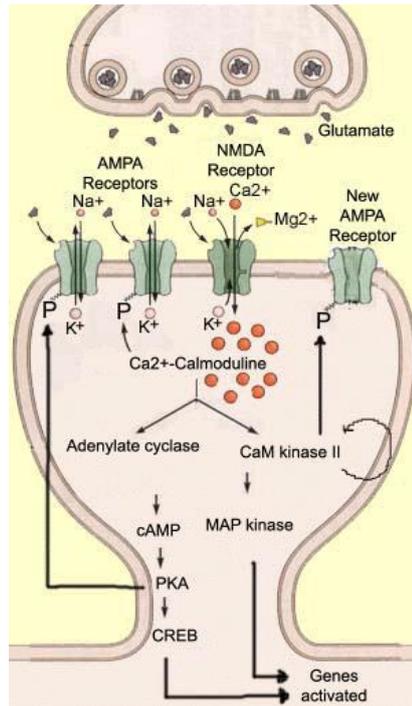


Figura 19: Illustrazione dei processi neurochimici della plasticità neurale

Una scarica di potenziali d'azione giunge alla sinapsi

- Questa scarica porta al rilascio di numerose molecole di glutammato nello spazio intersinaptico
- Il glutammato liberato si lega con i recettori AMPA che a loro volta fanno entrare il sodio Na^+
- L'entrata di Na^+ causa la depolarizzazione del dendrite postsinaptico e, se questa depolarizzazione raggiunge la soglia critica scatena un potenziale d'azione che verrà trasmesso lungo l'assone
- il recettore NMDA è anch'esso accoppiato ad un canale ionico, ma questo canale fa entrare ioni Ca^{2+} nella cellula post-sinaptica. Quando il potenziale della cellula è a riposo, il canale per il calcio è bloccato dagli ioni magnesio (Mg^{2+}), così che, pur in presenza di un legame tra Glutammato e recettore, lo ione Ca^{2+} non può entrare nel neurone. Affinché questi ioni Mg^{2+} possano essere rimossi dal canale, il potenziale di membrana del

dendrite deve depolarizzarsi. La loro rimozione consente un ingresso di Ca^{2+} nello spazio post-sinaptico

- l'ingresso di ioni Ca^{2+} scatena una depolarizzazione massiccia e una cascata di processi biochimici che porta all'attivazione della protein-chinasi A (o proteina chinasi cAMP-dipendente)
- la protein-chinasi A fosforilizza i recettori AMPA, permettendo a loro di rimanere aperti per un tempo superiore a quello in cui il glutammato rimane legato ad essi. Inoltre, viene attivato il CREB (cAMP response element-binding protein)
- Il CREB dà origine a sua volta ad una trascrizione genica che produce determinate proteine che serviranno ad aumentare i canali e per andare a produrre modificazioni sinaptiche
- In questo modo il neurone post-sinaptico rimane depolarizzato più a lungo contribuendo all'induzione iniziale del potenziamento a lungo termine (PLT)

Durante il potenziamento a lungo termine si verificano modifiche nella struttura neuronale, che possono assumere diverse forme:

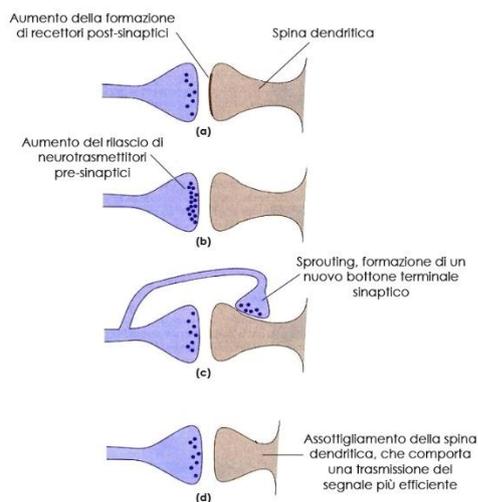


Figura 20: Illustrazione delle ipotetiche modifiche nella struttura neuronale prodotte dal potenziamento a lungo termine (PLT). Tratta da: kognitivnaya psihologiya pamyat modeli i mehanizmy neurofizi, Università Tecnica Statale di Kuzbass

- a) Aumento della formazione di recettori post-sinaptici
- b) Aumento del rilascio di neurotrasmettitori presinaptici
- c) *Sprouting*, formazione di un nuovo bottone terminale sinaptico
- d) Assottigliamento della spina dendritica, che comporta una trasmissione del segnale più efficiente

Diversi studi hanno evidenziato l'importante ruolo del sonno nel potenziamento a lungo termine, poiché durante il sonno si verifica il consolidamento della memoria dell'apprendimento percettivo. In altre parole, le modifiche che avvengono nel sistema nervoso durante l'allenamento vengono rafforzate e consolidate durante il sonno (Stickgold et al., 2000).

Complementare al potenziamento a lungo termine, è la *depressione a lungo termine (DLT)*, una riduzione dell'efficacia della sinapsi neuronale causata da stimoli a bassa frequenza. La DLT dura anch'essa per molto tempo e ha il ruolo di ripristinare l'omeostasi. Infatti, se la sinapsi fosse solo rafforzata da feedback positivo, raggiungerebbe un punto di massima attivazione. È quindi necessario un feedback negativo.

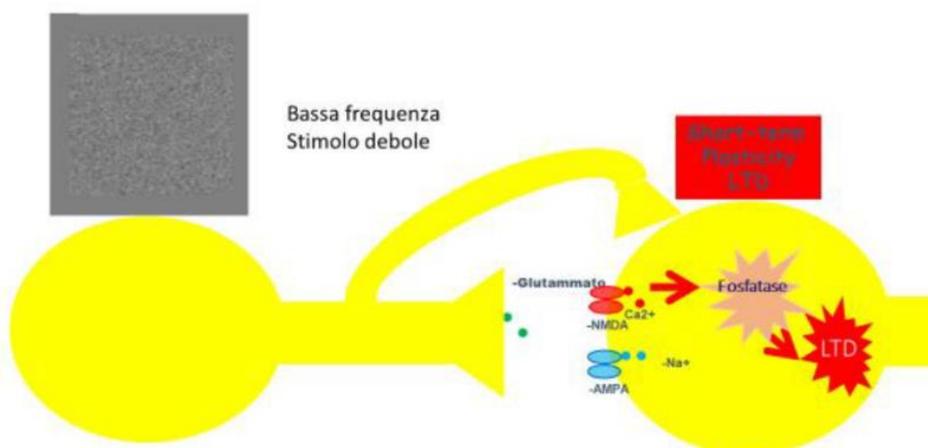


Figura 21: Illustrazione della depressione a lungo termine, DLT

Una ridotta co-attivazione delle sinapsi induce a:

- Diminuzione del rilascio di glutammato che provoca una perdita di reti neurali
- Non entra abbastanza sodio (Na^+) nello spazio postsinaptico, di conseguenza il magnesio (Mg^{2+}) non slega dal canale bloccando l'accesso al calcio (Ca^+)
- Non viene quindi inibita la proteina Fosfatase che dà origine alla depressione a lungo termine
- infine, se due cellule non comunicano più i dendriti si possono ritirare

Durante il periodo critico, la plasticità corticale assume un ruolo fondamentale, rappresentando la capacità del cervello di adattarsi alle richieste ambientali. Secondo Eysel (2009), questa plasticità può essere classificata in quattro tipologie:

- *Plasticità dipendente dall'attività*: Si verifica durante il periodo intrauterino e è legata all'attività neuronale intrinseca;
- *Plasticità in attesa di esperienza*: Rilevante nei periodi critici e dopo l'esposizione a esperienze ambientali, svolge un ruolo fondamentale nella differenziazione delle aree corticali e nello sviluppo delle connessioni neuronali;
- *Plasticità dipendente dall'esperienza*: Si manifesta al di fuori del periodo critico ed è attivata dopo lesioni o perdite di funzionalità. Questo meccanismo non coinvolge la neurogenesi ma comporta unicamente un aumento delle connessioni sinaptiche;
- *Plasticità dipendente dall'uso*: Tipica del cervello adulto, questa forma di plasticità è generata dalle esperienze quotidiane degli stimoli.

Come precedentemente descritto, il termine periodo critico identifica una fase di sviluppo in cui la mancanza di stimoli sensoriali può compromettere lo sviluppo appropriato delle neo-reti neurali, portando potenzialmente a un deficit permanente.

4.2. Plasticità neurale nei bambini ambliopi

Abbiamo detto come l'ambliopia nasca da una mancata esperienza visiva durante il periodo critico, anche la plasticità è strettamente legata a questo, infatti durante il periodo critico è molto robusta: il cervello è molto "malleabile", capace cioè di strutturare e ristrutturare connessioni tra i neuroni in risposta a diverse esperienze sensoriali. Si forma infatti la capacità dei neuroni della corteccia visiva primaria di rispondere selettivamente a determinate orientazioni, frequenze spaziali e direzioni di movimento. Se l'esperienza sensoriale viene a mancare la plasticità neuronale va incontro a profondi cambiamenti come nei soggetti ambliopi (Daw, 1998).

Normalmente ogni ipercolonna della corteccia visiva del quarto strato dove sono presenti i neuroni monoculari riceve i neuroni dell'occhio sinistro e dell'occhio destro, nel nostro caso però, i neuroni dell'occhio ambliope non rispondono, si verifica così un fenomeno di plasticità corticale per cui la parte della corteccia visiva che normalmente risponde all'occhio dominante "cattura" i neuroni che rispondono all'occhio ambliope. Ecco, quindi, come la plasticità cambia in questi soggetti: si crea infatti un rafforzamento delle connessioni inibitorie intracorticali in V1 che riducono la risposta all'input dall'occhio ambliope e un rafforzamento delle connessioni eccitatorie intracorticali in V1 che permettono ai neuroni che ricevono le afferenze dall'occhio non ambliope di reclutare i neuroni dell'occhio ambliope.

Come mai però con il passare degli anni e verso la fine del periodo critico la plasticità inizia a ridursi? Il motivo di questo è che al termine di questa fase dello sviluppo si modificano radicalmente le condizioni interne del sistema nervoso. Differenti dati indicano che la fine del periodo critico coincide con modificazioni cellulari e molecolari che tendono a ridurre le potenzialità plastiche degli elementi nervosi.

Elenchiamo ora cosa causa questa riduzione di potenzialità:

- Riduzione dell'espressione di recettori glutammatergici importanti per i fenomeni di potenziamento a lungo termine;
- Diminuzione delle capacità di crescita dei processi nervosi come le proteine associate alla crescita assonale;
- Riduzione della sensibilità dei neuroni per le neurotrofine. Queste sono proteine che determinano la sopravvivenza, lo sviluppo e la funzione dei neuroni, di conseguenza responsabili della plasticità neuronale.
- Riduzione dei meccanismi che mantengono elevato lo stato di attivazione delle aree corticali, quali neurotrasmettitori, come la noradrenalina o l'acetilcolina, che regolano i livelli di attività corticale.

La fine del periodo critico potrebbe derivare non solo dalla diminuzione delle abilità di adattamento intrinseche al sistema nervoso, ma anche dal fatto che i circuiti neurali hanno raggiunto una configurazione di connessioni stabili, distribuite in aree specifiche, impedendo ulteriori interazioni tra gli elementi nervosi (Strata et al, 2014.).

4.3. Plasticità neurale nelle persone adulte

Trattamenti effettuati oltre il periodo critico e sensibile, solitamente dopo i 8/10 anni, tendono ad essere meno efficaci. Tuttavia, vari studi hanno evidenziato una forma residua di plasticità negli adulti, consentendo il recupero parziale delle capacità visive attraverso specifici allenamenti intensivi. Uno studio ha dimostrato che l'occlusione temporanea dell'occhio dominante con un occlusore traslucido ha migliorato la percezione binoculare e la sensibilità al contrasto (Hess et Al., 2014). Altri studi confermano l'esistenza di una plasticità residua attraverso l'apprendimento percettivo, in cui i soggetti vengono sottoposti a ripetute presentazioni dello stesso stimolo, consentendo loro di migliorare le capacità

visive in quel determinato compito. A seconda del tipo di allenamento proposto, vengono utilizzati diversi tipi di stimoli. Ad esempio, uno studio condotto da Levi & Polat nel 1996 ha impiegato il compito di Vernier come stimolo. Alla fine del periodo di allenamento, si è registrata una diminuzione della soglia di iperacuità, dimostrando un miglioramento nell'abilità di percepire dettagli sottili (Levi et Al., 1996). Un diverso approccio, l'allenamento dicoptico, ha dimostrato di apportare miglioramenti in varie capacità visive, inclusi l'aumento dell'acuità visiva, una maggiore sensibilità al contrasto e un miglioramento della percezione della stereopsi. Inoltre, la presenza di plasticità è stata evidenziata conducendo esami di risonanza magnetica funzionale su soggetti ambliopi: si è osservato un aumento dell'attività nella corteccia visiva primaria V1 dopo la conclusione dei training (Astone et al., 2012).

5. EZIOPATOGENESI E CLASSIFICAZIONE

Come detto, pocanzi l'ambliopia è una alterazione della visione causata da un anomalo sviluppo della corteccia visiva primaria (V1) in seguito a fenomeni di soppressione corticale e deprivazione creando un calo di visus in uno o entrambi gli occhi del soggetto (Elflein et al., 2016).

L'ambliopia può essere di due tipologie:

- **Unilaterale (la più frequente)**
- **Bilaterale**

L'**ambliopia unilaterale** si definisce clinicamente in termini di BCVA (Best-correct visual acuity) come la differenza tra i due occhi di almeno 0.2 logMar (Williams, 2009). In base all'entità della differenza di BCVA tra i due occhi possiamo ulteriormente differenziare 3 tipi di ambliopia unilaterale:

- *leggera* (tra 0.2 e 0.3 unità logaritmiche)
- *moderata* (tra 0.3 e 0.8 LogMar)
- *severa* (oltre le 0.8 unità logaritmiche) (Papageorgiou et al., 2019).

L'ambliopia unilaterale, quindi, può essere definita quando il fellow eye possiede un'acuita visiva maggiore di almeno 0.2 LogMar rispetto al lazy eye.

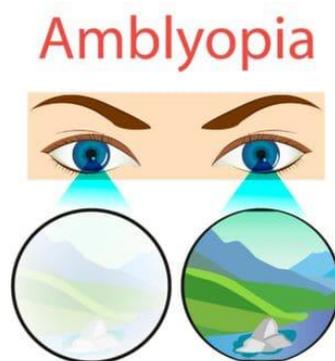


Figura 22: illustrazione della visione di una persona con ambliopia unilaterale. Tratta da: ESCRS, (2022)

L'**ambliopia bilaterale** può svilupparsi secondariamente a patologie che determinano uno sfuocamento di entrambe le immagini retiniche e di conseguenza, non essendoci una dominanza oculare, la corteccia visiva non svilupperà nessuna delle due afferenze. Le patologie scatenanti questo tipo di ambliopia sono patologie che creano deprivazione visiva bilaterale come albinismo, cataratta congenita, opacità corneali o emorragie nel corpo vitreo. Queste patologie primarie sono tendenzialmente congenite ma possono anche essere acquisite successivamente durante l'infanzia dentro l'arco temporale del periodo critico.

L'ambliopia si può ulteriormente dividere in (Wiesel e Hubel, 1963, 1965):

- funzionale, deficit causato da anomalie relative allo sviluppo visivo e neurale, può essere trattata
- organica, il deficit visivo da anomalie strutturali e da alterazioni delle vie ottiche. L'efficacia del trattamento è relativa alla causa primaria, risulta spesso inefficace.

Per differenziare le due forme bisogna ricercare le possibili cause, valutando sia eventuali quadri patologici (lesioni maculari, intossicazioni, alterazioni visive precoci) sia la visione binoculare. Ne consegue che la sola analisi dell'acuità visiva non è sempre attendibile, ma errori refrattivi entro l'età dei 2/3 anni con entità maggiore o uguale a +2.50D, -3.00D, astigmatismo di 1.50D, anisometropie di 1D sono considerate condizioni a rischio, quindi di interesse.

Nell'ambliopia funzionale è frequentemente presente il fenomeno dell'affollamento visivo, di conseguenza la persona presenta una maggior acuità visiva per mire ottotipiche isolate (per singole lettere); questo elemento è considerato talvolta sufficiente per la diagnosi differenziale tra ambliopia funzionale ed organica; di fondamentale importanza la tempistica della differenziazione tra le due tipologie di ambliopie per poter approcciare nella maniera più consona a livello terapeutico (Rossetti et Al., 2003).

Come accennato in precedenza, le informazioni visive che vengono ricevute dalla corteccia visiva di entrambi gli occhi vengono elaborate e soppresse in funzione al tipo di anomalia, portando quindi a diverse tipologie di ambliopia, relative alla causa:

- *Ambliopia anisometrica* 50%
- *Ambliopia da strabismo* 35-50%, che a sua volta può essere suddivisa in due sottocategorie:
 - *Ambliopia da strabismo semplice* (19%)
 - *Ambliopia da strabismo-anisometrica* (27%)
- *Ambliopia da privazione* 4%

5.1. Ambliopia anisometrica

L'*ambliopia anisometrica* è unilaterale e caratterizzata da un'anisometropia, ovvero una differenza di rifrazione tra i due occhi. Ne consegue l'incapacità da parte della corteccia occipitale di fondere le due immagini retiniche di differente grandezza causata dai due difetti refrattivi di diversa entità. Questo porta al fenomeno della soppressione corticale dell'occhio più ametropo.

La ambliopia può essere definita anisometrica quando è presente una differenza di almeno 2D tra il *fellow eye* ed il *lazy eye*; tale differenza di rifrazione durante il periodo critico causa l'ambliopia al 60% dei bambini, con maggiore incidenza in caso di ipermetropia. La fusione delle due immagini a livello corticale risulta impossibile quando la differenza di grandezza delle due immagini retiniche supera il 5%, o quando la differenza di rifrazione tra *fellow eye* e *lazy eye* è maggiore a 3D.

5.2. Ambliopia da strabismo

L'*ambliopia da strabismo* è unilaterale ed è provocata da un'inibizione attiva delle vie retino-corticali del segnale visivo originata dalla fovea dell'occhio deviato; questo meccanismo, che possiamo definire soppressione corticale, evita la diplopia e la confusione a discapito della visione stereoscopica. L'ambliopia è direttamente proporzionale all'intensità e alla durata della soppressione, che è maggiore in uno strabismo unilaterale e costante, presente a tutte le distanze (Bucci, 1993).

L'esotropia risulta la forma di strabismo maggiormente associata all'ambliopia in quanto presenta una deviazione costante, mentre deviazioni intermittenti non creerebbero condizioni necessarie per una soppressione corticale costante. Inoltre, l'entità del valore dello strabismo non è necessariamente direttamente proporzionale alla gravità dell'ambliopia, difatti un microstrabismo può causare un'ambliopia importante (Attebo et al., 1998). Inoltre, l'età è un parametro di fondamentale importanza, in quanto più un soggetto è giovane, con relativo sistema visivo non correttamente sviluppato, più sarà probabile la comparsa di un'ambliopia importante e con sviluppo rapido.

L'ambliopia da strabismo può sviluppare una fissazione centrale o eccentrica, e quest'ultima dal punto di vista clinico indica sempre una grave ambliopia in quanto la persona utilizza un'area retinica differente dalla fovea. La fissazione eccentrica si manifesta prevalentemente a causa di un'anomalia retinica centrale o di una zona di soppressione molto radicata e ne riduce notevolmente il visus con conseguente anomalia dello sviluppo visivo (Rossetti & Gheller., 2003).

Il "vantaggio" di questa variante di ambliopia è che lo strabismo è un difetto manifesto ed evidente anche a non esperti, di conseguenza è più semplice per i genitori accorgersene e portare il bambino ad un controllo oculistico per diagnosticare un'eventuale ambliopia con rapidità (Elflein, 2016).

5.3. Ambliopia da deprivazione

L'*ambliopia da deprivazione* è causata dalla presenza di patologie che rende impossibile il corretto sviluppo del sistema visivo. La stimolazione retinica può venire a mancare a causa di: cataratte congenite o acquisite; afachia; ptosi palpebrali o emangioma palpebrale, quando causano spostamento dell'asse ottico; opacità corneali (meno comuni); opacità del corpo vitreo (*Elflein, 2016*). Tali condizioni se perdurano per lunghi periodi, in particolare nel periodo critico, possono evolversi in ambliopie piuttosto gravi. Questo tipo di ambliopia può essere sia unilaterale sia bilaterale e dipende dalla patologia primaria. In questi contesti patologici è chiaro che sia necessario la risoluzione della patologia primaria e successivamente trattare l'occhio (o gli occhi) deprivato della visione e di conseguenza che ha sviluppato un grado ambliopia più o meno grave.

Da sottolineare che le cause possono essere anche di origine non patologica; un esempio può essere dato da un troppo prolungato trattamento occlusivo proprio per l'ambliopia stessa (origine iatrogena). I neonati e i bambini molto piccoli sono altamente sensibili all'occlusione; pertanto, dovrebbero essere controllati a intervalli regolari per monitorare lo sviluppo di ambliopia da occlusione nell'occhio precedentemente sano (*Desantis, 2014*).

6. TRATTAMENTI E RECUPERO FUNZIONALE RELATIVO

La strategia di base per trattare l'ambliopia consiste nel comprendere a fondo i concetti fin ora citati al fine di adottare l'approccio terapeutico più efficace possibile. Le modalità di trattamento includono la correzione di eventuali malattie organiche primarie (ambliopia da deprivazione), la prescrizione di correzioni refrattive adeguate e l'uso di terapie di occlusione o penalizzazione per l'occhio dominante/*fellow eye* durante il periodo critico dello sviluppo visivo. Il trattamento dell'ambliopia può efficacemente ripristinare una visione normale o quasi normale eliminando la fissazione eccentrica e/o promuovendo una maggiore connettività sinaptica nella corteccia visiva (Blakemore et al., 1974; Rauschecker et al., 1987). Come spiegato nei capitoli precedenti, il nostro sistema visivo conserva un certo livello di flessibilità corticale nel corso del tempo: la base di questa flessibilità neurale è garantita dalla plasticità sinaptica. In ciascuna connessione sinaptica, i neuroni possono mostrare un'attività trasmissiva significativa, promuovendo e rafforzando così l'interconnessione, altrimenti potrebbe subire una diminuzione o addirittura essere eliminata. Alcune modifiche richiedono un rapido consolidamento, mentre altre un periodo più esteso, ma con un effetto a lungo termine conosciuto come potenziamento a lungo termine (PLT). Identificare e gestire l'ambliopia il prima possibile è di fondamentale importanza, in quanto il successo nel trattamento dell'ambliopia è inversamente proporzionale all'aumentare dell'età anagrafica, pertanto, la prevenzione riveste un ruolo significativo (Eibschitz-Tsimhoni et al., 2000; Kvarnstrom et al., 2001; Chang JH, 2013; Mohan et Al. 2004; Holmes et Al., 2011). La patogenesi, la severità dell'ambliopia, l'acuità visiva iniziale e soprattutto la cooperazione tra operatore e paziente/genitore devono essere considerati attentamente. Studi dimostrano che, indipendentemente dal tipo di ambliopia, i pazienti trattati prima dei 7 anni mostrano un simile miglioramento dell'acuità visiva dopo i trattamenti (Pedig et al., 2003). Tuttavia, in circa il 25% dei casi, l'ambliopia può ripresentarsi (Holmes et al., 2004). La scelta della terapia varia in base alla condizione refrattiva e binoculare del soggetto, e spetta all'operatore.

È importante considerare che maggiore è l'errore refrattivo, maggiore sarà il tempo necessario per l'adattamento refrattivo prima di iniziare qualsiasi altra forma di trattamento (Stewart et al., 2004).

Il monitoraggio della risposta al trattamento dell'ambliopia è essenziale, e il piano terapeutico va adeguato in base alle esigenze sia oggettive sia soggettive del paziente (compliance). I follow-up devono includere la valutazione di:

- Acuità visiva nell'occhio ambliope, nell'occhio controlaterale e binoculare
- la refrazione di entrambi gli occhi (per correggere eventuali aumenti di ametropia)
- l'aderenza da parte della persona al trattamento prescritto e la verifica degli eventuali effetti collaterali legati alla terapia
- Le valutazioni di follow-up di solito vengono pianificate a intervalli di sei settimane dall'inizio del trattamento dell'ambliopia.

Nel caso in cui non si verifichi alcun progresso della VA nonostante il trattamento dell'ambliopia, è necessario indagare e valutare la possibilità di una diagnosi alternativa compatibile con la diminuzione della vista. In tali situazioni, è consigliabile rieseguire esami oftalmologici approfonditi al fine di escludere eventuali disturbi organici, come la distrofia retinica ereditaria o anomalie del nervo ottico/maculare (Park et Al., 2019)

Il PEDIG (Pediatric Eye Disease Investigator Group) è un'associazione di optometristi ed oftalmologi pediatrici supportato dal US National Eye Institute che conduce ricerche cliniche riguardanti i disturbi oculari nei bambini. Gli studi condotti da PEDIG sul trattamento dell'ambliopia ATS (*Amblyopia Treatment Studies*) si sono concentrati sull'analisi dell'efficacia e della durata di diverse strategie di trattamento per l'ambliopia in bambini e adolescenti.

Negli studi ATS l'acuità visiva (*VA, visual acuity*) viene misurata utilizzando test computerizzati standardizzati che presentano ottotipi a intervalli logMAR (*EVA, Electronic Visual Acuity*) utilizzando ottotipi HOTV per bambini di età compresa tra i 3 e i 6 anni e ottotipi ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) per bambini di età superiore ai 7 anni. I risultati di tali studi hanno influenzato l'approccio terapeutico basato sull'evidenza scientifica, portando a modifiche nelle linee guida pratiche per la gestione dell'ambliopia nei bambini e non solo. (Park et al., 2019). Questa revisione si basa principalmente sui risultati degli studi condotti dal PEDIG, prendendo in considerazione anche altri studi clinici sull'ambliopia in persone che hanno superato il periodo critico, per cercare di delineare un approccio il quanto più efficace per il trattamento dell'ambliopia ed il relativo recupero funzionale visivo in termini di acuità visiva delle persone ambliopi.

6.1. Trattamento refrattivo

Questa forma di trattamento è fondamentale ed è il primo passaggio per ottenere una salute visiva ottimale, in quanto come ripetuto più volte, la mancanza di acuità visiva nell'occhio ambliope (o entrambi gli occhi in caso di ambliopia bilaterale) può creare le condizioni per uno sviluppo visivo anomalo. Una correzione ottica precisa porta a ottenere un'immagine chiara nella regione centrale della retina, la fovea, migliorando così l'acuità visiva. Oltre all'acuità visiva, la correzione ottica consente di ripristinare o migliorare i processi visivi legati alla visione binoculare, come l'accomodazione e la convergenza. Disfunzioni refrattive possono causare differenti stimoli di accomodazione che, a volte, portano a una risposta motoria inadeguata, ponendo le basi a probabili deviazioni oculari che possono essere uno dei fattori scatenanti l'ambliopia da strabismo. Difatti il principio della triade accomodativa, un'accomodazione anomala può a sua volta portare a una convergenza oculare inadeguata. Una correzione refrattiva appropriata produce una risposta di accomodazione bilanciata in entrambi gli occhi.

Nello studio di metanalisi condotto nel 2018 da Asper e colleghi si è visto un grande effetto positivo da parte del trattamento ottico e si consigliava come prima tipologia di trattamento in pazienti ambliopi con errore refrattivo. Nei protocolli per il trattamento dell'ambliopia questo tipo di trattamento viene prescritto all'inizio della terapia, sia attraverso lenti oftalmiche sia lenti a contatto, specialmente quando l'ambliopia si trova in uno stadio iniziale. Tuttavia, è una condizione necessaria ma non sufficiente per acquisire, o riacquisire, completamente le abilità visive.

Due studi ATS hanno esaminato l'efficacia della sola correzione ottica come modalità di trattamento per l'ambliopia unilaterale non precedentemente trattata in bambini di età compresa tra 3 e meno di 7 anni.

Nel primo studio, sono stati inclusi 84 bambini con ambliopia anisometropica con VA da 0,30logMAR (20/40) a 1,09logMAR (20/250) (Cotter et al., 2006), mentre nel secondo studio sono stati arruolati 146 bambini con ambliopia da strabismo o strabismica-anisometropica con VA da 20/40 a 20/400 (Cotter et al., 2012). I risultati principali includono:

- Risoluzione dell'ambliopia: Questa è stata definita come una VA uguale o una VA dell'occhio ambliopico entro 1 linea rispetto alla VA dell'occhio sano. Tale risoluzione è stata osservata nel 25-33% dei casi (vedi Figura 23).

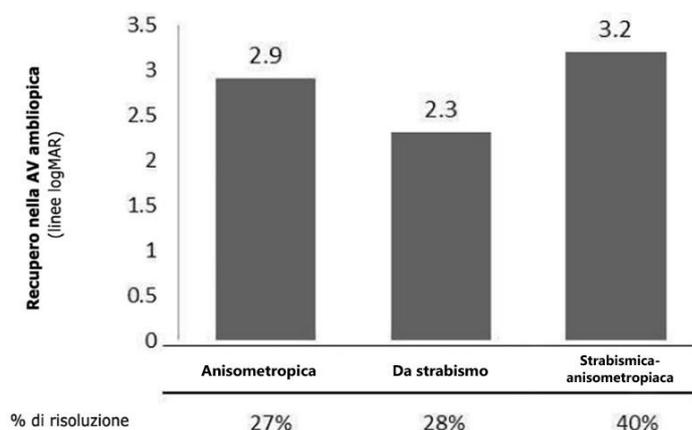


Figura 23: Rappresentazione grafica del Miglioramento medio dell'acuità visiva e percentuale di bambini che raggiungono la risoluzione dell'ambliopia con correzione refrattiva in base al tipo di ambliopia. Tratta da: *The Amblyopia Treatment Studies: Implications for Clinical Practice*, 2016.

- Tempo di risposta al trattamento refrattivo (figura 24): In generale, l'effetto del trattamento ottico si è manifestato entro le prime 16-18 settimane dopo l'inizio della correzione ottica. Tuttavia, va notato che in alcuni bambini l'acuità visiva ha continuato a migliorare fino a 45 settimane.

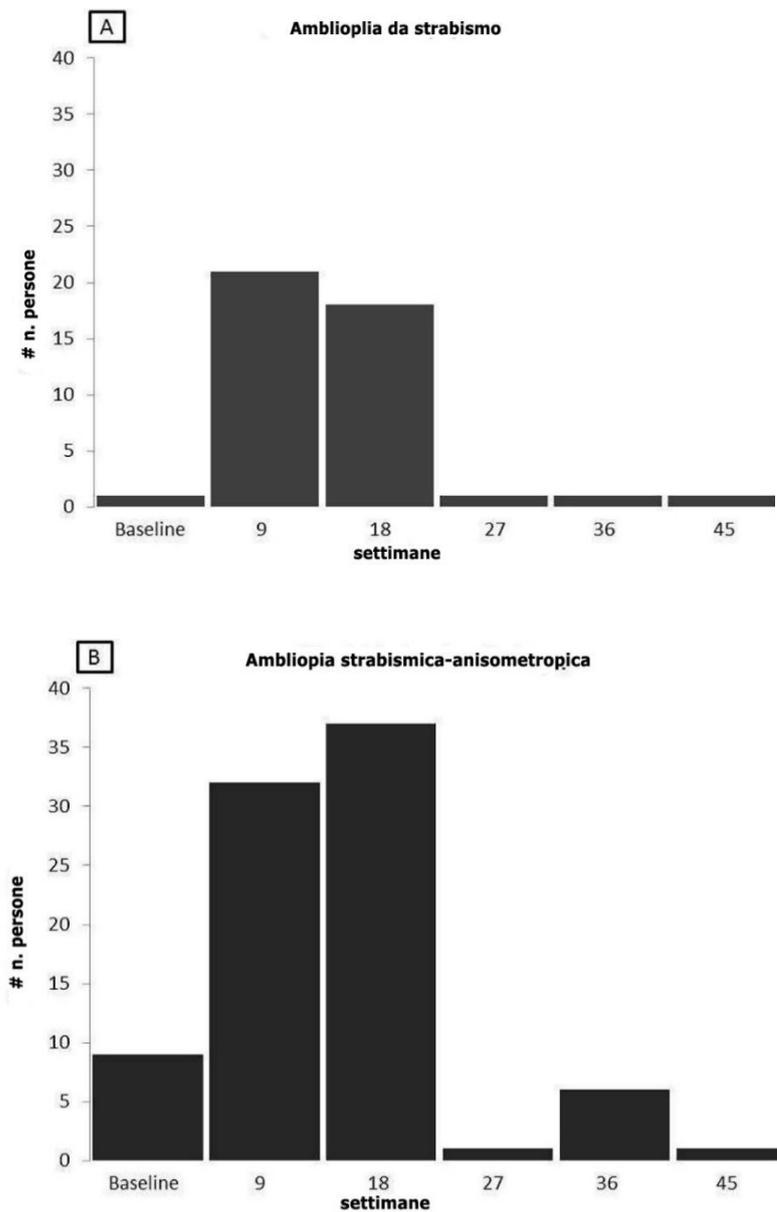


Figura 24: Rappresentazione grafica dell'andamento temporale della AV massima derivante dal solo trattamento ottico per bambini con ambliopia da strabismo (A) e ambliopia con meccanismo combinato (B). Tratta da: *The Amblyopia Treatment Studies: Implications for Clinical Practice*, 2016

Dallo studio di Stewart e colleghi del 2004 è stato scoperto che in solo 18 settimane la terapia refrattiva ha portato a migliorare la VA in un terzo dei soggetti fra i 3 e gli 8 anni di due o più linee (0.2 logMAR) e questo miglioramento non variava significativamente in base al tipo di ambliopia o all'età. Nello studio di Gao e colleghi (2018) in cui sono stati coinvolti bambini e adulti con ambliopia unilaterale è stata mostrata l'efficacia del trattamento refrattivo; infatti, è stato rilevato un miglioramento dell'acuità visiva nell'occhio ambliope di almeno una linea (0,1 logMAR) in solo 4-8 settimane.

Nello studio di Scheiman e colleghi (2005), eseguito su 507 ragazzi di età compresa tra i 7 e i 17 anni, è stato riscontrato che l'ambliopia migliorava con la correzione ottica solo nel 25% (almeno 2,0 linee; 0,20 logMAR) e si è visto che per i pazienti, inizialmente trattati solo con la terapia ottica, era anche necessario un trattamento aggiuntivo per l'ambliopia.

Attraverso la sola correzione visiva con occhiali, si è verificato un miglioramento clinicamente significativo della vista nell'occhio ambliope nella maggior parte dei bambini con ambliopia strabica non trattata in precedenza. In media, si è registrato un miglioramento di 2,6 linee (0,26 logMAR) nella vista dell'occhio ambliope, con il 75% dei bambini che ha mostrato un miglioramento di almeno 2 linee (0,2 logMAR) e il 54% dei bambini che ha mostrato un miglioramento di almeno tre righe (0.3 logMAR). La risoluzione dell'ambliopia è stata osservata nel 32% dei pazienti e il miglioramento medio è stato di circa 2,2 linee (0,22logMAR) (Cotter et Al., 2007).

Il PEDIG ha condotto uno studio al fine di valutare la quantità e il corso temporale del miglioramento dell'acuità visiva (VA) mediante sola correzione refrattiva in bambini di età compresa tra 3 e meno di 10 anni con ambliopia bilaterale-isoametropica di 0.30-0,69logMAR (20/40–20/100), precedentemente non

trattata e associata ad elevata ipermetropia ($\geq 4.00D$ SE) e/o astigmatismo ($\geq 2.00D$). Il parametro di misura principale è stata la VA binoculare, e i risultati chiave includono:

- Il 74% dei 113 partecipanti ha raggiunto una VA binoculare di 0,096 logMAR (20/25) o superiore;
- Miglioramento medio della VA binoculare: Si è registrato un miglioramento medio di circa 3,9 linee di VA (0,39 logMAR);
- Miglioramento continuo e progressivo della VA: In alcuni bambini, è stato osservato un miglioramento continuo della VA fino a un anno;
- Rapporto tra VA iniziale e miglioramento: Si è notato che quanto peggiore è la VA del bambino all'inizio del trattamento, tanto maggiore è stato il numero di linee di miglioramento della VA:
 - Per 84 bambini con acuità binoculare da 0,30logMAR (20/40) a 0,60logMAR (20/80) il recupero è stato di 3,4 linee (0,34 logMAR)
 - Per 16 bambini con acuità binoculare al basale da 0,69 logMAR (20/100) a 1,20 logMAR (20/320) il recupero è stato di 6,3 linee (0,63logMAR)

Questi risultati indicano che la correzione ottica può portare a un significativo miglioramento dell'acuità visiva binoculare nei bambini con ambliopia refrattiva bilaterale, con particolare enfasi sulla correlazione tra la gravità iniziale della condizione e il grado di miglioramento (Wallace et al., 2007).

Tutti questi studi confermano che la terapia refrattiva porta a un miglioramento significativo dell'acuità visiva nell'occhio ambliope ma che spesso servono altri trattamenti aggiuntivi. È stato riscontrato che c'è un'efficacia maggiore in soggetti con migliore acuità visiva basale, migliore stereopsi basale e un'anisometropia di bassa entità. Alcuni studi hanno suggerito che la sola correzione degli occhiali può

essere utilizzata come trattamento per l'ambliopia anisometropica, ma in caso di anisometropie molto elevate la lente a contatto rimane la soluzione refrattiva più adeguata.

La durata consigliata del trattamento affinché si ottenga il massimo risultato è di 18-22 settimane (Cotter et al., 2012), e secondo lo studio di Norris e colleghi del 2009 è opportuno valutare i soggetti dopo 6-14 settimane dopo l'inizio del trattamento e nel caso non ci fossero miglioramenti importanti valutare altre terapie.

6.2. Occlusione / Patching

Il trattamento tramite occlusione/*patching* consiste nel coprire l'occhio sano/*fellow eye* per stimolare l'occhio affetto da ambliopia/*lazy eye* ed è stato un metodo primario nella gestione dell'ambliopia per più di due secoli. Ad oggi questa terapia è impiegata quando non si ottiene un significativo miglioramento dell'acuità visiva con la terapia refrattiva e vi è una differenza di almeno 0,20 logMAR tra i due occhi. Attualmente, il bendaggio è considerato l'approccio terapeutico principale scelto dagli specialisti, nonostante siano stati identificati altri metodi efficaci come la penalizzazione con atropina che forniscono una soluzione paragonabile per l'ambliopia di gravità moderata e severa (Mohan et al., 2004; Holmes et al., 2011; Wallace et al., 2018).

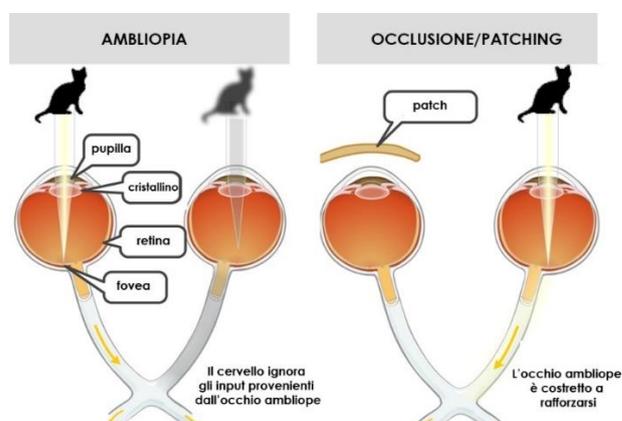


Figura 25: Illustrazione di come funziona l'applicazione delle patch. Tratta da: About KidsHealth.ca

L'efficacia del trattamento con occlusione è strettamente correlata all'età del paziente: la probabilità che la terapia non funzioni adeguatamente è 7,9 più alta se eseguita in un'età compresa tra gli 11 e i 20 anni, rispetto a bambini tra 0 e 3 anni (Polat et al., 2004). Pertanto, risulta fondamentale la costanza e la tempestività in questa tipologia di approccio terapeutico.

È stato altresì dimostrato che la stimolazione dell'accomodazione può favorire e migliorare l'acuità visiva del soggetto, considerando che l'occhio pigro possiede un maggiore ritardo nell'accomodazione (Asper et al., 2000). Pertanto, la terapia basata sull'occlusione spesso si associa a esercizi di visione ravvicinata per promuovere la stimolazione dell'accomodazione, al fine di migliorare la funzione binoculare e la qualità della vista.

Sono stati eseguiti diversi studi per valutare il miglior numero di ore di applicazione della patch al giorno (Holmes et al., 2003; Repka et al., 2003; Wallace et al., 2013, 2015).

Nel corso di uno studio condotto dal PEDIG (175 bambini), si è osservato che l'applicazione di un bendaggio per un periodo di 6 ore al giorno ha portato a un miglioramento dell'acuità visiva simile a quello ottenuto con un bendaggio a tempo pieno. Questo è stato riscontrato in bambini di età compresa tra i 3 e meno di 7 anni affetti da ambliopia grave, con una AV che variava da 0,69 a 1,30 logMAR (20/100 a 20/400) (Holmes et al., 2003).

Nel caso dei bambini affetti da ambliopia moderata (189), con una visione che varia da 0,30 a 0,60 logMAR (20/40 a 20/80), si è osservato che l'uso iniziale di un bendaggio per 2 ore al giorno ha portato a un miglioramento dell'acuità visiva simile a quello ottenuto mediante la prescrizione di 6 ore di bendaggio giornaliero (Repka et al., 2003).

Entità dell'ambliopia	Posologia dell'occlusione	Recupero nell'AV ambliopica (Linee logMAR)
Ambliopia moderata	2 h	2.4
	6 h	2.4
Ambliopia severa	6 h	4.8
	full-time	4.7

Figura 26: Tabella del miglioramento medio dell'acuità visiva (AV) mediante il relativo trattamento prescritto nell'ambliopia moderata e grave in un periodo compreso tra 3 e <7 anni. Tratta da *The Amblyopia Treatment Studies: Implications for Clinical Practice*, 2016.

Nel caso dei bambini che ancora presentavano ambliopia residua dopo il trattamento con correzione visiva e bendaggio per 2 ore al giorno, l'aumento del tempo giornaliero di applicazione del bendaggio a 6 ore ha prodotto un miglioramento medio aggiuntivo statisticamente significativo di +0,12 logMAR entro 10 settimane, rispetto a un miglioramento aggiuntivo medio di 0,05 logMAR quando si continuava con sole 2 ore di bendaggio. Il 40% dei partecipanti ha sperimentato un miglioramento di almeno 2 linee (0,2logMAR) utilizzando il bendaggio per 6 ore al giorno, rispetto al 18% di coloro che hanno continuato ad usare il bendaggio per 2 ore al giorno. Quando si raggiunge un arresto nell'incremento della vista nell'occhio affetto con due ore di bendaggio giornaliero, si consiglia di aumentare la durata del bendaggio a 6 ore al giorno per ottenere un ulteriore miglioramento dell'acuità visiva. (Wallace et al., 2013, 2015).

Dopo un trattamento prolungato di 17 settimane, i bambini affetti da grave ambliopia (425) hanno dimostrato un miglioramento medio dell'acuità visiva di 0,36 logMAR utilizzando il bendaggio per soli 2 ore al giorno (Pedig, 2008).

Si potrebbe considerare l'uso del bendaggio anche per i bambini più grandi e gli adolescenti, soprattutto se non hanno avuto trattamenti precedenti. L'applicazione del bendaggio per un periodo compreso tra 2 e 6 ore al giorno, associato a specifiche attività visive e/o training a distanza prossimale, può portare a un miglioramento dell'acuità visiva anche nei pazienti di età compresa tra 7 e 17

anni, anche se hanno già ricevuto trattamenti per l'ambliopia in precedenza. (Brown et Al., 1976; Scheiman et Al., 2005). Su 55 persone è stato rilevato un miglioramento medio è stato di 4,6 linee (0,46 logMAR) (Mohan et Al., 2004).

È essenziale che gli specialisti siano consapevoli di un potenziale sviluppo di ambliopia nell'occhio sano e/o strabismo dovuti all'uso di bendaggi troppo prolungati nei bambini trattati (Koc et Al., 2005). Questo può accadere più facilmente nel *full-time patching*, in quanto il *fellow eye* viene privato degli stimoli visivi in maniera costante, potendo così portare ad un anomalo sviluppo visivo.

Le lenti a contatto occlusive rappresentano un altro metodo di occlusione, in alternativa per i bambini con bassa compliance al patching. Uno studio ha dimostrato un miglioramento dell'acuità visiva di una linea (0,1 logMAR) in ben il 92% dei casi nei primi 10 giorni (25 bambini in totale). Tuttavia, l'uso continuo e prolungato di queste lenti può portare a complicanze relative all'uso di lenti a contatto. Di conseguenza, questo metodo è meno utilizzato come trattamento, riservandolo solo a situazioni in cui i metodi precedentemente tentati non hanno raggiunto i risultati desiderati (Eustis et al., 1996).

Dagli studi analizzati ne emerge come il successo dell'occlusione dipenda principalmente dal grado di adesione da parte dei bambini e dei genitori. Diversi studi hanno evidenziato la difficoltà nel seguire correttamente il trattamento prescritto con il patching, poiché le ore effettive di utilizzo spesso non corrispondono a quelle prescritte. Si ritiene che migliorare la compliance possa essere raggiunto informando i genitori sulla ridotta acuità visiva dei figli, fornendo loro le informazioni adeguate e il supporto necessario, nonché stimolando la motivazione nei confronti del trattamento (Awan et al., 2005).

6.3. Occhiali con cristalli liquidi a visione intermittente (LCG)

Gli occhiali con cristalli liquidi a visione intermittente (LGC) rappresentano uno dei nuovi approcci nel trattamento dell'ambliopia, offrendo un controllo elettronico dell'occlusione. La lente oftalmica correttiva è rivestita con un film polarizzatore all'interno del quale si trovano molecole con una polarità elettrica. Quando passa corrente elettrica, queste molecole cambiano posizione, polarizzando la luce incidente e modificando la trasmissione attraverso gli occhiali. Questo processo è regolato da un piccolo processore che gradatamente controlla la quantità e la durata dell'occlusione, previamente impostata dall'operatore. Il colore dell'occlusione varia in base alla gravità dell'ambliopia da trattare. La compliance al trattamento è notevolmente migliorata rispetto ai trattamenti tradizionali, poiché inizialmente il paziente avverte il fenomeno del "flicker" nelle prime settimane, che poi si dirada nel tempo fino a non essere più percepito.

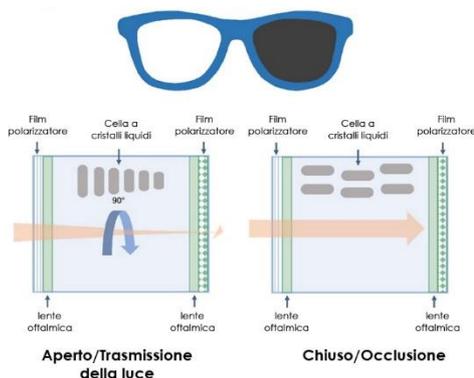


Figura 27: Illustrazione di come funziona il meccanismo di occlusione intermittente degli LCG. Tratta da: *A randomized controlled trial*, Chen et Al, 2020.

Tuttavia, questo trattamento deve essere necessariamente associato a una correzione refrattiva adeguata ai difetti refrattivi della persona. Nonostante ciò, non è chiaramente dimostrato se il miglioramento dell'acuità visiva riscontrato negli studi sia risultato diretto del trattamento con cristalli liquidi o se sia avvenuto in modo indiretto attraverso la terapia refrattiva. Il trattamento con LCG segue le stesse linee guida di un trattamento con occlusione classica, rivolgendosi a

individui di età compresa tra i 3 e gli 8 anni con un'acuità visiva nell'occhio affetto che oscilla tra 0,30 e 0,69 logMAR (20/40 - 20/100) (Papageorgiou et al., 2019).

In uno studio in cui hanno partecipato 28 bambini vi è stato un incremento di 3,2 linee (0,32LogMAR) con buona compliance al trattamento (circa il 92%) (Spierer et al., 2010). È stato condotto un solo studio clinico randomizzato che ha confrontato l'efficacia degli occhiali per occlusione a cristalli liquidi rispetto ai tradizionali cerotti occlusivi adesivi. Dopo un periodo di 12 settimane di trattamento, è emerso che la terapia di occlusione intermittente giornaliera di 4 ore con gli occhiali a cristalli liquidi non era meno efficace di 2 ore di occlusione quotidiana con i cerotti adesivi nel trattamento dell'ambliopia moderata e unilaterale in bambini compresi tra i 3 e gli 8 anni di età circa 2,2 linee (0,22 logMAR, circa +0,12 logMAR rispetto al trattamento basale) (Wang et al., 2016).

6.4. Penalizzazione ottica

Un altro trattamento simile per concetto base all'occlusione è la penalizzazione. Consiste, senza occludere completamente l'occhio sano, di penalizzarlo applicando una lente che porta a una visione offuscata lasciando il passaggio della luce modificando la messa a fuoco delle immagini sulla retina e generando una percezione visiva sfocata. Questo si ottiene attraverso un defocus positivo (overplus glass) tramite l'uso di una lente oftalmica positiva (miopizzazione dell'occhio sano). La penalizzazione ottica è principalmente impiegata come trattamento di stabilizzazione piuttosto che come terapia principale, in quanto risulta efficace solo in casi di ambliopia anisometropica lieve o moderata. Uno studio (166 pazienti) ha riportato un miglioramento visivo di 2.9 linee (0.29 logMAR) sul 77% dei 87 pazienti trattati con penalizzazione ottica con acuità visiva iniziale dell'occhio ambliope da 0,14 a 0,27 logMAR (20/28 - 20/38) con intervallo di penalizzazione ottica tra +1.25D e +3.00D; mentre il gruppo di confronto, trattato con penalizzazione tramite atropina, ha avuto migliori risultati con

persone con gradi di ambliopia più elevati da 0,30logMAR a 0,48 logMAR (20/40 - 20/61. (Repka et Ray, 1993).

In genere, la penalizzazione ottica è più accettata dai pazienti in quanto, a differenza dell'occlusione, ha un impatto minore sulla qualità visiva e sulla percezione binoculare, mantenendo inalterata la stereopsi. Tuttavia, questa tecnica non tiene conto dei difetti visivi dei pazienti, poiché un paziente miope sotto corretto non incorrerebbe in problemi visuo-motori. Al contrario, se si tratta di un ipermetrope, la sotto-correzione potrebbe causare disallineamenti degli assi visivi a causa della triade accomodativa, portando ad un'accomodazione esotropica e conseguente ambliopia inversa (Kaye et al., 2002).

6.5. Filtri Bangerter

Il metodo sfrutta lo stesso principio della penalizzazione ottica, ovvero penalizzare l'occhio dominante, senza tralasciare le interazioni binoculari: si applicano filtri Bangerter (filtri di densità neutra) sulle lenti oftalmiche. A differenza della penalizzazione ottica, questo sistema non sposta il fuoco dell'immagine di fronte alla retina, ma ne modifica la luminosità e il contrasto nell'occhio non affetto da ambliopia, al fine di inibire la soppressione e favorire le funzioni binoculari. Le densità dei filtri sono progettate per ridurre l'acuità visiva in un intervallo compreso tra 0,0 e 1,0 logMAR.

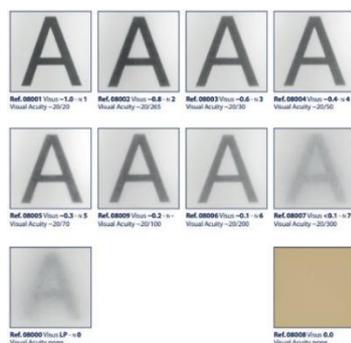


Figura 28: esempio di visione della lettera A con i differenti valori di filtro Bangerter

È stato suggerito che il filtro selezionato debba indurre una riduzione del VA dell'occhio non ambliope di 2 linee (0,2logMAR) al di sotto del VA meglio corretto dell'occhio ambliope (Laria & Aliò, 2011).

In uno studio clinico con dotta dal PEDIG del 2010, a cui hanno partecipato 186 bambini con età compresa tra 3 e 10 anni con ambliopia moderata (da 0,30 a 0,60logMAR; da 20/40 a 20/80), sono stati assegnati in modo casuale un *daily patch* o un filtro Bangerter sulla lente degli occhiali davanti al *fellow eye*. Dopo 24 settimane di trattamento è emerso che il miglioramento di AV in entrambi i gruppi dell'occhio ambliope non era poi così differente, considerando anche un relativo errore sul protocollo del trattamento. L'uso a tempo pieno del filtro Bangerter ha fornito un miglioramento VA (1,9 linee, 0,19 logMAR) simile a 2 ore di applicazione giornaliera di patch (2,3 linee, 0,23 logMAR) (Rutstein et al., 2010).

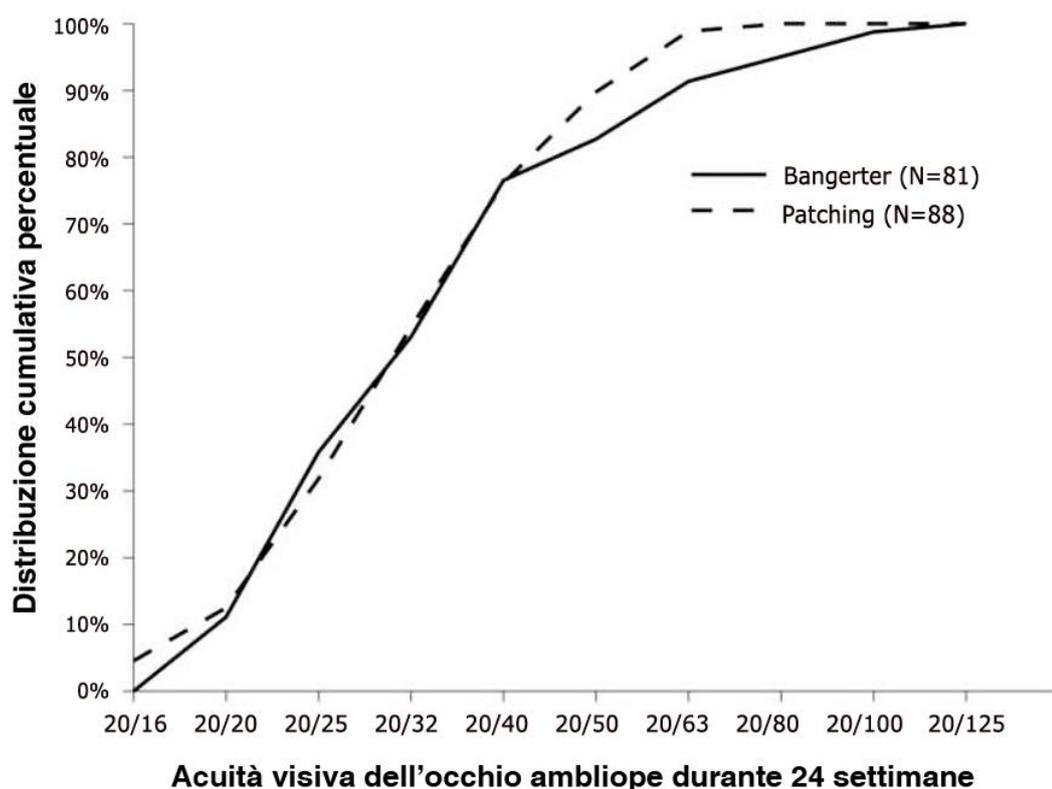


Figura 29: Rappresentazione grafica del confronto di rilevazione dell'AV tra patching e filtro Bangerter durante 24 settimane di trattamento. Tratta da: A randomized trial comparing Bangerter filters and patching for the treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2010

Inoltre, in uno studio è emerso che il 61% degli ambliopi strabici ha mantenuto la fusione motoria per circa 13,3 mesi dopo il trattamento (Pinero et al. nel 2010). A conferma di questi dati, in un recente studio sono stati confrontati la sola correzione refrattiva con la correzione con filtri Bangerter in 80 bambini con ambliopia anisometropica non trattata: si è riscontrato un recupero dell'acuità visiva più rapido quando venivano utilizzati i filtri Bangerter (Agervi et al., 2009). Questo metodo è più ampiamente utilizzato rispetto alla penalizzazione ottica poiché può essere applicato sugli occhiali e il livello di densità può essere modulato nel tempo, aumentando così la compliance del paziente e di conseguenza la durata del trattamento. Quindi, uno dei punti di forza di questa terapia è certamente la maggiore adesione nel tempo del paziente, con un conseguente effetto duraturo del trattamento. I filtri a bassa densità consentono la misurazione e l'inibizione della soppressione interoculare. Al contrario, a livelli elevati di ambliopia, il paziente potrebbe non tollerare il grado di densità del filtro neutro, portando alla sospensione della terapia. (Papageorgiou et al., 2019)

6.6. Trattamento farmacologico

I farmaci più comunemente impiegati nel trattamento dell'ambliopia sono:

- *Atropina*
- *Citicolina*
- *Levodopa*

L'*atropina* è un farmaco cicloplegico che agisce paralizzando il muscolo ciliare, innescando la midriasi (dilatazione del diametro pupillare) e impedendo l'accomodazione, il che influisce sulla messa a fuoco e può portare ad uno sfuocamento visivo. Viene applicata nell'occhio sano per favorire il fissaggio con l'occhio affetto da ambliopia per oggetti ravvicinati; quindi, rappresenta una forma di penalizzazione per la visione prossimale.

Il trattamento con atropina implica una penalizzazione più intensa ed è di solito utile soprattutto per ambliopie più gravi. Viene applicata nell'occhio dominante con una concentrazione dello 0.5% mentre la correzione visiva completa viene fornita all'occhio affetto da ambliopia (Wright et al., 2004).

È una scelta efficace nel trattamento di bambini che non rispondono positivamente solo all'uso degli occhiali. Le gocce di atropina al 1% causano la perdita della capacità di messa a fuoco e uno sfuocamento ottico nell'occhio sano, costringendo all'utilizzo dell'occhio affetto da ambliopia. L'efficacia dell'atropina è massima quando l'occhio non affetto è ipermetrope. Cambiare il punto di fissazione verso l'occhio affetto da ambliopia è considerato un importante indicatore di successo nel caso di penalizzazione con atropina (Repka et Al., 2004; Pedig, 2003)

La terapia intermittente con atropina (una o due volte alla settimana) porta al medesimo successo della terapia quotidiana con atropina (Simons et al., 1997). Il primo studio clinico prospettico condotto dal PEDIG su 209 partecipanti ha scoperto che il grado di miglioramento dopo 4 mesi di trattamento era di 2,3 linee (0,23 logMAR) per entrambi i regimi di atropina, sia quelli giornalieri che quelli nel fine settimana.

Se avviato prima dei 7 anni, il progresso ottenuto tramite la copertura dell'occhio o il trattamento con atropina per l'ambliopia moderata dovuta a strabismo, anisometropia o entrambi è stato conservato fino ai 10-15 anni d'età nei bambini con una visione media nell'occhio ambliope di circa 0,096 logMAR (20/25) (Repka et al., 2014).

Storicamente, l'uso della penalizzazione con l'atropina era limitato ai bambini con ambliopia moderata, poiché si presumeva che il trattamento non fosse efficace se l'acuità visiva (VA) dell'occhio sano non fosse peggiore di quella dell'occhio ambliope. Tuttavia, degli RCT condotti dal PEDIG hanno ampliato questa prospettiva includendo bambini con ambliopia grave, con acuità visiva compresa tra 0,79 e 1,30 logMAR (20/125 - 20/400), trattati con atropina nel fine settimana.

Sebbene gli studi non avessero la potenza statistica per confrontare direttamente i diversi gruppi di trattamento, sono stati osservati i seguenti risultati significativi:

- Su 26 bambini da 3 a meno di 7 anni si è verificato un miglioramento medio dell'acuità visiva 4,8 linee (0,48 logMAR)
- 22 bambini dai 7 ai 12 anni: In questa fascia di età, si è registrato un miglioramento di 1,5 linee (0,15 logMAR) nella VA con l'uso di atropina prescritta nel fine settimana.

Questi risultati indicano che l'atropina prescritta nel fine settimana può essere efficace anche nei casi di ambliopia grave, portando a notevoli miglioramenti dell'acuità visiva in entrambe le fasce di età considerate (Pedig, 2009; Repka et al., 2009).

Altri studi hanno confrontato l'uso dell'occlusione con quello dell'atropina, riscontrando che l'uso prolungato di entrambi produce effetti simili. Anche se l'atropina porta agli stessi risultati dell'occlusione, è comunque considerata un'opzione secondaria, probabilmente a causa degli effetti indesiderati associati (Menon et al., 2008; Medghalchi et al., 2011).

Il PEDIG ha esaminato se un trattamento combinato di occlusione con cerotto e atropina potesse portare ad un miglioramento dell'acuità visiva (VA) ulteriore in bambini di età compresa tra 3 e meno di 10 anni con ambliopia residua, con un range di VA da 0,20 a 0,49 logMAR (20/32 - 20/63) dopo un trattamento di 12 settimane con 6 ore di cerotto quotidiano o atropina giornaliera. In questo studio, i bambini sono stati assegnati casualmente a un gruppo di trattamento intensivo combinato (6 ore di occlusione con cerotto al giorno combinato con atropina giornaliera) o a un gruppo di controllo in cui il trattamento è stato interrotto. Nel gruppo di controllo, l'occlusione con cerotto è stata ridotta da 6 ore a 2 ore al giorno o l'atropina è stata ridotta a una volta al giorno per 4 settimane, seguite da nessun trattamento diverso dall'uso degli occhiali. Dopo 10 settimane, entrambi i

gruppi hanno registrato un miglioramento medio dell'acuità visiva di 0,5 linee (0,05 logMAR).

Tra gli effetti desiderati dell'atropina si annoverano: una buona tollerabilità, un aspetto migliore dal punto di vista estetico, la promozione di una maggiore adesione al trattamento e meno disagi emotivi. Tuttavia, tra gli effetti indesiderati si elencano: secchezza della mucosa orale, aumento del battito cardiaco, fotofobia, dolore agli occhi, mal di testa, irritazione delle palpebre o della congiuntiva, nonché una riduzione dell'acutezza visiva nell'occhio sano.

La *citicolina*, conosciuta anche come citidina difosfato colina o CDP-colina, assunta per via orale, ha un'elevata biodisponibilità (96% circa) ed agisce come intermediario nel processo di formazione dei fosfolipidi della membrana cellulare. La sua funzione principale è quella di offrire un effetto neuroprotettivo, agendo direttamente sulla membrana cellulare per mantenere l'integrità sia anatomica che funzionale. Inoltre, rinforza la trasmissione dopaminergica nella retina cellulare (Grau et al., 1983).

È stato evidenziato che la citicolina può migliorare temporaneamente l'acutezza visiva nelle persone affette da ambliopia anche oltre il periodo plastico del sistema visivo (Campos et al., 1995; Porciatti et al., 1998).

Uno studio del 2008 ha rivelato che l'aggiunta di questo farmaco all'occlusione è risultata più efficace rispetto all'uso esclusivo del bendaggio dopo 30 giorni di terapia (Fresina et al., 2008). Ad ulteriore sostegno, nel 2014, uno studio ha mostrato che su soggetti ambliopi tra i 4 e i 13 anni, la citicolina apporta un miglioramento significativo dell'acutezza visiva con l'uso combinato al patching rispetto all'utilizzo unicamente del bendaggio nell'arco di un anno di trattamento (Pawar et al., 2014). Risultati simili emergono da uno studio dove viene confrontata l'efficacia dei soli filtri Bangerter con filtri Bangerter più citicolina, e ne emerge che quest'ultima opzione porta a risultati maggiori rispetto al solo utilizzo dei filtri. Il miglioramento apportato dalla combinazione dei due trattamenti risulta di +0,08 logMAR (0,27 logMAR solo filtri, 0,35 logMAR filtri più

citicolina) e al termine dei 12 mesi di trattamento l'acuità visiva media dei soggetti raggiunge 0,09 logMAR (Sabetti et al., 2017).

La citicolina risulta quindi una valida alternativa farmacologica all'atropina, anche in considerazione alla relativa tossicità della CDP-colina che è estremamente bassa (Grau et al., 1983).

La *levodopa* è un precursore della dopamina, un neurotrasmettitore coinvolto nella plasticità corticale e presente nelle vie visive, nella retina e nella corteccia, il cui livello risulta ridotto nei soggetti affetti da ambliopia. La levodopa è il farmaco più comune utilizzato nel trattamento dell'ambliopia ed è co-somministrato con la carbidopa, un farmaco che impedisce la conversione periferica della levodopa in dopamina consentendo così a una maggiore quantità di levodopa di attraversare la barriera ematoencefalica e richiedendo una minore concentrazione.

La levodopa somministrata oralmente ad individui fortemente ambliopi, strabici che anisotropi, ottengono nell'occhio ambliope una riduzione dello scotoma di soppressione, incremento della sensibilità al contrasto e miglioramento dell'acutezza visiva. Viene riscontrato un effetto a breve termine del farmaco ed una volta sospeso se ne perdono i benefici ed ha una buona biocompatibilità in quanto non sembrano emergere effetti collaterali (sempre nel breve termine) (Gottlob et al., 1990).

La levodopa/carbidopa combinata con l'occlusione di 2 ore al giorno si è rivelata efficace nel migliorare la funzione visiva in 10 bambini ambliopi di età compresa tra 6 e 14 anni con un miglioramento medio di 2,7 linee (0,27logMAR) nell'occhio ambliope (Leguire et al., 1993). Un miglioramento della VA è stato dimostrato anche nei bambini ambliopi più grandi (15 bambini, media 8,87 anni) al termine di uno studio di 7 settimane, circa 2 linee (0,20 logMAR) di miglioramento nell'occhio ambliope. Inoltre, è stato riscontrato nel 33% dei bambini un miglioramento di 0,6 linee (0,06 logMAR) anche nel *fellow eye* (Leguire et al., 1995).

Per quanto concerne la sicurezza e la capacità di tollerare la levodopa/carbidopa nei bambini, nessun effetto collaterale significativo è stato riportato nei suddetti studi. Nonostante ciò, l'utilizzo pratico di levodopa/carbidopa nei pazienti pediatrici è ancora limitato, verosimilmente a causa delle restrizioni legate ai potenziali effetti collaterali a lungo termine associati a un farmaco con proprietà psicoattive ed extrapiramidali nel sistema nervoso ancora in fase di sviluppo nei bambini (Razeghinejad et al., 2016).

6.7. Apprendimento percettivo

Per molti anni, si è pensato che una volta concluso il periodo critico di sviluppo, la corteccia cerebrale perdesse la sua capacità di plasticità neurale. Questo ha portato all'idea che trattamenti come l'occlusione non portassero benefici oltre una certa età. Come spiegato precedentemente (capitolo 4.3.) “la plasticità neurale dopo periodo critico non è assente bensì ridotta”. Ricerche recenti hanno dimostrato la presenza di un fenomeno chiamato "apprendimento percettivo", attraverso il quale è possibile indurre modificazioni neurali.

L'apprendimento percettivo rappresenta una forma di apprendimento a lungo termine nel sistema sensoriale, migliorando le capacità di risposta agli stimoli ambientali attraverso la pratica attiva. Questo tipo di apprendimento richiede una ripetuta esperienza attiva e produce modificazioni durature nel sistema percettivo (Karni & Sagi, 1991). La plasticità sinaptica costituisce il meccanismo responsabile dell'apprendimento percettivo (capitolo 4.1.)

Gli studi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato l'utilizzo dell'apprendimento percettivo come una forma di trattamento per l'ambliopia. Queste ricerche hanno rivelato che esiste una plasticità cerebrale anche al di là del periodo critico, purché sia fornito un input visivo appropriato. In particolare, negli adulti, le funzioni monoculari possono essere migliorate attraverso allenamenti mirati ad un singolo occhio. Questo approccio viene considerato fondamentale quando l'occlusione

tradizionale dell'occhio non fornisce risultati efficaci, poiché l'apprendimento percettivo può stabilire connessioni neurali che non si verificano con l'occlusione.

Durante l'apprendimento percettivo, è interessante notare che ripetere le sessioni di addestramento induce un miglioramento persistente nel tempo. Recenti studi evidenziano come gli effetti dell'apprendimento percettivo perdurino dopo 5-7 mesi dalle somministrazioni dei test in particolar modo sull'acuità visiva e la sensibilità al contrasto (Barollo et al, 2017). Altri studi sostengono che può perdurare addirittura fino a 22 mesi dopo la conclusione dell'allenamento. Questa persistenza nel miglioramento è ciò che definisce effettivamente l'apprendimento percettivo. Durante questo processo, diversi meccanismi si attivano per consolidare i risultati a lungo termine (capitolo 4.1, potenziamento a lungo, PLT).

L'apprendimento percettivo è applicabile a tutte le modalità sensoriali e coinvolge l'allenamento del soggetto in varie sessioni per compiti come la discriminazione della frequenza spaziale, l'orientamento dei reticoli, e altri. Inizialmente, queste attività risulteranno più semplici a elevati livelli di contrasto, ma gradualmente si cercherà di mantenere le stesse prestazioni con contrasti sempre minori, rendendo il compito più impegnativo nel tempo (Bear, 2016).

Uno studio condotto da Polat e colleghi nel 2004 ha utilizzato "Paradigma delle Lateral Interactions" per indurre miglioramenti visivi tramite l'apprendimento percettivo in individui ambliopi dopo diverse sessioni di allenamento. Il training visivo comprende tre tipi di stimoli (Figura 20):

- a) uno stimolo Gabor centrale
- b) due flankers, cioè reticoli sinusoidali posti vicino al bersaglio centrale

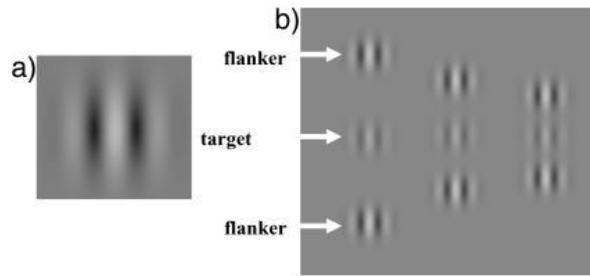


Figure 30: Rappresentazione del compito che sfrutta il Paradigma delle Lateral Interactions. Tratto da: Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning, Polat et al., (2004).

Stimoli diversi, come il contrasto, la frequenza spaziale e la posizione, possono variare e sono fondamentali nel determinare la misurazione della soglia percepita. Quest'ultima è inversamente proporzionale al contrasto e alla frequenza dei reticoli sinusoidali (flankers). All'interno di determinati limiti, specifici valori di contrasto e posizione dei flankers possono ridurre la soglia di rilevazione, agendo come 'facilitatori', oppure viceversa diventando "inibitori", aumentando di conseguenza la soglia di rilevazione.

Allo studio hanno partecipato un totale di 77 pazienti ambliopi (con ambliopia unilaterale secondaria a strabismo e/o anisometropia) e 16 soggetti normovedenti (gruppo di controllo). Ciascun partecipante allo studio ha effettuato da due a quattro sessioni settimanali di trattamento di circa 30 minuti ciascuna, per un totale di 45 ± 15 sessioni. Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 9 (quando solitamente non viene offerto alcun trattamento) e 55 anni, con AV nelle persone ambliopi che variava da 0,17 logMAR 0,69logMAR.

Il gruppo di trattamento combinato ha mostrato un rapido miglioramento di 0,13 logMAR (1,3 linee logMAR) durante le prime otto sessioni, seguito da un tasso di apprendimento più lento, raggiungendo un guadagno di 0,25 logMAR (2,5 linee logMAR) dopo 48 sessioni di allenamento. I soggetti del gruppo di controllo, che hanno praticato solo con la Gabor senza flankers (contrasto alto o basso, $n = 10$ e 2, rispettivamente) hanno mostrato punteggi stabili.

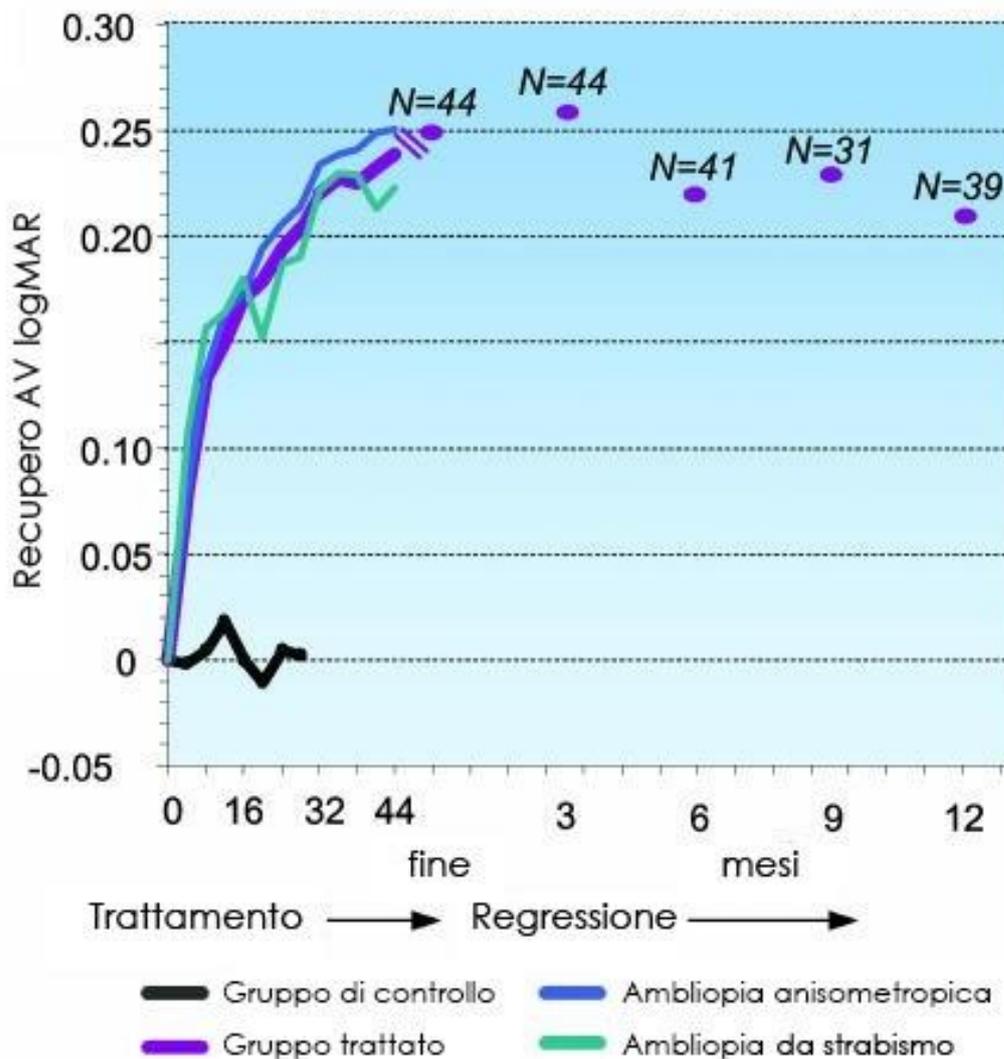


Figura 31: Rappresentazione grafica del recupero visivo AV logMAR, confronto tra gruppo di controllo e gruppo trattato e recessione progressi post trattamento. Tratta da: *Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning*, Polat et al., (2004)

Il miglioramento del VA non era significativamente dipendente dall'età ($P = 0,66$), indicando che la plasticità non è limitata dall'età, o dal tipo di ambliopia (strabismica o anisometrica; $P = 0,55$), ma era positivamente correlato con il deficit iniziale ($P < 0,05$). I soggetti del gruppo di controllo hanno mostrato un guadagno relativamente uniforme: variabile tra -13% e 20% della AV iniziale.

I test sulla regressione dopo 3 mesi ($n = 44$), 6 ($n = 41$), 9 ($n = 31$) e 12 ($n = 39$) hanno rivelato solo un leggero calo delle prestazioni con una flessione di circa 0,02logMAR.

Un altro studio ha impiegato il “Paradigma delle Lateral interactions” con l’integrazione di stimolazioni transcraniche ad alta frequenza variabile da 100 a 640 Hz in 7 persone ambliopi con età compresa tra i 26 e i 52 anni. Dopo otto sessioni il miglioramento medio complessivo è stato pari a 0,14 LogMAR, con un miglioramento medio di 1,8 linee LogMAR (0,18 LogMAR, corrispondente al 50% di miglioramento, ovvero da 0,35 LogMAR a 0,17 LogMAR) nell'occhio allenato (ambliope), e pari a 0,1 LogMAR, ovvero da 0 LogMAR a -0,1 LogMAR per un occhio non allenato.

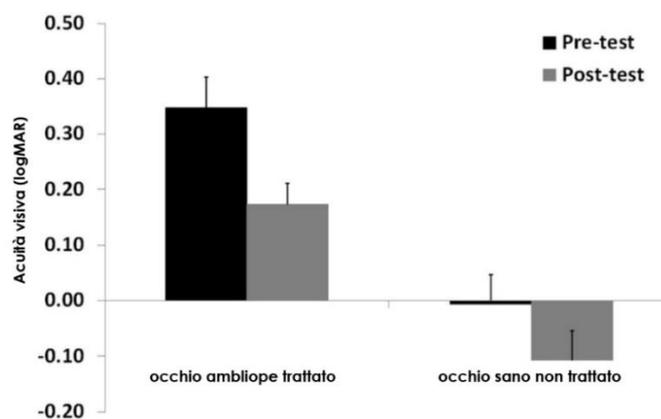


Figura 32: Rappresentazione grafica del recupero visivo AV logMAR, confronto tra gruppo di controllo e gruppo trattato e recessione progressi post trattamento. Tratta da: *Improving visual functions in adult amblyopia with combined perceptual training and transcranial random noise stimulation (tRNS): a pilot study, Campana, (2014)*

I risultati evidenziano come il processo di apprendimento percettivo combinato alla stimolazione ad alta frequenza può indurre plasticità celebrale e può migliorare considerevolmente le funzioni visive sia a livello dell’occhio sia ambliope trattato sia, indirettamente, a livello dell’occhio sano non trattato (Campana et al., 2014).

Uno studio ha confrontato gli effetti dell'apprendimento percettivo con un gruppo di controllo che, come trattamento, utilizzava il patching, sul miglioramento dell'acuità visiva in 33 bambini con ambliopia anisometropica. Il miglioramento dell'acuità visiva nei bambini tramite patching è stato di 3,4 linee (0,34 logMAR per 17 persone), mentre con l'apprendimento percettivo di 2,5 linee (0,25 logMAR per 16 persone) (Chen et Al., 2008).

Alla luce di questi risultati l'apprendimento percettivo può essere considerato un valido approccio terapeutico sia per le persone fuori dal periodo critico e quindi con plasticità ridotta, sia nei bambini in quanto i risultati perdurano nel tempo e posso aiutare a fortificare l'occhio ambliope (anche l'alternanza ad altri trattamenti).

6.8. Allenamento dicoptico

Nell'allenamento dicoptico, vengono presentati stimoli separati ai due occhi, simile al metodo utilizzato per misurare la soppressione. Questo approccio si basa sull'idea che i segnali inibitori provenienti dall'occhio dominante sopprimano a livello corticale i segnali di uscita provenienti dall'occhio ambliope. Gli stimoli differiscono nel contrasto in base alla qualità della visione binoculare del soggetto. La procedura pratica prevede la presentazione di uno stimolo a basso contrasto all'occhio dominante/ *fellow eye*, aumentando progressivamente il contrasto fino a raggiungere un livello di parità tra i due stimoli in termini di contrasto.

Questo metodo ha mostrato un miglioramento dell'acutezza visiva e della percezione stereoscopica anche in soggetti adulti, oltre a una riduzione della soppressione oculare.

In diversi studi si è dimostrato che riducendo la soppressione nell'occhio affetto da ambliopia attraverso l'uso del training dicoptico e presentando lo stimolo, si induce una maggiore plasticità rispetto all'utilizzo esclusivo dell'occhio ambliope. Questa scoperta ha portato all'ipotesi di un nuovo trattamento che sarebbe interamente binoculare, mirato alla riduzione della soppressione. Viene confermato che il training dicoptico ha portato a un miglioramento dell'acutezza visiva e della percezione della profondità, risultando superiore al miglioramento ottenuto con l'allenamento monoculare su 18 adulti ambliopi (circa 0,16 logMAR) (Li et al., 2013). Inoltre, lo studio di Vedamurthy e colleghi nel 2016, condotto su 11 adulti affetti da ambliopia, ha mostrato che su 6 pazienti si è osservato un

miglioramento nella percezione della profondità e una riduzione della soppressione.

Nei quattro studi pilota condotti da Hess e colleghi nel 2015 su 52 adulti ambliopi (con un'età compresa tra i 17 e i 51 anni) trattati binocularmente, si è rilevato un miglioramento dell'acutezza visiva pari a 2,4 linee (0,24 logMAR).

6.9. Videogiochi e realtà virtuale

È stato dimostrato che i videogiochi possono migliorare diversi aspetti delle capacità visive, come la sensibilità alla luce, la percezione del contrasto, la gestione dell'affollamento visivo e l'attenzione visiva. Per osservarne l'efficacia, sono stati sviluppati tre approcci:

- Utilizzo del bendaggio sull'occhio non affetto da ambliopia durante il gioco.
- Applicazione della visione dicoptica come strategia anti-soppressiva.
- Utilizzo di videogiochi specificatamente progettati per sviluppare la percezione della profondità (stereopsi).

Nei primi due metodi il miglioramento è stato di 1,5 linee (0,15logMAR) di media.

In uno studio pilota condotto da Li e colleghi nel 2011 su 20 adulti affetti da ambliopia, è emerso che giocare ai videogiochi per brevi periodi (2 ore al giorno per 40-80 ore) con l'occhio sano bendato ha portato a diversi miglioramenti, inclusi l'acuità visiva, l'acuità nella percezione della posizione, la percezione della profondità e l'attenzione spaziale. Il recupero dell'acuità visiva, circa 1,6 linee (0,16 logMAR), è stato almeno cinque volte più rapido rispetto a quanto previsto con l'occlusione nel trattamento dell'ambliopia infantile, suggerendo che il gioco con i

videogiochi può indurre la plasticità sinaptica nel sistema visivo degli adulti affetti da ambliopia (Green CS & Bavelier, 2003 e 2007; Li et al., 2009, Buckley et al., 2010).

Uno studio condotto da Jeon e colleghi nel 2012 su 7 adulti affetti da ambliopia da cataratta congenita ha confermato questo risultato. I partecipanti hanno giocato per oltre 40 ore in un mese, evidenziando benefici aggiuntivi rispetto all'uso esclusivo del bendaggio. Inoltre, i videogiochi più recenti integrano l'apprendimento percettivo, ossia la capacità di apprendere a riconoscere stimoli già percepiti in precedenza.

L'introduzione della realtà virtuale, VR (o realtà aumentata) ha introdotto nuovi mezzi di interazione e coinvolgimento. Il metodo EYEBIT può risultare più accettabile e sostenuto dai genitori e dai bambini che hanno difficoltà a collaborare o a supportare il tradizionale trattamento patching. Questo approccio può favorire una migliore compliance da parte del bambino durante il processo di trattamento e quindi aumentarne le probabilità di successo (Li et al., 2022). Inoltre, il trattamento con la tecnologia della realtà virtuale ha mostrato effetti significativi nel migliorare l'acuità visiva nei bambini di età pari o inferiore a sette anni affetti da ambliopia (Shao et al., 2023).



Figura 33: Scena di allenamento del sistema EYEBIT basato sulla tecnologia della realtà virtuale (VR). *Tratta da: Comparison of compliance among patients with pediatric amblyopia undergoing virtual reality-based and traditional patching method training, (2022).*

6.10. Ricerca per nuovi approcci terapeutici

Gli sviluppi nelle ricerche con modelli murini, che sfruttano le potenzialità degli strumenti molecolari, genetici e di imaging, stanno cominciando a rivelare i meccanismi cellulari e molecolari che regolano l'inizio e la conclusione dei periodi critici di plasticità nella corteccia visiva primaria (V1).

Nuove evidenze suggeriscono che i meccanismi che consentono la plasticità durante la giovane età non vengono semplicemente persi con l'avanzare dell'età, ma piuttosto che la plasticità è attivamente limitata dall'aumento di inibitori molecolari. Rimuovere tali "freni" potenzia la plasticità nella corteccia visiva dell'adulto e può essere sfruttato per promuovere il recupero dall'ambliopia. La riattivazione della plasticità attraverso manipolazioni sperimentali ha modificato l'idea che una plasticità significativa sia confinata solo alle prime fasi (periodo critico). Di seguito verranno brevemente evidenziate le molecole di interesse che potrebbe essere utilizzate per migliorare l'approccio clinico all'ambliopia nell'età adulta (Hensch et al., 2018).

Il rilascio di neuromodulatori nella corteccia visiva, come l'*acetilcolina (ACh)* o la *serotonina (5-HT = 5-idrossitriptofano)*, attiva le cellule inibitorie VIP (peptide intestinale vasoattivo) che favoriscono l'attività corticale e la plasticità inibendo altri sottotipi di interneuroni inibitori, le cellule *PV (parvalbumina)* e *SOM (somatostatina)* (Letzkus et al., 2011; Pi et al., 2013; Fu et al., 2014; Kaneko & Stryker, 2014; Fu et al., 2015). Questi sistemi neuromodulatori possono essere attivati tramite trattamenti farmacologici come gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE) (Morishita et al., 2010) o gli inibitori selettivi di ricaptazione della serotonina (SSRI) (Vetencourt et al., 2008; Thompson et al., 2014).

Nella corteccia visiva adulta la plasticità è potenziata anche dalla riduzione delle *reti perineuronali (PNN)* che avvolgono prevalentemente le cellule PV mediante interventi farmacologici (Pizzorusso et al., 2002) o comportamentali, come l'*esposizione al buio*. (Stodieck et al., 2014). Una riduzione della spinta eccitatoria alle cellule PV (Huang et al., 2010; Gu et al., 2016) e un aumento della *densità delle*

spine e degli *NMDA-R* (Yashiro et al., 2005; He et al., 2006; Philpot et al., 2007; Montey & Quinlan, 2011) possono anche contribuire alla maggiore plasticità che si verifica con l'esposizione al buio.

Diverse manipolazioni che riducono la funzione sinaptica inibitoria sono state scoperte per migliorare la plasticità corticale visiva, tra cui *farmaci inibitori della sintesi del GABA* o dei *recettori GABA_A* (Harauzov et al., 2010) e la *stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS)* (Stagg et al., 2009).

La *stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS)* rappresenta una tecnica non invasiva per attivare il cervello, generando cambiamenti funzionali prolungati mediante la stimolazione della corteccia cerebrale e del cervelletto. Questo metodo prevede l'applicazione di elettrodi sul cuoio capelluto, collegati a un generatore che fornisce una corrente continua con intensità inferiore ai 2 mA. Le correnti vengono applicate per alcuni minuti, generando un campo elettrico capace di modulare l'attività neurale.

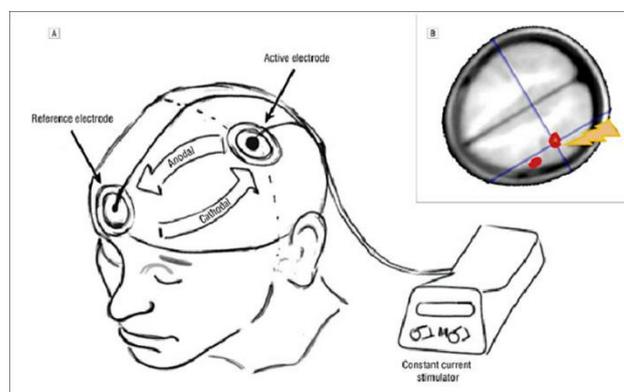


Figura 34: Illustrazione della stimolazione transcranica tDCS. Tratta da: *Use of Non-Invasive Brain Stimulation in Stroke*, (2011).

È stata dimostrata l'efficacia della tDCS nei soggetti affetti da ambliopia, inducendo un miglioramento temporaneo della sensibilità al contrasto, dell'acutezza visiva, della percezione della profondità e una riduzione della soppressione (Thompson et al., 2008; Spiegel et al., 2013; Clavagnier et al., 2013; Hess et al., 2010). Quest'ultima è correlata all'inibizione del neurotrasmettitore

GABA (acido gamma-amino-butyrico), principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC (sistema nervoso centrale), responsabile della regolazione dell'eccitabilità neurale nel sistema nervoso (Spiegel et al., 2012; Stagg et al., 2009). Nell'ambito degli individui affetti da ambliopia, il GABA è coinvolto nel processo di soppressione in quanto inibisce gli input provenienti dall'occhio ambliope a livello corticale (Mower et al., 1989). Poiché la stimolazione transcranica dovrebbe ridurre la concentrazione di GABA, si ipotizza che ciò possa ridurre la soppressione, portando a un incremento delle capacità visive. Viene dimostrato inoltre, per la prima volta che la tDCS possa migliorare i risultati per i pazienti adulti con ambliopia che in genere non vengono trattati (Spiegel et al., 2013).

L'inibizione degli istoni deacetilasi (HDAC) può ripristinare la plasticità nella corteccia visiva dell'adulto, permettendo il recupero dall'ambliopia (Putignano et al., 2007; Silingardi et al., 2010).

È interessante notare che un inibitore molecolare scoperto di recente potrebbe trovarsi all'interno della stessa spina dendritica. La proteina 95 della densità postsinaptica (PSD-95), una struttura intracellulare fortemente concentrata nelle sinapsi eccitatorie, si ritiene che acceleri il processo di maturazione delle sinapsi eccitatorie. PSD-95 favorisce l'incorporazione dei recettori del glutammato di tipo AMPA nelle sinapsi che contengono solo recettori NMDA, normalmente in uno stato funzionalmente "silenzioso" al potenziale di membrana a riposo. La riduzione genetica di PSD-95 in età adulta aumenta il numero di sinapsi silenti e riattiva la forma giovanile della plasticità nell'occhio ambliope. È degno di nota che non si riscontrano variazioni nelle correnti dei recettori GABAergici o NMDA, suggerendo che la riattivazione della plasticità mediante l'inibizione di PSD-95 avvenga si trova a valle della regolazione dei circuiti inibitori (Huang et al., 2015).

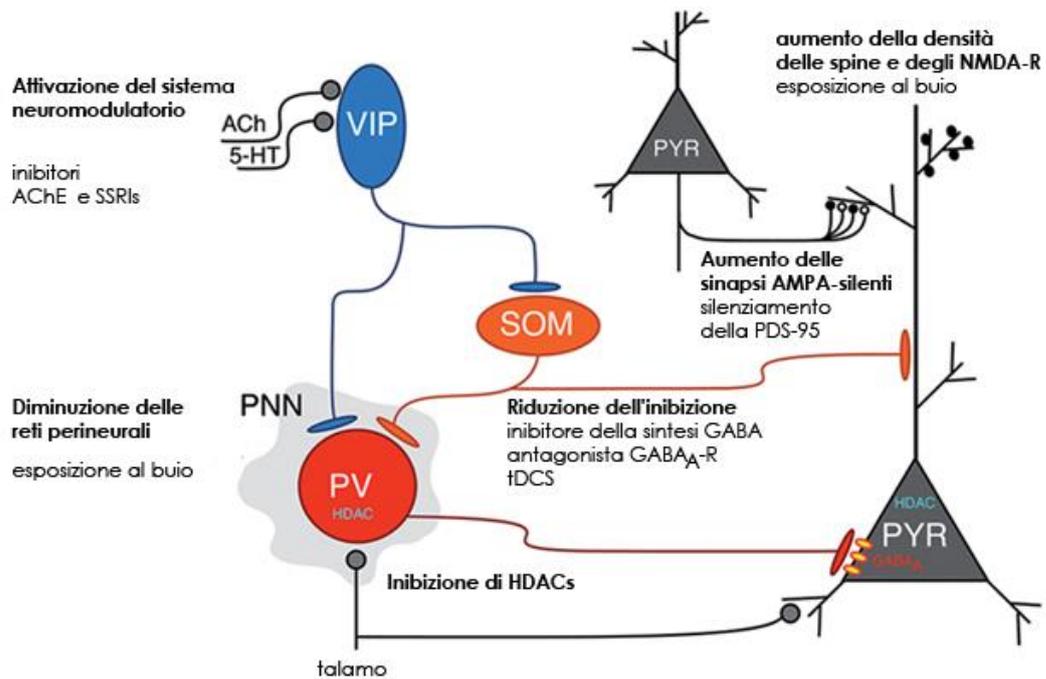
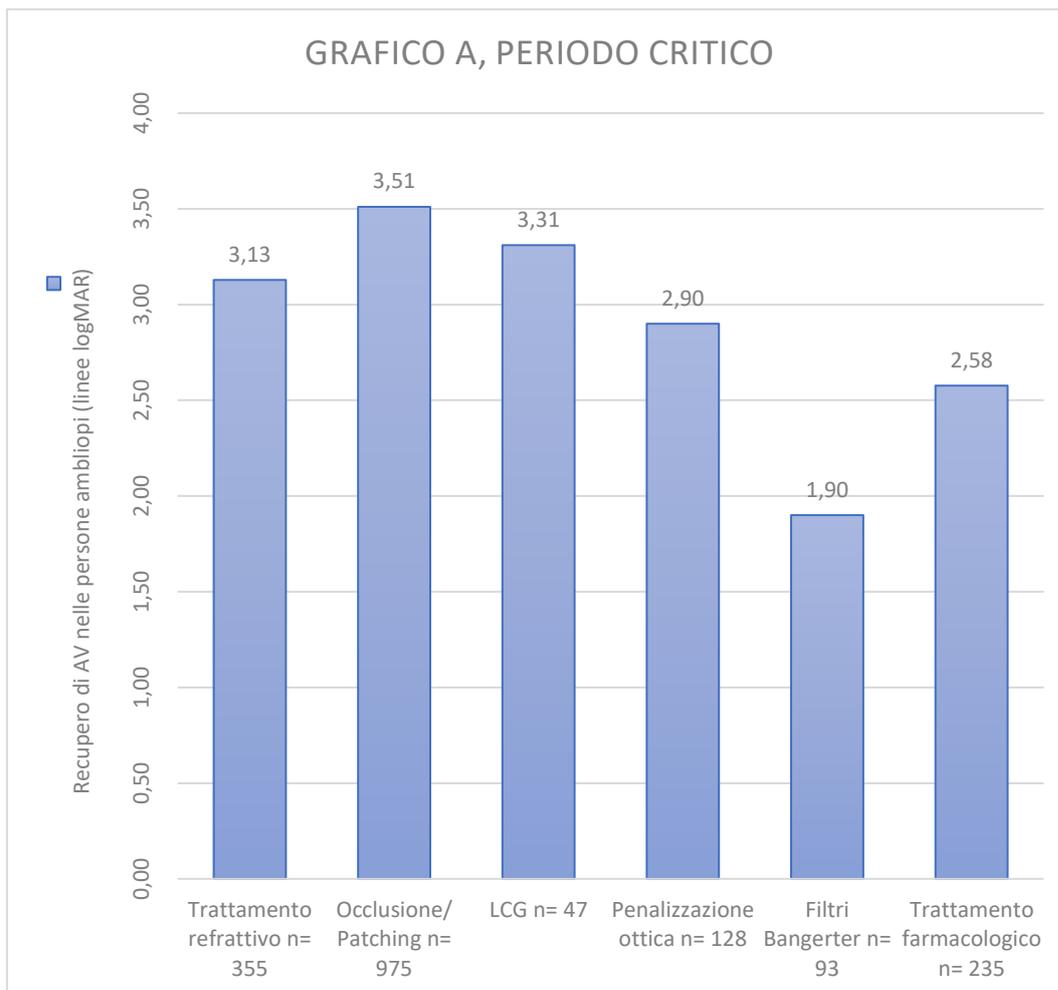


Figura 35: Rappresentazione grafica delle inibizioni molecolari indotte da nuove molecole, farmaci e approcci ambientali. Tratta da: Stryker MP, Löwel S. Amblyopia: New molecular/pharmacological and environmental approaches. *Vis Neurosci.* 2018 Jan;35: E018

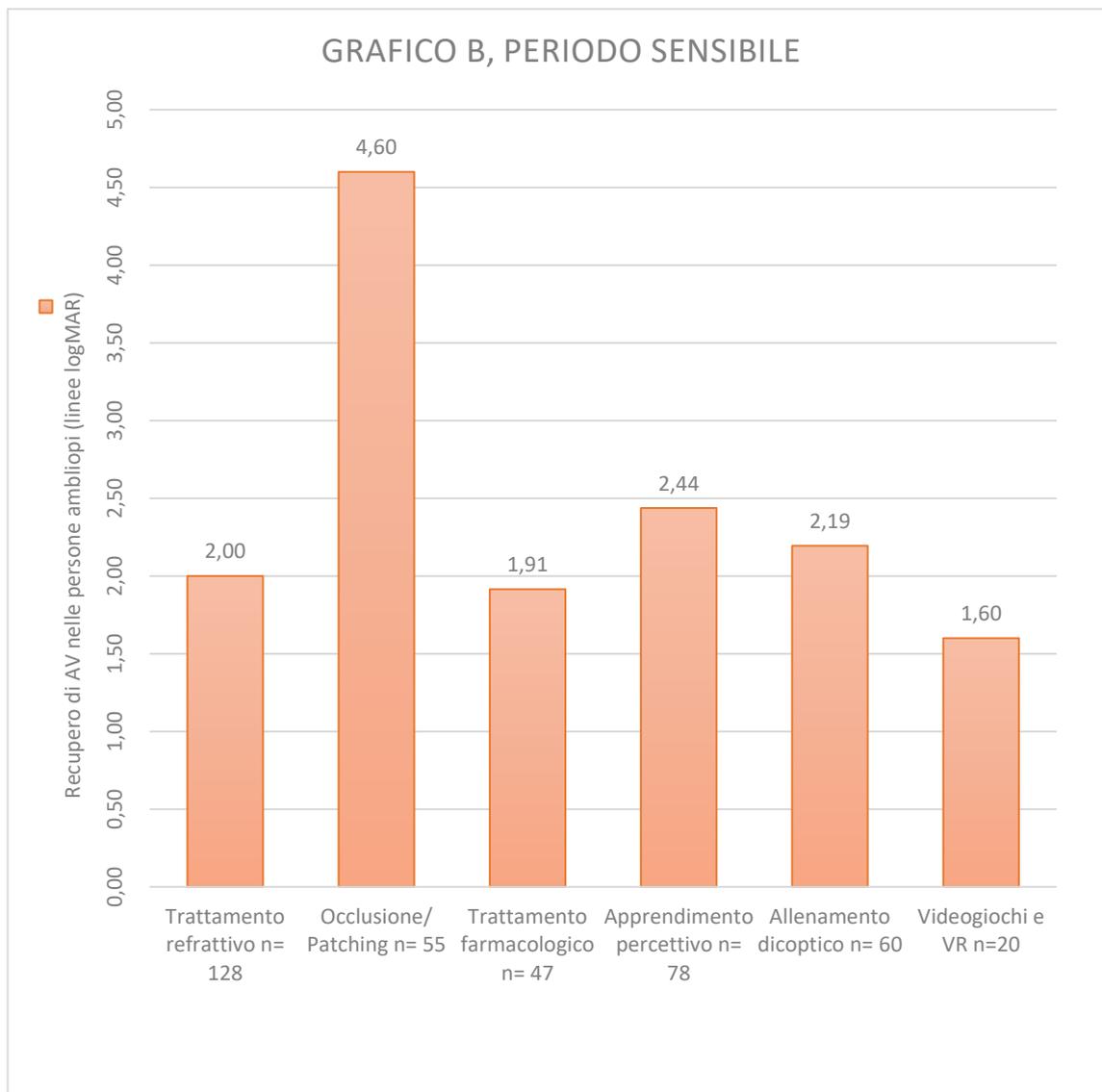
7. RIEPILOGO

I seguenti grafici riassumono in modo sintetico i risultati degli studi analizzati riguardo al recupero visivo, in termini di acuità visiva; rispettivamente nel periodo critico (GRAFICO A) e nel periodo sensibile (GRAFICO B).

In entrambi i grafici sull'asse delle ascisse_(x) sono elencati i trattamenti esaminati nel capitolo 6 assieme al numero dei partecipanti coinvolti, mentre sull'asse delle ordinate_(y) sono rappresentati i corrispondenti valori di recupero in acuità visiva (linee logMAR). I valori di recupero riportati sui grafici sono le medie ponderate dei relativi studi dei trattamenti presi in esame per questa revisione della letteratura.



Il grafico A mostra come tutti i trattamenti riportino valori significativi in termini di recupero dell'acuità visiva da parte dell'occhio ambliope, sottolineando l'importanza di intervenire durante il periodo critico per prevenire sviluppi visivi anomali ed un'eventuale l'irreversibilità dell'ambliopia. In particolare, si evidenzia l'importanza del trattamento refrattivo, che, come detto nel capitolo precedente, è fondamentale per la stimolazione dell'occhio ambliope e si pone come base dei trattamenti per poi eventualmente integrare con altri in caso di un risultato non soddisfacente.



Il grafico B sostiene quanto detto nel capitolo 2.2 e 4, ovvero che la plasticità neurale dopo il periodo critico non è assente bensì ridotta. I valori di recupero di acuità visiva sono comunque incoraggianti anche se inferiori al grafico A, questo dovrebbe stimolare la ricerca per trovare e consolidare nuovi approcci terapeutici nell'interesse dei bambini più grandi e degli adulti.

I limiti di questi grafici sono ovviamente riposti nella non suddivisione delle varie classificazioni di ambliopia con i relativi trattamenti e non garantisce di conseguenza un'analisi approfondita per ogni singola categoria, ma i grafici vogliono essere l'evidenza di quanto sia importante la considerazione della plasticità neurale e il suo relativo sviluppo visivo.

8. RECIDIVA DI AMBLIOPIA

La recidiva è stata definita come una perdita di ≥ 2 linee ($\geq 0.2\log\text{MAR}$) di VA nell'occhio ambliope (Chen et al., 2016). In uno studio osservazionale PEDIG condotto su bambini ambliopi trattati con successo di età inferiore a 8 anni, nei quali il trattamento è stato interrotto, è emerso che l'incidenza complessiva di recidive di ambliopia è stata del 24% nel corso di un anno di follow-up. La recidiva di ambliopia è stata simile sia nei pazienti che hanno interrotto l'uso del cerotto (25%) sia in quelli che hanno interrotto l'assunzione di atropina (21%). Le recidive si sono manifestate nel corso delle 52 settimane di follow-up, ma è interessante notare che sono state più frequenti nelle prime 13 settimane successive alla sospensione del trattamento. Tra i pazienti sottoposti a trattamento con cerotti moderatamente intensi (da 6 a 8 ore al giorno), l'incidenza di recidive è risultata più elevata (42%) quando il trattamento non veniva ridotto prima della cessazione rispetto a quando veniva ridotto a 2 ore al giorno prima della sospensione, in cui l'incidenza di recidive era del 14% (Holmes et al., 2004).

Se ne deduce che una volta raggiunta la massima acuità visiva nel corso del trattamento, è consigliabile ridurre gradualmente il trattamento prima di interromperlo, mantenendo un monitoraggio attento per rilevare eventuali recidive di ambliopia. Il periodo di follow-up dovrebbe essere esteso a oltre 2 anni, specialmente in presenza di fattori di rischio come un aumento dell'anisometropia (De Weger et al., 2010). È essenziale che gli specialisti siano consapevoli della possibilità di una regressione della vista dopo la sospensione del trattamento per l'ambliopia. Si sottolinea la necessità di un follow-up attento e prolungato per tutti i bambini che hanno completato con successo un trattamento precedente per l'ambliopia. Ciò contribuirà a monitorare l'efficacia a lungo termine del trattamento e a intervenire prontamente nel caso di eventuali segni di recidiva o deterioramento della vista. (Gunton et al., 2013; Holmes et al., 2007).

9. CONCLUSIONE

Il presente elaborato si è focalizzato in primis sulla descrizione delle caratteristiche cliniche dell'ambliopia e i relativi deficit visivi. Per comprendere a pieno l'ambliopia è stato necessario analizzare: il periodo critico; la soppressione corticale con relativi test clinici per la sua rilevazione e quantificazione; e la plasticità neurale e come essa sia influenzata dal periodo critico stati analizzati ad evidenziare i concetti di periodo critico. Successivamente è stata data una classificazione dell'ambliopia in funzione dei segni clinici che esse manifestano dal punto di vista optometrico.

Nella seconda parte, attraverso una revisione della letteratura sono stati approfonditi i possibili trattamenti sia nell'iter sia riportando valori numerici in termini di recupero di acuità visiva e relativo recupero funzionale visivo da parte delle persone ambliopi. Dagli studi analizzati risulta chiaro ed evidente l'importanza che ha la prevenzione, la diagnosi e la tempestività dei trattamenti nei bambini durante il periodo critico per evitare l'insorgenza e l'instaurarsi di un'ambliopia elevata o comunque difficilmente reversibile in termini significativi. Inoltre, vari studi analizzati hanno evidenziato la possibilità di avere un recupero visivo anche in persone post periodo critico, con nuovi approcci terapeutici che sfruttano la plasticità neurale in età adulta che, come abbiamo visto, è presente anche se ridotta notevolmente. Come è emerso da alcuni degli studi citati, la compliance al trattamento rappresenta un tassello fondamentale per il corretto recupero visivo, in quanto l'interruzione o la mancata adesione al protocollo del trattamento può portare ad un'inversione dei progressi ottenuti, con conseguenza di recidiva di ambliopia. Il follow-up risulta altresì cruciale per contribuire positivamente al monitoraggio dell'efficacia a lungo termine del trattamento e per prevenire eventuali recidive. L'obiettivo comune a tutti rimane quello di migliorare il visus o, quantomeno sfruttare al meglio l'acuità residua di qualsiasi soggetto con ambliopia.

BIBLIOGRAFIA

Agervi P, Kugelberg U, Kugelberg M, et al. Treatment of anisometropic amblyopia with spectacles or in combination with translucent Bangerter filters. *Ophthalmology*. 2009; 116:1475–80.

Andrew T. Astle, Ben S. Webb, and Paul V. McGraw. (2012) Can perceptual learning be used to treat amblyopia beyond the critical period of visual development? *Ophthalmic Physiol Opt*, pp 564-573.

Anto Rossetti & Pietro Gheller. *Manuale di optometria e contattologia*. Zanichelli, 2003.

Asper L, Watt K, Khoo S (2018) Optical treatment of amblyopia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Optom* 101:431– 442.

Attebo K, Mitchell P, Cumming R, Smith W, Jolly N, Sparkes R. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology*. 1998;105(1):154–159.

Awan M, Proudlock FA, Gottlob I. A randomized controlled trial of unilateral strabismic and mixed amblyopia using occlusion dose monitors to record compliance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Apr;46(4):1435-9.

Babu RJ, Clavagnier SR, Bobier W, Thompson B, Hess RF. The regional extent of suppression: strabismics versus nonstrabismics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:6585– 6593.

Barollo M, Contemori G, Battaglini L, Pavan A, Casco C. Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restor Neurol Neurosci*. 2017;35(5):483-496.

Battaglini L, Oletto CM, Contemori G, Barollo M, Ciavarelli A, Casco C. Perceptual learning improves visual functions in patients with albinistic bilateral amblyopia: A pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2021;39(1):45-59.

Bear, Connors, Paradiso, *Neuroscienze. Esplorando il cervello*, 2016.

Black, J.M., Thompson, B., Maehara, G., & Hess, R.F. A compact clinical instrument for quantifying suppression. *Optom. Vis. Sci*. 2011;88: 334-343.

Blakemore C, van Sluyters RC. Reversal of the physiological effects of monocular deprivation in kittens: further evidence for a sensitive period. *J Physiol*. 1974; 237 :195-216.

Bonhomme, G. R., Liu, G. T., Miki, A., Francis, E., Dobre, M. C., Modestino, E. J., et al. (2006) Decreased cortical activation in response to a motion stimulus in anisometropic amblyopic eyes using functional magnetic resonance imaging. *J. AAPOS* pp 540–546.

Brown MH, Edelman PM. Conventional occlusion in the older amblyope. *Am Orthopt J*. 1976; 26:34–36.

Bucci Massimo G. *Oftalmologia*. Società editrice universo, 1993.

Buckley D, Codina C, Bhardwaj P, Pascalis O (2010) Action video game players and deaf observers have larger Goldmann visual fields. *Vis Res* 50:548–556 143.

Campana G, Camilleri R, Pavan A, Veronese A, Lo Giudice G. Improving visual functions in adult amblyopia with combined perceptual training and transcranial random noise stimulation (tRNS): a pilot study. *Front Psychol*. 2014 Dec 9; 5:1402

Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V (1995) Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233:307–312.

Chang JH . Eye care for infants and young children: a supplement to the child health screening manual conducted by the Korean National Health Insurance Corporation. *J Korean Med Assoc.* 2013; 56 :504-510.

Chen AM, Cotter SA. The Amblyopia Treatment Studies: Implications for Clinical Practice. *Adv Ophthalmol Optom.* 2016 Aug;1(1):287-305. doi: 10.1016.

Chen PL, Chen JT, Fu JJ, Chien KH, Lu DW. A pilot study of anisometropic amblyopia improved in adults and children by perceptual learning: an alternative treatment to patching. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008 Sep;28(5):422-8.

Clavagnier, S., Thompson, B. & Hess, R. F. (2013) Long lasting effects of daily theta burst rTMS sessions in the human amblyopic cortex. *Brain Stimuli*, pp 860–867.

Cotter S, Foster N, et al. Optical treatment of strabismic and combined strabismic-anisometropic amblyopia. *Ophthalmology.* 2012; 119:150–158.

Cotter SA; Pediatric Eye Disease Investigator Group; Edwards AR, Wallace DK, Beck RW, Arnold RW, Astle WF, Barnhardt CN, Birch EE, Donahue SP, Everett DF, Felius J, Holmes JM, Kraker RT, Melia M, Repka MX, Sala NA, Silbert DI, Weise KK. Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):895-903.

Cotter SA, Edwards AR, Arnold RW, et al. Treatment of strabismic amblyopia with refractive correction. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143:1060–1063.

De Weger C, Van Den Brom HJ, Lindeboom R. Termination of amblyopia treatment: when to stop follow-up visits and risk factors for recurrence. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2010; 47:338–346.

Dennis M. Levi, David C. Knill, Daphne Bavelier. Stereopsis and amblyopia: A mini review. *Vision Research;* 2015; 114:17-30.

DeSantis D. Amblyopia. *Pediatr Clin North Am.* 2014 Jun;61(3):505-18.

Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, et al. Early screening for amblyogenic risk factors reduces the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS*. 2000; 4 :194-199.

Elflein HM. Amblyopia. Epidemiology causes and risk factors; *Ophthalmologie*; 2016; 113:283–288.

Elleberg, D., Lewis, T. L., Maurer, D., Brar, S., and Brent, H. P. (2002) Better perception of global motion after monocular than after binocular deprivation. *Vision Research* pp 169–179.

Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.

Eustis HS, Chamberlain D. (1996) Treatment for amblyopia: results using occlusive contact lens. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, pp 319–322.

Flom, MC (1991). Interaction of contour and crowding effect. *Issues in optometry*, 3, 237–257.

Fresina M, Dickmann A, Salerni A, De Gregorio F, Campos EC. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008.

Fu Y, Kaneko M, Tang Y, Alvarez-Buylla A & Stryker MP (2015). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. *eLife* e05558.

Fu Y, Tucciarone JM, Espinosa JS, Sheng N, Daracy DP, Nicoll RA, Huang ZJ & Stryker MP (2014). A cortical circuit for gain control by behavioral state. *Cell* 156, 1139–1152.

Gao TY, Anstice N, Babu RJ, Black JM, Bobier WR, Dai S et al (2018a) Optical treatment of amblyopia in older children and adults is essential prior to enrolment in a clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt* 38:129–143.

Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990 Apr;31(4):776-80.

Grau T, Romero A, Sacristan A, Ortiz JA (1983) CDP-choline: 6-month toxicity study in dogs. *Arzneimittelforschung* 33(II):1038-1042.

Green CS, Bavelier D (2007) Action-video-game experience alters the spatial resolution of vision. *Psychol Sci* 18:88–94.

Gu Y, Tran T, Murase S, Borrell A, Kirkwood A & Quinlan EM (2016). Neuregulin-dependent regulation of fast-spiking interneuron excitability controls the timing of the critical period. *Journal of Neuroscience* 36, 10285–10295.

Gunton KB. Advances in amblyopia: what have we learned from PEDIG trials? *Pediatrics.* 2013;131:540–547.

Harauzov A, Spolidoro M, Dicristo G, Pasquale RD, Cancedda L, Pizzorusso T, Viegi A, Berardi N & Maffei L (2010). Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *Journal of Neuroscience* 30, 361–371.

He HY, Hodos W & Quinlan EM (2006). Visual deprivation reactivates rapid ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *Journal of Neuroscience* 26, 2951–2955.

Hensch TK, Quinlan EM. Critical periods in amblyopia. *Vis Neurosci.* 2018 Jan;35: E014. doi: 10.1017/S0952523817000219. Erratum in: *Vis Neurosci.* 2018 Jan;35: E024.

Hess, R. F., Mansouri, B. & Thompson, B. (2010) A new binocular approach to the treatment of Amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development. *Restor. Neurol. Neuroscience,* pp 1–10.

Hess RF, Thompson B, Baker DH. Binocular vision in amblyopia: structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic Physiol Opt*; 2014; 34: 146–162.

Hess RF, Thompson B (2015) Amblyopia and the binocular approach to its therapy. *Vis Res* 114:4–16.

Holmes JM, Kraker RT, Beck RW, et al. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2003; 110:2075–2087.

Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, Astle WF, Birch EE, Cole SR, Cotter SA, Donahue S, Everet DF. Risk of Amblyopia recurrence after cessation of treatment. *J AAPOS*; 2004; 8:420-428.

Holmes JM, Lazar EL, Melia BM, et al. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 :1451-1457.

Hooks, ChinfaiChen, *Critical Periods in the Visual System*, 2007.

Huang S, Gu Y, Quinlan EM & Kirkwood A (2010). A refractory period for rejuvenating GABAergic synaptic transmission and ocular dominance plasticity with dark exposure. *Journal of Neuroscience* 30, 16636–16642.

Huang X, Stodieck SK, Goetze B, Cui L, Wong MH, Wenzel C, Hosand L, Dong Y, Löwel S & Schlüter OM (2015). Progressive maturation of silent synapses governs the duration of a critical period. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, E3131–E3140.

HUBEL DH, WIESEL TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol*. 1962 Jan;160(1):106-54.

Husk, J. S., Huang, P., & Hess, R. F. Orientation coherence sensitivity. *Journal of Vision*; 2012; 12(6):18, 1–15.

Jiawei Zhou, Benjamin Thompson, Robert F. Hess. (2013) A new form of rapid binocular plasticity in adult with amblyopia. *Scientific reports*.

Jingrong Li; Benjamin Thompson; Carly S. Y. Lam; Daming Deng; Lily Y. L. Chan; Goro Maehara; George C. Woo; Minbin Yu; Robert F. Hess. The Role of Suppression in Amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June; 2011; Vol.52, 4169-4176.

Jingrong Li, Robert F. Hess, Lily Y.L. Chan, Daming Deng, Xiao Yang, Xiang Chen, Minbin Yu, Benjamin Thompson. (2013) Quantitative Measurement of Interocular Suppression in Anisometropic Amblyopia. *American academy of ophthalmology*, pp 1672–1680.

Kandel E.R. e colleghi, *Principi di Neuroscienze*, 2014.

Kaneko M & Stryker M (2014). Sensory experience during locomotion promotes recovery of function in adult visual cortex. *eLife* 3, e02798.

Kanonidou E, Proudlock FA, Gottlob I. (2010) Reading strategies in mild to moderate strabismic amblyopia: an eye movement investigation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, pp 3502–3508.

Karni & Sagi, 1991, Seitz AR, Nanez JE Sr, Holloway S, Tsushima Y, Watanabe T. Two cases requiring external reinforcement in perceptual learning. *J Vis*. 2006 Aug 22;6(9):966-73.

Koc F, Ozal H, Yasar H, Firat E. Resolution in partially accommodative esotropia during occlusion treatment for amblyopia.; Repka MX, Holmes JM, Melia BM, et al. The effect of amblyopia therapy on ocular alignment. *J AAPOS*. 2005; 9:542–545.

Koklanis K, Georgievski Z, Brassington K et al. (2006) The prevalence of specific reading disability in an amblyopic population. A preliminary report. *Binoc Vis Strab Quarterly*, pp 27–32.

Kvarnstrom G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Visual screening of Swedish children: an ophthalmologic evaluation. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79 :240-244.

Laria C, Piñero DP, Alió JL (2011) Characterization of Bangerter filter effect in mild and moderate anisometropic amblyopia: predictive factors for the visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:759–766.

Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. (2001) Neuroperception: early visual experience and face processing. *Nature.*

Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML (1993b) Studio longitudinale su levodopa/carbidopa per l'ambliopia infantile. *J Pediatr Ophthalmol Strabismo* 30:354–360.

Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML (1995) Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 32:143–151.

Letzkus JJ, Wolff SB, Meyer EM, Tovote P, Courtin J, Herry C & Lüthi A (2011). A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. *Nature* 480, 331.

Levi DM, Polat U. Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Jun 25;93(13):6830-4.

Levi, D. M., Klein, S. A., & Aitsebaomo, P. (1984) Detection and discrimination of the direction of motion in central and peripheral vision of normal and amblyopic observers. *Vision Research*, pp 789–800.

Levi DM, Song S, Pelli DS. (2007) Amblyopic reading is crowded. *J Vis*, pp 1–17.

Levi DM. Crowding--an essential bottleneck for object recognition: a mini-review. *Vision Res.* 2008 Feb;48(5):635-54

Li R, Polat U, Makous W, Bavelier D (2009) Enhancing the contrast sensitivity function through action video game training. *Nat Neurosci* 12:549–551 144.

Li J, Thompson B, Deng D, Chan LY, Yu M, Hess RF. (2013) Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. *Current Biology*, pp 308-309.

Lisa Asper (OD), David Crewther (BSc (Hons) MSc PhD), Sheila Gillard Crewther (BSc (Hons) MSc DipEd BOptom PhD). Strabismic amblyopia: Psychophysics, Clinical and Experimental Optometry; 2000; 83:2, 49-58.

Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, De Pasquale R, O’Leary OF, Castren E & Maffei L (2008). The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science* 18, 385–388.

Medghalchi AR, Dalili S. (2011) A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia. *Iran Red Crescent Med*, pp 578-81.

Menon V, Shailesh G, Sharma P, Saxena R. (2008) Clinical trial of patching versus atropine penalization for the treatment of anisometropic amblyopia in older children. *JAAPOS*, pp 493-7.

Milla M, Piñero DP. Characterization, passive and active treatment in strabismic amblyopia: a narrative review. *Int J Ophthalmol* 2020; 13:7; 1132-1147.

Mohan K, Saroha V, Sharma A. Successful occlusal therapy for amblyopia in children aged 11 to 15 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004; 41 :89-95.

Montey KL & Quinlan EM (2011). Recovery from chronic monocular deprivation following reactivation of thalamocortical plasticity by dark exposure. *Nature Communications* 2, 317.

Morishita H, Miwa JM, Heintz N & Hensch TK (2010). Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science* 330, 1238–1240.

Mower GD, Christen WG. Evidence for an enhanced role of GABA inhibition in visual cortical ocular dominance of cats reared with abnormal monocular experience. *Brain Res Dev Brain Res.* 1989;45:211–218.

Nigel W. Daw. Critical periods and amblyopia. 1998.

Norris JH, Pilling RF, Hook J (2009) An audit of the Royal College of Ophthalmologists strabismic amblyopia treatment protocol: a departmental review. *Strabismus* 17:78–81.

Papageorgiou, E., Asproudis, I., Maconachie, G., Tsironi, E. E., & Gottlob, I. (2019). The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, pp 1-18.

Park SH. Current Management of Childhood Amblyopia. *Korean J Ophthalmol.* 2019 Dec;33(6):557-568.

Pawar PV, Mumbare SS, Patil MS, Ramakrishnan S. Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: a randomized controlled trial. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Feb;62(2):124-9.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. The course of moderate amblyopia treated with atropine in children: experience of the amblyopia treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:630–639.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of near versus distance activities while patching for amblyopia in children aged 3 to less than 7 years. *Ophthalmology.* 2008; 115:2071–2078.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. Pharmacological plus optical penalization treatment for amblyopia: results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127:22–30.

Philpot BD, Cho KK & Bear MF (2007). Obligatory role of NR2A for metaplasticity in visual cortex. *Neuron* 53, 495–502.

Pi HJ, Hangya B, Kvitsiani D, Sanders JI, Huang ZJ & Kepecs A (2013). Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. *Nature* 503, 521–524.

Piergiorgio Strata, Fabrizio Benedetti, Ferdinando Rossi, Filippo Tempia. Atlante di plasticità neuronale, (2014).

Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW & Maffei L (2002). Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 298, 1248–1251.

Polat U, Ma-Naim T, Belkin M, Sagi D. Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 27;101(17):6692-7.

Porciatti V, Schiavi C, Benedetti P, Baldi A, Campos EC (1998) Cytidine-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually evoked potentials of amblyopic subjects. *Curr Eye Res* 17:141–148.

Putignano E, Lonetti G, Cancedda L, Ratto G, Costa M, Maffei L & Pizzorusso T (2007). Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. *Neuron* 53, 747–759.

Rausschecker JP, Schrader W, von Grunau MW. Rapid recovery from monocular deprivation in kittens after specific visual training. *Clin Vis Sci*. 1987; 1 :257-268.

Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH, Eghbal MH (2016) Levodopa and other pharmacologic interventions in ischemic and traumatic optic neuropathies and amblyopia. *Clin Neuropharmacol* 39:40–48.

Repka MX, Ray JM (1993) The efficacy of optical and pharmacological penalization. *Ophthalmology* 100:769–775.

Repka MX, Beck RW, Holmes JM, et al. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:603–611.

Repka MX, Cotter SA, Beck RW, et al. A randomized trial of atropine regimens for treatment of moderate amblyopia in children. (*Ophthalmology*. 2004;111:2076–2085.

Repka MX, Kraker RT, Beck RW, et al. Treatment of severe amblyopia with weekend atropine: results from 2 randomized clinical trials. *J AAPOS*. 2009;13:258–263.

Repka MX, Kraker RT, Holmes JM, et al. Atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at 15 years of age of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:799–805.

Robert F. Hess, Benjamin Thompson, Daniel H. Baker. (2014) Binocular vision in amblyopia: structure, suppression, and plasticity. *Ophtalmic and pshycological otpics*, pp 146-162.

Rutstein RP, Quinn GE, Lazar EL, Beck RW, Bonsall DJ, Cotter SA, Crouch ER, Holmes JM, Hoover DL, Leske DA, Lorenzana IJ, Repka MX, Suh DW. A randomized trial comparing Bangerter filters and patching for the treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2010 May;117(5):998-1004.

Ruttum M, von Noorden GK. The Bagolini striated lens test for cyclotropia. *Doc Ophthalmol*. 1984 Aug 15;58(1):131-9.

Sabetti L, Masedu F, Tresca C, Bianchi F, Valenti M. The use of choline in association with the Bangerter filters for the treatment of amblyopia. *Int J Ophthalmol*. 2017 Nov 18;10(11):1777-1778.

Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA, Crouch ER Jr, Cruz OA, Davitt BV et al (2005) Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 123:437–447.

Shao W, Niu Y, Wang S, Mao J, Xu H, Wang J, Zhang C, Guo L. Effects of virtual reality on the treatment of amblyopia in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Nurs*. 2023 Sep-Oct;72:106-112.

Silingardi D, Scali M, Belluomini G & Pizzorusso T (2010). Epigenetic treatments of adult rats promote recovery from visual acuity deficits induced by long-term monocular deprivation. *European Journal of Neuroscience* 31, 2185–2192.

Spiegel DP, Hansen BC, Byblow WD, Thompson B. Anodal transcranial direct current stimulation reduces psychophysically measured surround suppression in the human visual cortex. *PLoS One*. 2012.

Spiegel DP, Li J, Hess RF, Byblow WD, Deng D, Yu M, Thompson B. Transcranial direct current stimulation enhances recovery of stereopsis in adults with amblyopia. *Neurotherapeutics*. 2013 Oct;10(4):831-9.

Spiegel, D. P., Byblow, W. D., Hess, R. F. & Thompson, B. (2013) Anodal transcranial direct current stimulation transiently improves contrast sensitivity and normalizes visual cortex activation in individuals with amblyopia. *Neurorehabil. Neural Repair*, pp 760–769.

Spieler A, Raz J, Benezra O, Herzog R, Cohen E, Karshai I, Benezra D. Treating amblyopia with liquid crystal glasses: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jul;51(7):3395-8).

Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM & Johansen-Berg H (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *Journal of Neuroscience* 29, 5202–5206.

Steinman S, Steinman B, Garzia R. *Foundations of Binocular Vision: A Clinical Perspective*, 2000.

Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR, Stephens DA; MOTAS Cooperative. Refractive adaptation in amblyopia: quantification of effect and implications for practice. *Br J Ophthalmol*. 2004 Dec;88(12):1552-6.

Stodieck SK, Greifzu F, Goetze B, Schmidt KF & Löwel S (2014). Brief dark exposure restored ocular dominance plasticity in aging mice and after a cortical stroke. *Experimental Gerontology* 60, 1–11.

Thompson, B., Mansouri, B., Koski, L. & Hess, R. F.(2008) Brain plasticity in the adult: modulation of function in amblyopia with rTMS. *Curr. Biol*,pp 1067–1071.

Thompson B, Lagas AK, Stinear CM, Byblow WD, Russel BR & Kydd RR (2014). The use of selective serotonin reuptake inhibitors to treat amblyopia in adulthood. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 55, 801.

Wallace DK, Chandler DL, Beck RW, et al. Treatment of bilateral refractive amblyopia in children three to less than 10 years of age. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:487–496).

Wallace DK, Lazar EL, et al. A randomized trial of increasing patching for amblyopia. *Ophthalmology*. 2013; 120:2270–2277.

Wallace DK, Lazar EL, Crouch ER, 3rd, et al. Time course and predictors of amblyopia improvement with 2 hours of daily patching. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133:606–609.

Wallace DK, Repka MX, Lee KA, et al. Amblyopia preferred practice pattern. *Ophthalmology*. 2018;125:P105–P142.

Wang J, Neely DE, Galli J, et al. A randomized pilot clinical trial of intermittent occlusion therapy with liquid crystal glasses versus traditional patch for the treatment of moderate unilateral amblyopia. *J AAPOS*. 2016; 20 :326-331.

Whitney D, Levi DM. Visual crowding: a fundamental limit on conscious perception and object recognition. *Trends Cogn Sci*. 2011 Apr;15(4):160-8.

William C. Amblyopia. *BMJ Clinical Evidence*; 2009; 09:0709.

Wright et al. "Handbook of Pediatric Strabismus and Amblyopia", Capitolo 4, 2004.

Wright, Kenneth W, Spiegel, Peter H, Thompson Lisa. (2006) Handbook of Pediatric Strabismus and Amblyopia. Chapter 4, Visual development and amblyopia, pp157-171.

Yashiro K, Corlew R & Philpot BD (2005). Visual deprivation modifies both presynaptic glutamate release and the composition of perisynaptic/extrasynaptic NMDA receptors in adult visual cortex. *Journal of Neuroscience* 25, 11684–11692.

Yoram S, Bonneh A, Dov Sagi, Uri Polat. (2007) Spatial and temporal crowding in amblyopia. *Science direct*, pp 1950-1962.