UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Tesi di Laurea

Otticopatie e Neuroriabilitazione Visiva: Training Riabilitativo mediante Neural Restoration Training

Opticopathies and Visual Neurorehabilitation: Rehabilitative Training through Neural Restoration Training

Relatore: Prof. Luca Battaglini

Laureanda: Chiara De Santis

Matricola: 2043615

Anno Accademico: 2023-2024

Capitolo 1: INTRODUZIONE

1.1 Le vie visive.....3
1.2 Lesioni alle vie visive.....5
1.3 Lesioni al nervo ottico.....7
1.4 Treatment in neuropsicologia della visione.....12
1.5 Ipotesi.....14

Capitolo 2: METODO

2.1 Partecipanti.....14
2.2 Apparato.....15
2.3 Stimoli e procedura.....16

Capitolo 3: RISULTATI

3.1 Risultati.....21

Capitolo 4: DISCUSSIONE

4.1 Interpretazione dei dati statistici.....25
4.2 Analisi qualitati va individuale dei pazienti.....26
4.3 Importanza Clinica.....26
4.4 Sviluppi futuri.....27
4.5 Limiti.....27
4.6 Conclusione.....28

Capitolo 5: BIBLIOGRAFIA

5.1 Bibliografia.....26

1.1 Le vie visive

La visione ha occupato una posizione predominante nel corso dell'evoluzione dei vertebrati, dando origine a meccanismi cerebrali che consentono nuovi modi di comunicare, di coordinarsi nel tempo e nello spazio, di astrarre e immaginare.

Ad oggi, oltre un terzo della corteccia cerebrale umana è coinvolta nell'analisi visiva e un ruolo chiave nel sistema visivo è occupato dalla retina, una struttura altamente specializzata e complessa, essenziale per la percezione visiva.

Situata nella parte posteriore dell'occhio, la retina è una sottile membrana suddivisa in strati neuronali e sede di molteplici cellule differenti, tra cui i fotorecettori (coni e bastoncelli), le cellule bipolari e le cellule gangliari. La funzione primaria della retina è quella di convertire la luce in segnali elettrici che possano essere elaborati dal cervello. Una volta formatasi l'immagine sulla retina, il flusso di informazioni visive segue un percorso ben definito: parte dai fotorecettori, che trasducono la luce in segnali elettrici, passando attraverso le cellule bipolari, sino ad arrivare alle cellule gangliari.

All'elaborazione retinica partecipano altri due tipi di cellule le cellule orizzontali e le cellule amacrine. Le cellule orizzontali ricevono input dai fotorecettori e modulano lateralmente le cellule bipolari e i fotorecettori circostanti. Le cellule amacrine, invece, ricevono afferenze dalle cellule bipolari, proiettando anch'esse lateralmente a cellule gangliari, bipolari e altre amacrine.

Saranno poi le fibre assonali dei neuroni gangliari a formare l'unica via efferente dalla retina alle vie visive, poiché sono le sole a generare potenziali d'azione.

L'insieme degli assoni delle cellule gangliari forma il nervo ottico, che dà origine alla proiezione retinofuga, ovvero la via neurale che si allontana dalla retina per addentrarsi nel cervello.

I nervi ottici fuoriescono dagli occhi attraverso le papille ottiche, piccole aree circolari caratterizzate dall'assenza di fotorecettori, il che le rende "punti ciechi" nel campo visivo. La papilla appare come un disco biancastro dove, oltre agli assoni gangliari, passano i vasi sanguigni retinici principali. Esploreremo come la descrizione oftalmoscopica della papilla ottica svolga un ruolo fondamentale nella diagnosi e distinzione delle diverse otticopatie.

I nervi ottici si uniscono a formare il chiasma ottico, situato sopra all'ipofisi pituitaria, alla base del cervello. È in questa struttura che i due nervi ottici si incrociano, decussando parzialmente. Le decussazioni sono estremamente comuni sia nel sistema sensoriale che in quello motorio, per ragioni che non comprendiamo completamente. Tuttavia, questo incrocio parziale sembra permettere alle informazioni visive provenienti da ciascun campo visivo di essere elaborate dai lobi occipitali opposti del cervello, facilitando così la visione binoculare e la percezione della profondità.

In entrambe le retine, quindi, le cellule gangliari rispondenti a stimoli visivi nel campo visivo destro proiettano nel tratto ottico sinistro e, viceversa, le cellule che rispondono a stimoli nel campo visivo sinistro proiettano nel tratto ottico destro.

Dal chiasma ottico si generano poi i tratti ottici, che decorrono lateralmente sotto la pia madre, lungo le superfici del diencefalo.

La maggior parte degli assoni che formano il tratto ottico termina nel nucleo genicolato laterale del talamo dorsale (NGL).

Dal NGL si origina la radiazione ottica, un fascio di assoni che proietta nella corteccia visiva primaria (Bear et al., 2016).

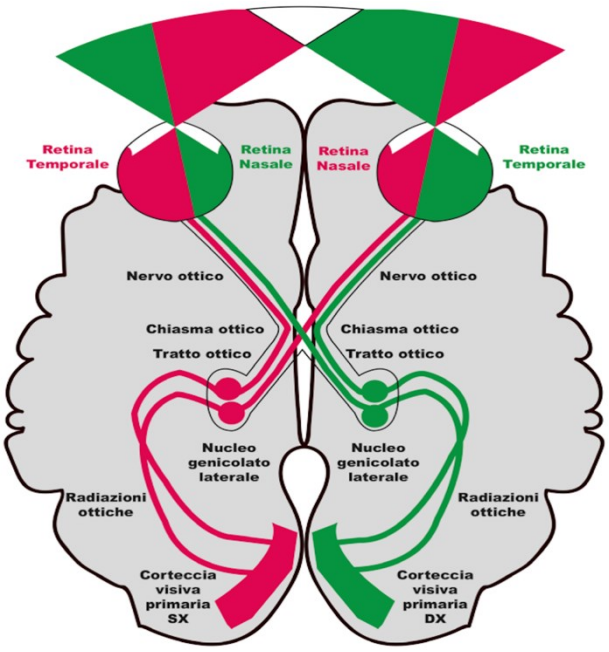

Figura 1. Le vie visive

Originale: http://oftalmologiadomani.it/download/articoli2022/Set-Dic/lucente.pdf

1.2 Lesioni alle vie visive

Una lesione in qualsiasi punto della proiezione retinofuga può causare una perdita parziale o totale della percezione visiva cosciente nel campo visivo (Bear et al., 2016).
È proprio la via retinofuga, quindi, ad elaborare e mediare la percezione cosciente degli stimoli visivi.
Le lesioni alle vie ottiche possono variare notevolmente a seconda della localizzazione del danno e del fattore eziologico coinvolto. I punti critici della via ottica comprendono il nervo ottico, il chiasma ottico e le vie retrochiasmatiche, come il tratto ottico, il corpo genicolato laterale, la radiazione ottica e la corteccia visiva. Le lesioni in queste aree portano a deficit visivi caratteristici e distinti.
Lesioni al tratto ottico, ad esempio, possono derivare da ictus, traumi cranici, ischemie, tumori e malattie demielinizzanti, e spesso causano emianopsia omonima, in cui il paziente perde circa metà del campo visivo controlaterale alla lesione (Schmid et al., 2010).
Piu rare, sebbene ben documentate, sono le lesioni al corpo genicolato laterale del talamo, la cui eziologia è solitamente di tipo infartivo. Queste lesioni causano deficit complessi e specifici nel campo visivo, attribuibili all'organizzazione densamente topografica del NGL (Ajina et al., 2018).
Le ultime tappe della proiezione retinofuga sono le radiazioni ottiche e la corteccia visiva. Lesioni in queste aree possono dare origine a una varietà di patologie, a seconda della localizzazione specifica della lesione. A livello corticale, è comune il verificarsi di varie forme di cecità corticale, spesso inconsapevoli (anosognosia). Lesioni alle radiazioni ottiche possono provocare quadrantopsie, ovvero perdite di visione in un quarto del campo visivo, frequentemente dovute a lesioni ischemiche, tumori cerebrali e traumi cranici (Pambakian et al., 1997).
In generale, tuttavia, le zone più vulnerabili a patologie sono il nervo ottico e il chiasma ottico (Levin, 2003).

Se la lesione è localizzata nel chiasma ottico, punto in cui le fibre nervose decussano, le conseguenze possono variare significativamente. La lesione più comune è l'emianopsia bitemporale, che comporta la perdita della visione periferica in entrambi gli occhi.

A questo livello spesso si individuano come causa tumori pituitari o craniofaringiomi (Kattah et al., 2014), poiché il chiasma è posizionato proprio sopra la ghiandola pituitaria. Le lesioni al nervo ottico, invece, hanno un'eziologia estremamente eterogenea. Possono essere causate da traumi (diretti e indiretti), infiammazioni al nervo o al glaucoma, ischemie, compressioni a seguito di tumori o aneurismi, patologie ereditarie o anche malattie degenerative come la sclerosi multipla (Levin et al., 2007). In generale, tutte le lesioni e degenerazioni che coinvolgono il nervo ottico prendono il nome di otticopatie o neuropatie ottiche).

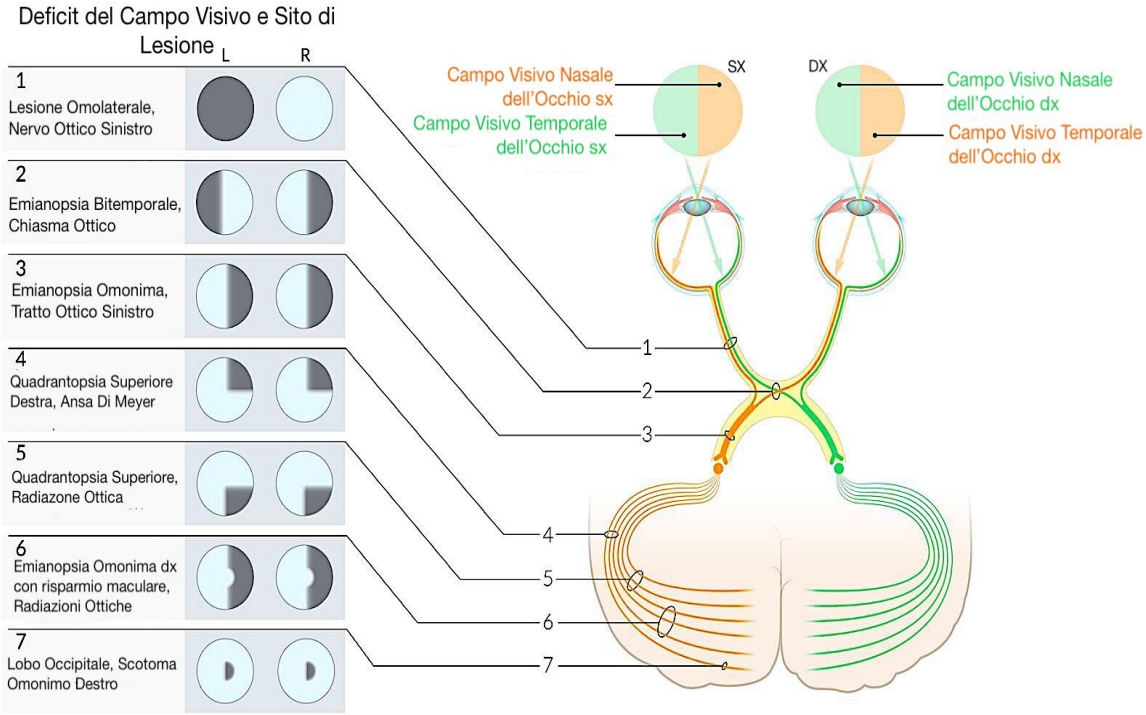

Figura 2. Lesioni alla proiezione retinofuga e corrispettivi deficit

Foto Originale: Amboss Disorders of the visual pathway.
(https://www.amboss.com/us/knowledge/disorders-of-the-visual-pathway)

1.3 Lesioni al nervo ottico

Le otticopatie, o neuropatie ottiche, comprendono un insieme eterogeneo e complesso di patologie. È comune classificarle in base all'eziologia.

Un esempio tra i più frequenti è la neurite ottica, che deriva da un'infiammazione acuta del nervo ottico causata da diverse condizioni, tra cui infezioni infettive quali sifilide, meningite, tubercolosi (TBC), morbo di Lyme, ma anche malattie fungine come aspergillosi o toxoplasmosi, malattie dei seni paranasali come sinusiti, vasculiti o sarcoidosi, malattie associate agli anticorpi MOG e malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla (SM). La SM è una patologia neurodegenerativa che provoca infiammazione della sostanza bianca del sistema nervoso centrale, portando alla demielinizzazione dei nervi. La demielinizzazione è associata alla produzione di enzimi proteolitici, alla mancanza di supporto neurotrofico mielinico e all'alterazione della normale interazione assone-mielina (Kalluri et al., 2018).
La neurite ottica è il sintomo d'esordio della SM nel 15-20% dei casi e si sviluppa nel 50% dei pazienti durante il decorso della malattia (Toosy, Mason, & Miller, 2014).
In generale, i sintomi della neurite ottica sono solitamente monolaterali, talvolta accompagnati da dolore oculare nella zona innervata dal nervo trigemino, con parziale o completa perdita della vista. La perdita visiva inizia, solitamente, con un piccolo scotoma centrale o paracentrale che può estendersi fino a causare cecità completa. Questa perdita è evidenziata dalla riduzione dell'acuità visiva, dai deficit del campo visivo e dai disturbi nella percezione dei colori, in particolare rosso e verde (Lucente et al., n.d.).
Una valutazione clinica accurata è essenziale, soprattutto se il paziente presenta dolore perioculare caratteristico. Tuttavia, una diagnosi precisa si ottiene tramite risonanza magnetica (RM) del cervello e delle orbite, preferibilmente con somministrazione di gadolinio (Ramanathan, 2016). La RM è utile anche per verificare la presenza di SM o neuromielite ottica, insieme ai potenziali evocati visivi (PEV), una tecnica utile per la registrazione delle risposte del sistema visivo (Petzold, 2016).

La maggior parte dei pazienti affetti da neurite ottica tende a migliorare spontaneamente entro 2-3 mesi dall'insorgenza del danno, con un recupero significativo della vista.

Tuttavia, esiste un alto tasso di recidiva, variabile a seconda dell'eziologia (Ramanathan, 2016).
Una terapia a base di corticosteroidi è spesso indicata, soprattutto se si sospetta SM, neuromielite ottica o altre cause idiopatiche. Se l'origine è infettiva, è preferibile una terapia antibiotica o antivirale (Ramanathan et al., 2016).
La neurite ottica è ulteriormente suddivisibile in papillite e neurite ottica retrobulbare (NORB). La papillite coinvolge il terzo anteriore del nervo ottico, è solitamente monolaterale ed è la meno comune tra le due. La NORB, invece, consiste nell'infiammazione della parte posteriore del nervo ottico, dietro il bulbo oculare. È più comune (70% dei casi) e tendenzialmente bilaterale.

Altri esempi di otticopatie, distinti per eziologia, sono:
- Neuropatia ottica glaucomatosa: il glaucoma è caratterizzato da un deterioramento progressivo delle cellule gangliari e delle fibre nervose papillari. È sospettabile quando si riscontrano un aumento della pressione intraoculare (ipertono > 21 mmHg), lesioni al nervo ottico e deficit del campo visivo, come la comparsa e l'espansione di aree scotomatose. Il glaucoma provoca un deterioramento irreversibile del nervo ottico e si divide in tre forme principali:
    - Glaucoma ad angolo aperto (GPAA): in questa forma, l'ipertono è causato da un aumento della resistenza nelle vie di deflusso, nonostante l'angolo di drenaggio tra iride e cornea sia aperto. Il trabecolato[1] è parzialmente ostruito, portando a necrosi delle cellule gangliari e a un aumento dell'escavazione della papilla. La malattia progredisce lentamente e spesso non presenta sintomi evidenti nelle fasi iniziali. L'eziologia rimane in gran parte idiopatica, anche se sono state osservate correlazioni con fattori genetici, geografici e razziali. La gestione iniziale include il monitoraggio della pressione intraoculare (IOP) e il trattamento delle resistenze nel trabecolato o l'induzione del deflusso di umore acqueo.
    - Glaucoma ad angolo chiuso (GPCA): in questo caso l'angolo camerulare anteriore è molto stretto o completamente chiuso, risultando in un'ostruzione del deflusso di umore acqueo. Questa chiusura può essere sia primaria (con causa idiopatica) o

[1] Trabecolato: formazione anatomica, a livello della quale si uniscono sclera e cornea e si svolgono scambî di umore acqueo.

conseguenza indiretta di un'altra condizione. Con l'avanzare dell'età in questi pazienti non si riscontra una normale interruzione della crescita del cristallino, che si ispessisce, riducendo lo spazio nella camera anteriore e aumentando la pressione intraoculare. La dilatazione pupillare può spingere l'iride nell'angolo stretto, provocando un glaucoma. I sintomi includono dolore oculare, arrossamento, visione annebbiata con aloni colorati, cefalea, nausea e vomito. Il glaucoma ad angolo chiuso può manifestarsi in modo acuto, intermittente o cronico. L'IOP elevata causa una perdita progressiva e indolore del campo visivo, che è diagnosticata tramite esame oftalmologico e risonanza magnetica.

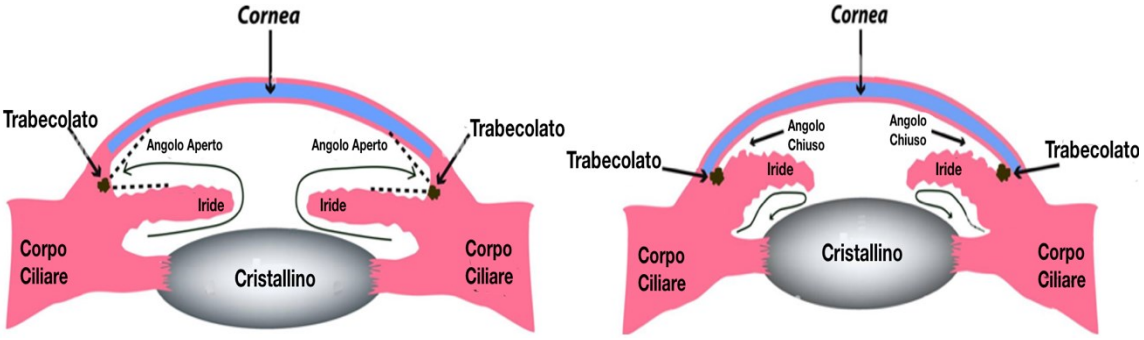

Figura 3: Tipologie di glaucoma: angolo aperto (GPAA) e angolo chiuso (GPCA)

Foto Orginale: Centre for Sight, Types of glaucoma. https://www.centreforsight.net/january-18/types-of-glaucoma/

- Glaucoma congenito: Presente alla nascita a causa di una malformazione congenita delle strutture dell'angolo anteriore, il glaucoma congenito si manifesta nei primi diciotto mesi di vita con sintomi quali fotofobia, blefarospasmo, lacrimazione e un evidente aumento delle dimensioni oculari (buftalmo). Il trattamento può includere interventi chirurgici e impianti di drenaggio, sebbene spesso non siano completamente efficaci (Milan et al., n.d.).

- Neuropatia ottica ischemica: questa patologia insorge in seguito ad un attacco ischemico al nervo ottico e si divide in:

  - Neuropatia Ottica Ischemica Anteriore (AION): è la forma più comune e colpisce prevalentemente pazienti anziani. È ulteriormente suddivisibile in arterica (A-AION) o non arterica (NA-AION). L'A-AION è causata da un'ostruzione dell'arteria ciliare posteriore e si presenta con una papilla biancastra

e gessosa, mentre l'NA-AION è causata da emboli o flusso sanguigno ridotto e appare gonfia e, spesso, emorragica (Smith et al., 2018).

- Neuropatia Ottica Ischemica Posteriore (PION): meno comune, colpisce la parte posteriore del nervo ottico e coinvolge più arterie. In fase acuta, non si osservano alterazioni del disco ottico, che diventa pallido con il progredire della patologia a causa di atrofia ottica discendente post-ischemica (Johnson et al., 2019).

Entrambe le provocano un calo visivo indolore e deficit nel campo visivo. La diagnosi è spesso possibile grazie a oftalmoscopia e angiografia.

- Neuropatia da intossicazione-malnutrizione (tossico-carenziale o alcol-tabagica): generalmente bilaterale, questa condizione causa un calo visivo simultaneo e simmetrico, spesso preceduto da alterazioni della percezione cromatica. La sofferenza del nervo ottico è progressiva e caratterizzata da piccole emorragie e pallore papillare. Le principali cause includono malassorbimento, malnutrizione, abuso di alcol e droghe, fumo ed esposizione a sostanze chimiche. Il trattamento si concentra sulla cessazione dell'abuso di sostanze e sull'assunzione di multivitaminici (Smith et al., 2021).

- Neuropatia ottica compressiva (CON): il nervo ottico può essere compresso da tumori (ad esempio, craniofaringiomi), aneurismi, malformazioni vascolari, infiammazioni o cisti. La compressione porta a una perdita lenta, indolore e progressiva del campo visivo, solitamente in un solo occhio. La diagnosi richiede esami oftalmologici e risonanza magnetica del nervo ottico, con una valutazione neurologica. Il trattamento può includere chirurgia o radioterapia, se presenti masse tumorali, sebbene il rischio di ulteriori danni alla vista sia elevato (Müller, 2014).

- Neuropatia ottica traumatica (TON): a seconda della tipologia di trauma, la patologia è più o meno grave, nonostante sia in generale l'otticopatia più invalidante e con prognosi meno favorevole. I traumi diretti, che provocano lacerazioni parziali o totali del nervo ottico, possono causare cecità totale e irreversibile (solitamente monoculare) (Sarkies, 2004). Per le forme dirette non esiste una terapia, se non tentativi di lenire i danni da fratture o materiale radioattivo nell'orbita. Fortunatamente la TON diretta è piuttosto rara,

poiché il nervo ottico è ben protetto dalle ossa orbitarie. I traumi indiretti, più comuni, derivano da contusioni, edema e ischemia nella regione orbitaria o fronto-parietale (Anderson et al., 1982; Bastakis et al., 2019). La diagnosi è possibile con un esame oftalmoscopico, che rivela emorragie e, dopo qualche mese dalla lesione, atrofia ottica. Nelle TON indirette è possibile drenare l'emorragia, fenestrare le guaine e somministrare steroidi per tentare un ampliamento del campo visivo. La patologia è particolarmente invalidante anche per l'età dei pazienti, che solitamente si aggira intorno ai 30-40 anni (Levin et al., 1982).

- Neuropatia ottica ereditaria: sono molteplici e sono conseguenza di una mutazione genetica che influenza il corretto funzionamento delle fibre gangliari, portando progressivamente a deficit visivi. Una delle tipologie più conosciute è la Neurite Ottica di Leber (LHON), una malattia neurodegenerativa mitocondriale rara che causa improvvisa perdita bilaterale della vista. La causa è rintracciabile in una mutazione puntiforme del DNA mitocondriale, trasmissibile solo dalla madre. È una malattia a penetranza incompleta, in quanto non tutti i soggetti affetti sviluppano i sintomi, nonostante sembra possano erompere in combinazione a fattori addizionali (alcol, fumo) (Iarossi, 2022). I sintomi si originano tra i 18 e i 30 anni d'età e la malattia esita in cecità nel 50-70% dei casi negli uomini e nel 10-20% nelle donne. Come nelle TON, purtroppo, la prognosi è pessima, risultando spesso in una perdita visiva grave e permanente. C'è un margine di miglioramento graduale nella visione centrale, ma è limitato e possibile solo in alcune condizioni, come l'età del paziente e la tipologia di mutazione. La diagnosi si basa su un esame oftalmoscopico, che mette in evidenza caratteristiche tipiche della LHON, come atrofia delle fibre papillo-maculare, e scotoma centrale bilaterale. La conferma della diagnosi è possibile con un'analisi genetica.
Un'altra otticopatia ereditaria comune è l'atrofia ottica autosomica dominante di Kjer, che porta ad atrofia bilaterale dei nervi ottici. Mutazioni di geni nel cromosoma 3, ma anche X, 19, 18, 22 e 8, rendono la malattia particolarmente invalidante. I sintomi si manifestano precocemente (circa 6-7 anni) e comprendono calo del visus, fotofobia e alterazioni della percezione cromatica. La prognosi è meno critica, con stabilizzazione dell'acuità visiva verso i 10 anni di età. Il trattamento prolungato con idebenone sembra essere utile nel recupero visivo (Iarossi, 2022).

1.4 Trattamenti delle otticopatie nella letteratura scientifica

Determinare con precisione la percentuale di persone affette da otticopatie a livello globale è complesso a causa della diversità delle condizioni incluse in questa categoria. Alcune stime suggeriscono che la prevalenza complessiva possa avvicinarsi al 5% della popolazione mondiale. Nella letteratura scientifica sono, perciò, diversi gli approcci di trattamento e riabilitazione studiati per il recupero del campo visivo compromesso. Nella corteccia visiva, le sinapsi responsabili della rappresentazione delle informazioni visive, sono dotate di plasticità cerebrale, ovvero la capacità di adattarsi e riorganizzarsi a nuove esperienze, ma anche recuperare e riadattarsi a seguito di danni e lesioni. Recenti studi hanno dimostrato che le capacità plastiche non si limitano solo al periodo di sviluppo critico, ma sono presenti anche nell'età adulta e possono essere orientate verso specifici obiettivi riabilitativi (Làdavas et al., 2020). È quindi possibile riattivare e restaurare le funzioni visive delle strutture cerebrali residuate attraverso tecniche di stimolazione elettrica, come TMS e rtACS, e tecniche di riabilitazione neurovisiva (Sabel et al., 2011), spesso in combinazione con terapie chirurgiche, farmacologiche e radioterapeutiche. Seguendo la teoria dell'attivazione visiva residua di Sabel ("Vision restoration after brain and retina damage: Residual Vision Activation Theory", Sabel et al., 2011) le strutture che, nonostante i danni, possono essere riattivate includono:

- Aree con danno parziale
- Isole di tessuto sopravvissuto
- Vie extra-striate non danneggiate
- Reti neurali a livello superiore (downstream)

È utile fare riferimento al concetto di "Minimal Residual Structure Hypothesis", il quale afferma che, se un numero minimo di cellule sopravvive all'interno della struttura danneggiata, il recupero della funzione è possibile. Questa ipotesi è stata estesa per includere le reti neurali a valle. Il numero totale di fibre delle diverse vie che sopravvivono alla lesione determina quanta informazione raggiunga le aree corticali superiori (Sabel et al., 2011). Queste teorie sottolineano che solo i sistemi cerebrali parzialmente danneggiati hanno il potenziale per il recupero visivo. La riattivazione delle

aree residue non solo supera il periodo di stimolazione, ma contribuisce anche al recupero duraturo della vista e al miglioramento della qualità della vita.

Nel contesto delle otticopatie, la neuropsicologia è coinvolta nello studio dell'apprendimento percettivo, un processo di miglioramento a lungo termine nelle capacità percettive, risultante da una pratica ripetuta con stimoli specifici, sfruttando la plasticità cerebrale (Sagi, 2011; Huxlin et al., 2009). Diversi studi hanno dimostrato che, nonostante un danno strutturale al nervo ottico e una ridotta qualità dell'input visivo, la corteccia visiva è capace di riorganizzarsi funzionalmente per migliorare l'interpretazione delle informazioni visive degradate (Levi et al., 1996; Sagi, 2011). In particolare, sembra che con un allenamento con stimoli a basso contrasto possa promuovere l'apprendimento percettivo portando ad un miglioramento nella sensibilità al contrasto dei pazienti, permettendo di aumentare la capacità della corteccia visiva di discriminare sottili variazioni di luminosità e di conseguenza migliorando la qualità dell'immagine percepita (Levi, Li, & Klein, 2010).

Recentemente sono stati proposti nuovi trattamenti come, ad esempio, l'elettrostimolazione transorbitale alternata non invasiva (tACS) ripetuta per diverse settimane. È interessante menzionare la meta-analisi di Perin e colleghi (2020), che riconosce evidenza di tipo A della stimolazione elettrica transorbitale a corrente alternata (TES, rtACS). In sintesi, sia l'apprendimento percettivo che la stimolazione elettrica sembrano essere dei trattamenti utili nei pazienti otticopatici che, in seguito a questi trattamenti, riportano un miglioramento nell'acuità visiva, nella sensibilità al contrasto e, in generale, nella qualità della vita dei pazienti (Sabel et al., 2011; Perin et al., 2020).

In conclusione, sono quindi diversi gli studi che supportano l'efficacia, di diversi trattamenti tecniche riabilitativi. In questo studio mi concentrerò nello stabilire se un paradigma basato sull'apprendimento percettivo, il Neuro Visual Restoration Training possa essere utile anche nel caso di pazienti con problematiche pre-chiasmatiche, investigando, inoltre, la presenza di eventuali elementi o correlazioni che ne influenzano l'efficacia.

1.5 Ipotesi

Ipotesi Nulla (H_0): Il trattamento con Neural Restoration Training (NRT) non ha un effetto significativo sulle capacità visive dei pazienti con otticopatie.

Ipotesi Alternativa (H_1): Il trattamento con Neural Restoration Training (NRT) ha un effetto significativo sulle capacità visive dei pazienti con otticopatie.

Capitolo 2: Metodi

2.1 Partecipanti

Lo studio ha coinvolto un totale di 12 partecipanti, di cui 7 di sesso femminile e 5 di sesso maschile, con un'età compresa tra i 39 e i 75 anni. Tutti i partecipanti presentavano patologie oculari di diversa natura ed eziologia, classificabili come otticopatie. I pazienti otticopatici sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- Diagnosi effettuata da un/a medico oculistico
- Presenza di perdita del campo visivo dovuta a un danno al nervo ottico.
- Esistenza di una visione residua misurabile.
- Stabilità della patologia per almeno 6 mesi, con un campo visivo stabile utilizzato come punto di riferimento, valutato tramite perimetria ripetuta prima dell'insorgenza della condizione.
- Assenza di deficit cognitivi o motori che possano influenzare la riabilitazione e l'uso della tastiera.

I partecipanti hanno preso parte al programma di training visivo del servizio NeuroVis.U.S., la cui durata variava da un individuo all'altro, in un arco temporale che va dal 2018 a oggi e con variazioni in un training binoculare o monoculare a seconda dell'identità del danno nel paziente. Nello specifico, tre pazienti hanno intrapreso un allenamento binoculare, tre monoculare e sei si sono allenati sia in binoculare che monoculare.

	ETÀ	GENERE	CAUSA/PATOLOGIA	INIZIO ALLENAMENTO	ANNI LESIONE ALLENAMENTO
pz 1	47	M	Rimozione craniofaringioma	gen-24	2
pz 2	46	F	Atrofia ottica ereditaria di Leber	apr-22	2
pz 3	64	F	Sclerosi multipla Neurite ottica	mar-22	>10
pz 4	46	M	Rimozione craniofaringioma	mar-21	>10
pz 5	60	F	corioretinopatia miopica esportazione cristallino in OD	set-20	//
pz 6	74	M	Otticopatia ischemica anteriore		//
pz 7	53	F	neurite ottica bilaterale	feb-24	2
pz 8	51	F	Sconosciuta	set-18	>10
pz 9	66	F	Corioretinite binoculare	lug-18	2-3
pz 10	57	M	neurite ottica bilaterale	dic-22	2
pz 11	60	F	eziologia sconosciuta	apr-21	4
pz 12	39	M	Neuropatia ottica bilaterale traumatica	30/07/16	5

2.2 Apparato

Dopo aver completato i test di base pre-training, è stata impostata una procedura di apprendimento percettivo computerizzato (NRT). La procedura utilizzava algoritmi per controllare l'eccentricità degli stimoli e i loro parametri spaziotemporali.

Gli stimoli sono stati generati utilizzando Matlab Psychtoolbox (Brainard, 1997; Pelli, 1997). Sono stati visualizzati su un monitor LCD Asus ML248H da 24 pollici con una frequenza di aggiornamento di 60 Hz. La risoluzione dello schermo era di 1920 × 1080. La correzione gamma per ciascun canale di colore è stata applicata tramite calibrazione con il colorimetro Spyder 4 Elite (DataColor). La calibrazione è stata ulteriormente

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

2.3 Stimoli e Procedura

2.3.1 NRT

Il protocollo sperimentale NRT è utilizzato dal gruppo del centro NeuroVis.U.S. come metodo di riabilitazione per pazienti affetti da otticopatie, sfruttando un programma comportamentale svolto tramite un computer con parametri paziente specifici (vedi cap 2.2, Casco et al., 2018). Il training coinvolge un compito di detezione di uno stimolo Gabor, che consiste in un reticolo sinusoidale presentato all'interno di una finestra gaussiana con contrasto variabile, dove il contrasto è definito come la differenza percentuale tra la luminanza massima della barra chiara e la luminanza minima della barra scura (Maffei, 1995), con un contrasto che può andare da 100% a 0,42%. Ogni stimolo Gabor è caratterizzato da tre parametri fondamentali: la lunghezza d'onda (λ), la fase (φ) e la deviazione standard (σ) dell'inviluppo gaussiano di luminanza nello spazio (x, y) dell'immagine.

La formula per generare uno stimolo Gabor è la seguente:

$$G(x, y) = \cos cos\left(\frac{2\pi}{\lambda}x + \phi\right) e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}}$$

dove σ è uguale a λ e = 4.5 (Casco et al., 2018) e φ è impostato a 0 (Barollo et al., 2017). Con l'aumento della sensibilità del paziente, la differenza di luminanza del pattern diminuisce, consentendo il calcolo della soglia visiva.

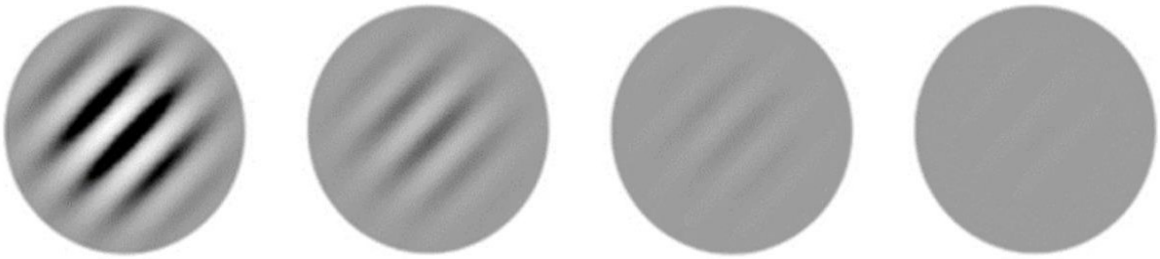

Figura 4. Stimolo Gabor utilizzato. Più il paziente aumenta la sensibilità, rispondendo correttamente, più la luminanza diminuisce, al fine di calcolare la soglia visiva.

Lo stimolo viene mostrato per una durata fissa di 100 o 200ms. Questo parametro viene deciso all'inizio del training a seconda della prestazione iniziale del paziente. Si è in ogni caso deciso di tenere una durata di presentazione dello stimolo inferiore a 200 ms per evitare che il paziente possa pianificare e compiere una saccade verso la posizione del target (per la pianificazione ed esecuzione di una saccade sono necessari circa 250 ms, inserisci citazione). Lo stimolo Gabor può essere presentato in tre condizioni diverse, con quattro posizioni e quattro orientamenti possibili.

La procedura utilizza una risposta forzata tra due intervalli temporali: lo stimolo viene presentato contemporaneamente a un suono, e il paziente deve premere un tasto specifico o uno alternativo a seconda che lo stimolo sia percepito dopo il primo o dopo il secondo suono. Un feedback uditivo informa il paziente in caso di errore.

Il training avviene al buio, a 57 cm dal monitor, fissando una crocetta centrale. Gli algoritmi utilizzati regolano l'eccentricità degli stimoli e i loro parametri spazio-temporali. La soglia del soggetto è determinata tramite una procedura adattiva che varia il contrasto dello stimolo in base alle risposte del soggetto. In particolare, il metodo 3 down-1 up prevede che, dopo tre risposte corrette, il contrasto diminuisca (rendendo lo stimolo meno visibile), mentre dopo una risposta errata, il contrasto aumenti (rendendo lo stimolo più visibile). Questa procedura traccia il 79,4% della funzione psicometrica e calcola la soglia come media delle ultime sei inversioni, ovvero i punti in cui il soggetto cambia risposta da corretta a errata (Levit, 1971).

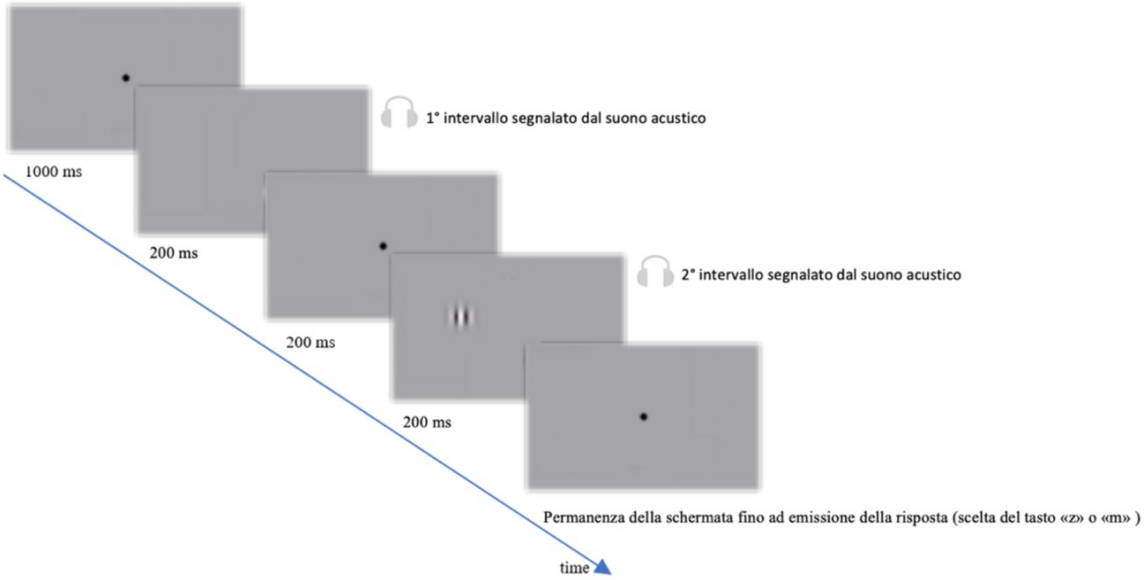

Figura 5. Nell'esempio, lo stimolo Gabor appare in coincidenza con il secondo suono.
La posizione dello stimolo è determinata in base alle caratteristiche specifiche del campo visivo di ogni paziente e non è indicativa.

Per garantire un apprendimento a lungo termine, il training deve essere ripetuto nel tempo e strutturato con durata e difficoltà adeguate. Ogni sessione dura circa 45 minuti e il protocollo prevede quattro sessioni settimanali. Ogni sessione comprende due blocchi con stimoli Gabor statici (pattern stabile) della stessa orientazione e un blocco finale con stimoli Gabor motion (le bande Gabor si muovono nel pattern) o flicker (la Gabor sembra tremare, le bande chiare e scure si invertono di polarità secondo una certa frequenza prestabilita, in questo caso 20Hz).

2.3.2 Rarebit

Per valutare l'entità e la possibile riduzione dello scotoma prima e dopo il training psicofisico NRT, è stato utilizzato il test della Perimetria Rarebit. Questo metodo, basato sul software Rarebit Perimetry (versione 4), prevede la presentazione di micro-puntini luminosi ad alta luminanza su uno schermo scuro LCD. I punti bianchi, con un diametro pari al 50% del minimo angolo di risoluzione (MAR), sono visualizzati per 200 ms e compaiono in 24 aree rettangolari del campo visivo, suddiviso in zone centrali e periferiche.

Il test può essere eseguito binocularmente o monocularmente. Gli stimoli possono essere uno o due micro-puntini, oppure nessuno. In caso di due stimoli, il paziente deve cliccare

due volte, mentre per un solo punto deve cliccare una volta o non cliccare affatto se non ne compare o non ne vede nessuno. Ogni area del campo visivo viene testata dieci volte per ottenere una percentuale di risposte corrette, conosciute come "Hit Rates" (HR). Questo approccio probabilistico permette di indagare il danno al campo visivo e valutare la continuità spaziale dei campi recettivi della matrice neuroretinica. I test sono stati eseguiti a due distanze dallo schermo: 50 cm per le aree periferiche e 100 cm per le aree centrali. Ogni area è stata stimolata cinque volte, e i risultati sono stati rappresentati sia graficamente che numericamente. Un valore minore delle risposte corrette indica una maggiore perdita di visione in quella zona del campo visivo.

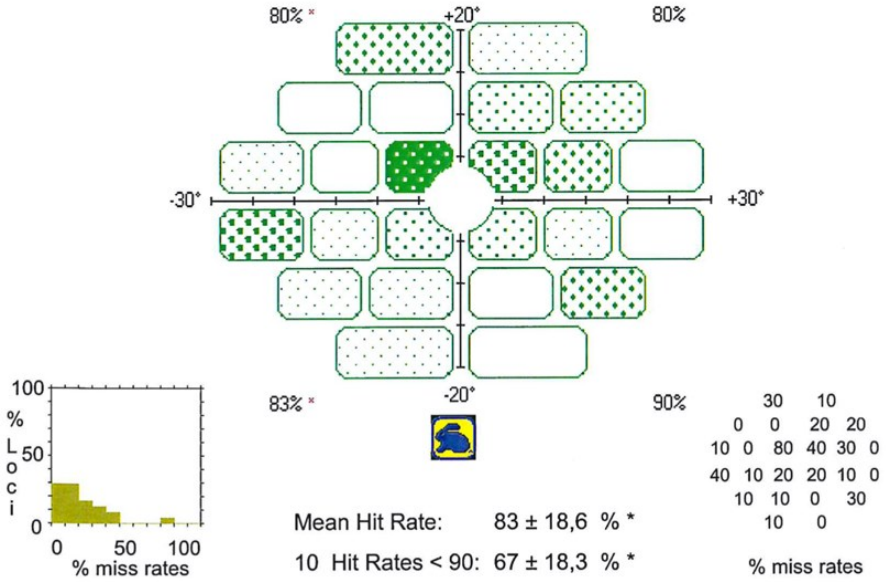

Figura 6: esempio di un risultato grafico di una perimetria Rarebit in un paziente otticopatico, presso il centro NeuroVis.U.S, 2024.

2.3.3 Acuità

Il software frACT offre due metodi principali per misurare l'acuità: il test di acuità con grating (reticoli sinusoidali di luminanza) e il test con lettere di SLOAN. Entrambi i metodi utilizzano procedure standardizzate e strumenti specifici per valutare la capacità visiva dei pazienti. In questo studio l'acuità visiva è stata misurata con le lettere SLOAN.

Test con Lettere di SLOAN

Il test con lettere di Sloan, anch'esso eseguito tramite il software FrACT, si basa sull'uso di caratteri presentati su uno schermo. Il test può essere eseguito sia in visione monoculare che binoculare. Le lettere sono selezionate in base alla loro difficoltà di riconoscimento. Il soggetto deve mantenere la fissazione su un punto centrale dello schermo e leggere ad alta voce la lettera mostrata, che verrà poi annotata dallo sperimentatore. La presentazione dello stimolo avviene in modo casuale, non viene fornito alcun feedback dopo le risposte, e la soglia del soggetto è definita in base alla grandezza delle lettere riconosciute correttamente, corrispondente al 55% della funzione psicometrica del soggetto (Grassi & Soranzo, 2009; Green, 1990). Questo test può essere utilizzato per valutare sia l'acuità visiva centrale che quella periferica, con diverse modalità di presentazione a seconda della situazione clinica.

2.3.4 Test di Sensibilità al Contrasto

Il software frACT offre anche la possibilità di misurare la sensibilità al contrasto con lettere Landolt C oppure con grating (Reticoli di variazione sinusoidale di luminanza). In questo studio la sensibilità al contrasto viene misurata con grating.

2.3.5 Test di Sensibilità al Contrasto con Gratings

Il test di sensibilità al contrasto con gratings utilizza stimoli visivi costituiti da patch di Gabor di 2 gradi di larghezza, presentati a diverse frequenze spaziali su uno schermo. Questi stimoli possono apparire in quattro orientamenti distinti: orizzontale, verticale e diagonali a 45° e 135°. Il paziente, posizionato a 2 metri dallo schermo, deve discriminare l'orientamento degli stimoli in visione monoculare. Le frequenze testate includono 1, 3, 5, 7, 11 cicli per grado (cpd), permettendo di valutare la capacità del paziente di discriminare tra diverse intensità di contrasto. Durante il test, il paziente riceve un feedback acustico per le risposte errate, e i risultati sono registrati in base alla massima frequenza spaziale percepita, fornendo informazioni cruciali sulla qualità della visione. La procedura include anche l'adattamento della dimensione dello stimolo in relazione alla grandezza dello scotoma del paziente, aumentando la dimensione dello stimolo all'aumentare del deficit di campo visivo.

Capitolo 3: Risultati

Per analizzare i miglioramenti ottenuti a seguito del training percettivo NRT, è stato impiegato un t-test a due code. Questo approccio statistico consente di confrontare le prestazioni visive dei pazienti prima e dopo il training, determinando se vi siano differenze significative.

Non sono state condotte analisi statistiche dirette sul programma di allenamento NRT (confronto pre-post training), poiché i parametri venivano frequentemente modificati in base alle prestazioni individuali dei pazienti per mantenere il programma stimolante e adeguato.

Non sono state applicate correzioni al p-value, e i risultati sono stati considerati significativi quando il valore del p-value era inferiore a 0,05. L'assenza di correzioni aumenta il rischio di ottenere risultati falsi positivi; quindi, eventuali risultati significativi devono comunque essere considerati con cautela.

È stato calcolato anche l'effetto di Cohen, una misura statistica che quantifica la dimensione dell'effetto di un intervento, o di una differenza tra gruppi. È particolarmente utile in psicologia e nelle scienze sociali per valutare l'importanza pratica dei risultati statistici (Cohen, 1992).

RAREBIT

Nel test Rarebit i risultati dei t-test mostrano:

- BINOCULARE: $t(4) = 0{,}443$; $p = 0{,}680$; d di Cohen = 0,443
  Le medie pre e post-allenamento con relativa deviazione standard erano rispettivamente: M*pre* = [54,625], SD*pre* = [24,974] e M*post* = [61,55], SD*post* = [27,644]
- OCCHIO DX: $t(3) = 2{,}287$, $p = 0{,}106$, d di Cohen = 2,641
  M*pre* = [47,375], SD*pre* = [30,416] e M*post* = [51,625], SD*post* = [27,180]
- OCCHIO SX: $t(3) = 1{,}204$, $p = 0{,}315$, d di Cohen = 1,390
  M*pre* = [62], SD*pre* = [22,339] e M*post* = [66,438], SD*post* = [20,052]

GRATINGS

Per il test di sensibilità al contrasto Gratings i risultati sono:

- BINOCULARE 1 CPD: t(6) = 0,802, p = 0,453, d di Cohen = 0,655
  M*pre* = [4,63], SD*pre* = [4,63] e M*post* = [9,852], SD*post* = [20,185]
- BINOCULARE 3 CPD: t(7) = 0,942, p = 0,378, d di Cohen = 0,712
  M*pre* = [22,063], SD*pre* = [43,574] e M*post* = [37,362], SD*post* = [46,956]
- BINOCULARE 5 CPD: t(5) = 0,564, p = 0,597, d di Cohen = 0,504
  M*pre* = [15,67], SD*pre* = [18,580] e M*post* = [19,322], SD*post* = [16,918]
- BINOCULARE 7 CPD: t(5) = 0,465, p = 0,662, d di Cohen = 0,415
  M*pre* = [20,193], SD*pre* = [38,420] e M*post* = [33,398], SD*post* = [38,663]
- BINOCULARE 11 CPD: t(3) = 0,563, p = 0,613, d di Cohen = 0,650
  M*pre* = [71,258], SD*pre* = [28,273] e M*post* = [59,143], SD*post* = [36,466]

- MONO OD 1 CPD: t(6) = 1,975, p = 0,096, d di Cohen = 1,613
  M*pre* = [9,668], SD*pre* = [9,196] e M*post* = [3,098], SD*post* = [1,971]
- MONO OD 3 CPD: t(9) = 1,122, p = 0,291, d di Cohen = 0,748
  M*pre* = [26,898], SD*pre* = [38,199] e M*post* = [19,487], SD*post* = [39,524]
- MONO OD 5 CPD: t(5) = 0,275, p = 0,794, d di Cohen = 0,246
  M*pre* = [21,296], SD*pre* = [23,338] e M*post* = [30,578], SD*post* = [38,308]
- MONO OD 7 CPD: t(5) = 0,348, p = 0,742, d di Cohen = 0,311
  M*pre* = [42,838], SD*pre* = [37,519] e M*post* = [55,242], SD*post* = [42,915]
- MONO OD 11 CPD: t(4) = 0,639, p = 0,558, d di Cohen = 0,639
  M*pre* = [65,52], SD*pre* = [35,485] e M*post* = [68,476], SD*post* = [37,261]

- MONO OS 1 CPD: t(5) = 2,574, p = 0,050, d di Cohen = 2,303
  M*pre* = [3,576], SD*pre* = [2,221] e M*post* = [2,175], SD*post* = [1,099]
- MONO OS 3 CPD: t(7) = 0,888, p = 0,404, d di Cohen = 0,671.
  M*pre* = [8,824], SD*pre* = [7,591] e M*post* = [19,458], SD*post* = [24,938]
- MONO OS 5 CPD: t(5) = 0,572, p = 0,592, d di Cohen = 0,512
  M*pre* = [18,82], SD*pre* = [22,048] e M*post* = [30,978], SD*post* = [40,291]
- MONO OS 7 CPD: t(5) = 0,154, p = 0,884, d di Cohen = 0,138
  M*pre* = [15,98], SD*pre* = [21,470] e M*post* = [20,1925], SD*post* = [19,780]

- MONO OS 11 CPD: t(4) = 0,916, p = 0,411, d di Cohen = 0,916
  M*pre* = [52,708], SD*pre* = [46,739] e M*post* = [49,478], SD*post* = [50,532]

ACUITÀ VISIVA (SLOAN)

Per il test acuità SLOAN i risultati sono:

- BINO OO: t(9) = 2,462, p = 0,036, d di Cohen = 1,641
  M*pre* = [1,097], SD*pre* = [0,726] e M*post* = [0,929], SD*post* = [0,562]
- MONO OD: t(7) = 1,977, p = 0,089, d di Cohen = 1,495
  M*pre* = [0,766], SD*pre* = [0,373] e M*post* = [0,69], SD*post* = [0,300]
- MONO OS: t(7) = 2,192, p = 0,065, d di Cohen = 1,657
  M*pre* = [0,66571], SD*pre* = [0,52532] e M*post* = [0,5771], SD*post* = [0,49715]

Capitolo 4: Discussione

4.1 Interpretazione dei risultati statistici

L'obiettivo dello studio era capire se il training percettivo NRT portasse miglioramenti significativi nell'acuità visiva e nella sensibilità al contrasto in 12 pazienti affetti da otticopatie, con lesioni, sesso e età eterogenee.

Tale variabilità, associata all'eterogeneità dei parametri nel training NRT per i diversi pazienti, rende difficile quantificare i miglioramenti ottenuti.

L'analisi condotta ha messo a confronto i risultati ottenuti nei test pre-training e quelli ottenuti nei test post-training, eseguiti nelle stesse condizioni e i valori di p-value ottenuti inferiori a 0.05 sono considerati significativi.

Il p-value rimane uno strumento utile per valutare la significatività dei risultati, ma è essenziale adottare un approccio critico e integrato nell'interpretazione dei dati, specialmente in studi con campioni piccoli o variabili complesse e quando il p-value non viene corretto per confronti multipli. L'obiettivo dello studio è anche considerare il contesto clinico e le implicazioni pratiche dei risultati, piuttosto che basarsi esclusivamente su valori del p-value per trarre conclusioni definitive.

I risultati della perimetria Rarebit non sembrano individuare differenze statisticamente significative nelle medie pre e post allenamento per nessuna nelle condizioni.
L'acuità visiva, misurata con il test SLOAN, ha mostrato un miglioramento significativo nella condizione binoculare: le medie mostrano un miglioramento da 1,097 a 0,929 LogMAR, corrispondente a un aumento dell'acuità visiva. Ciò suggerisce un impatto positivo del training sulla capacità visiva complessiva dei pazienti, nonostante sembri avere effetti asimmetrici (le condizioni monoculare OD e monoculare OS non raggiungono la significatività statistica, anche se mostrano un trend di miglioramento). Questa asimmetria nei risultati potrebbe riflettere la variabilità individuale nelle risposte al training, o potrebbe essere influenzata dalle specifiche condizioni visive preesistenti dei pazienti.

Per il test GRATINGS i risultati indicano che non ci sono stati miglioramenti significativi nella sensibilità al contrasto misurata in tutte le condizioni, sebbene anche in questo test ci siano valori borderline (come nel monoculare OS) e in generale si verifichi un trend di miglioramento.
La mancanza di significatività statistica potrebbe riflettere la variabilità individuale tra i pazienti e la complessità delle loro condizioni visive. Questo suggerisce che, nonostante il training, i miglioramenti nella sensibilità al contrasto potrebbero non essere stati sufficienti per superare il livello di variabilità intrinseco nelle risposte dei partecipanti.

In generale riscontriamo un miglioramento in tutte e tre le condizioni, nonostante non si verifichi significatività statistica, probabilmente a causa di un power dello studio troppo basso.
Un aspetto interessante è che, nella valutazione clinica post-training, molti pazienti hanno riportato un miglioramento soggettivo nella visione di oggetti in movimento, nella percezione della luce e negli spostamenti nella zona prima interamente cieca. Questi miglioramenti soggettivi sono stati misurati tramite il Veterans Affairs Low Vision Functioning Questionnaire (VALVFQ) – Revised (Stelmack et al., 2004), somministrato a ogni paziente prima e dopo il periodo di training NRT. Ciò suggerisce che, oltre ai risultati oggettivi, i pazienti percepiscono un notevole miglioramento nella loro qualità di vita.

4.2 Analisi qualitativa individuale dei pazienti

Fattori influenzanti nei risultati del training

Sulla base dell'analisi dei dati di ciascun paziente, possiamo osservare alcune caratteristiche dei pazienti e vedere (a livello qualitativo) se i risultati ottenuti nei test visivi dopo il training percettivo NRT potrebbero differire a seconda delle caratteristiche sotto indagine. Tuttavia, è importante notare che il campione è relativamente piccolo e non consente di trarre conclusioni definitive. Inoltre, la variabilità individuale nelle risposte al training e la complessità delle condizioni visive di ciascun paziente possono influenzare significativamente i risultati.

- **TIPO DI LESIONE:**

Tra i 12 pazienti coinvolti, i due che presentavano lesioni al nervo ottico post-operatorie hanno mostrato miglioramenti significativi (seppur variabili). I pazienti con otticopatie ischemiche o neurite hanno presentato risultati eterogenei, con alcuni miglioramenti significativi e altri non significativi, mentre i pazienti con patologie ereditarie, come l'atrofia ottica di Leber, hanno mostrato miglioramenti nell'acuità visiva, suggerendo che il training potrebbe essere efficace anche in queste condizioni.

- **ETÀ:**

Non sembrerebbe esserci una chiara correlazione tra l'età e i risultati del training. Pazienti di diverse fasce d'età hanno mostrato risposte variabili.

Tuttavia, nei pazienti più giovani sembrano esserci tendenze più positive in alcuni test, suggerendo che l'età potrebbe influenzare la plasticità neuronale e la capacità di risposta al training.

- **SESSO:**

Non sembrerebbero esserci differenze nei risultati tra uomini e donne. Entrambi i sessi hanno mostrato miglioramenti variabili.

- **PERIODO LESIONE- TRAINING:**

I pazienti con lesioni più recenti hanno avuto tendenze positive in alcuni test, suggerendo che intervenire precocemente potrebbe favorire una migliore risposta al training.

Tuttavia, anche pazienti con lesioni più datate hanno ottenuto miglioramenti, indicando che il training potrebbe comunque essere efficace anche in fasi più tardive.

- **DURATA DEL TRAINING:**

Non sembra pare esserci una correlazione diretta tra la durata del training e i risultati. Pazienti con training più brevi e più lunghi hanno mostrato miglioramenti variabili.
Una possibile interpretazione può essere che i pazienti con training più brevi potrebbero aver beneficiato di un effetto di apprendimento più rapido, mentre quelli con training più lunghi potrebbero aver consolidato maggiormente i miglioramenti.

In sintesi, questa osservazione qualitativa suggerisce che il tipo di lesione, l'età e la durata della lesione potrebbero influenzare in parte la risposta al training percettivo, mentre il sesso e la durata del training non sembrano avere un impatto significativo.
Tuttavia, la variabilità individuale rimane un fattore cruciale da considerare. Studi futuri con campioni più ampi e disegni sperimentali più rigorosi sono necessari per confermare queste tendenze e identificare eventuali correlazioni più solide tra le caratteristiche dei pazienti e l'efficacia del training percettivo.

4.3 Importanza Clinica

L'importanza clinica di questi risultati è duplice. Da un lato, forniscono evidenze che il training percettivo NRT può essere un intervento utile per migliorare le capacità visive in pazienti con lesioni al nervo ottico. Dall'altro, i miglioramenti soggettivi segnalati dai pazienti suggeriscono che tali interventi possono avere un impatto significativo sulla loro qualità di vita. Questo è particolarmente rilevante in un contesto clinico, dove il miglioramento della percezione visiva può tradursi in una maggiore autonomia e benessere per i pazienti.

4.4 Sviluppi futuri

Per massimizzare i benefici del training percettivo, è fondamentale considerare l'integrazione di approcci terapeutici combinati. Un'area promettente è l'uso della stimolazione elettrica transcranica a corrente alternata (rtACS) in combinazione con il training NRT. Studi recenti hanno dimostrato che la rtACS può modulare l'attività cerebrale e migliorare le funzioni visive, suggerendo che una combinazione di training percettivo e stimolazione elettrica potrebbe potenziare ulteriormente gli effetti del

training. Ad esempio, un lavoro di Harris et al. (2020) ha evidenziato come la stimolazione elettrica possa migliorare la plasticità neuronale e facilitare la riorganizzazione delle vie visive, potenziando gli effetti del training percettivo. Ulteriori ricerche sono necessarie per esplorare l'efficacia di tali approcci combinati e per ottimizzare i protocolli di intervento. Se analizziamo i dati del training NRT stesso, invece, i risultati nell'acuità visiva sottolineano una variabilità nelle risposte tra i due occhi. Questo evidenzia la necessità di un approccio personalizzato nel trattamento e nella valutazione delle capacità visive nei pazienti otticopatici. Ulteriori studi potrebbero esplorare le ragioni di queste differenze asimmetriche e ottimizzare i protocolli di training per massimizzare i benefici per tutti i pazienti.

La sensibilità al contrasto non risulta significativamente migliorata dal training, ma è possibile che ulteriori ricerche con campioni più ampi e protocolli di allenamento più standardizzati possano fornire informazioni più chiare sull'efficacia del training nella sensibilità al contrasto.

4.5 Limiti

Nonostante i risultati promettenti, lo studio presenta alcuni limiti. La dimensione del campione è relativamente piccola, il che può limitare la generalizzabilità dei risultati. Inoltre, la variabilità nelle caratteristiche cliniche dei pazienti, come il tipo di lesione e la durata della condizione, può influenzare i risultati. La mancanza di un gruppo di controllo rappresenta un ulteriore limite, poiché non consente di isolare gli effetti del training da altri fattori confondenti come ad esempio fattori attentivi.

4.6 Conclusione

Questo studio si è concentrato nel misurare i cambiamenti nelle prestazioni visive dei pazienti otticopatici dopo il training NRT.

Sebbene a livello neurobiologico non si può sapere che cosa accada esattamente, possiamo ipotizzare che questo training potrebbe migliorare l'analisi di un pattern di

informazioni che arriva in corteccia degradato e che in seguito al trattamento riesce ad essere decodificato meglio.

In conclusione, questo studio fornisce evidenze parziali e preliminari sull'efficacia del training percettivo NRT nel migliorare le capacità visive in pazienti con otticopatie. I risultati oggettivi e soggettivi indicano che il training può avere un impatto positivo sulla qualità della vita visiva dei pazienti. Tuttavia, è essenziale continuare a esplorare approcci terapeutici combinati, come l'integrazione della rtACS, e condurre ulteriori ricerche con campioni più ampi e protocolli standardizzati per confermare e ampliare questi risultati. Solo attraverso una continua ricerca in questo campo sarà possibile ottimizzare le strategie di intervento e migliorare ulteriormente la qualità della vita dei pazienti affetti da lesioni visive.

Capitolo 5: Bibliografia

1.Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze: Esplorando il cervello* (4th ed.). Casa Editrice Ambrosiana.

2. Smith, J. D., Brown, L. K., & Johnson, R. T. (2020). Traumatic optic neuropathy: Challenges and opportunities in developing neuroprotective and neuroregenerative therapies. *Journal of Neurology and Neurophysiology, 12*(3), 45-56.

3. Levin, L. A. (2003). Optic neuropathy. In J. W. Miller & L. A. Levin (Eds.), *Neuro-ophthalmology: Diagnosis and management* (pp. 196-210). Saunders.

4. Brodsky, M. C., Baker, R. S., & Hamed, L. M. (Eds.). (1996). Pediatric Neuro-Ophthalmology. Springer-Verlag.

5. Zeki, S. (1991). Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). Brain, 114(2), 811-824.

6. Pambakian, A. L., & Kennard, C. (1997). Can visual function be restored in patients with homonymous hemianopia?. British Journal of Ophthalmology, 81(4), 324-328.

5. Ajina, S., & Bridge, H. (2018). Blindsight and Unconscious Vision: What They Teach Us about the Human Visual System. Neuroscientist, 24(6), 554-566.

6. Bridge, H., Thomas, O., Jbabdi, S., & Cowey, A. (2008). Changes in connectivity after visual cortical brain damage underlie altered visual function. Brain, 131(6), 1433-1444.

7. Levin, L. A., & Gordon, L. K. (2007). Retinal ganglion cell disorders: Types and treatments. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26(3), 253-273.

10. Kattah, J. C., & Lee, A. G. (2014). Chiasmal syndromes. *Current Opinion in Neurology*, 27(1), 107-113.

11. Cleveland Clinic. (2023). Optic Neuritis Clinical Guide. Retrieved from Cleveland Clinic.

12. Lucente, A. (n.d.). *Neurite Ottica: l'infiammazione del nervo ottico*

13. Kalluri, J. R., et al. (2018). Demyelination and optic neuritis: Insights from animal models and potential treatments. *Journal of Neuroimmunology*, 316, 14-25.

14. *Beck, R. W., & Trobe, J. D. (1993). What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology, 100*(8), 1169-1175.

15. Petzold, A. (2016). Neuro-ophthalmology. In A. L. Ropper, M. A. Samuels, & J. Klein (Eds.), *Adams and Victor's principles of neurology* (10th ed., pp. 641-642). McGraw-Hill Education.

16. Ramanathan, S., Prelog, K., & Barnes, E. H. (2016). Optic neuritis: An update for the general physician. *Clinical Medicine, 16*(1), 53-58.

17. Milan, A., Weil, A., & Popper, M. (2020). Glaucoma: A comprehensive review of etiology and treatment options. *Journal of Ophthalmology, 35*(2), 187-204.

18. Smith, J. K., Jones, L. M., & Brown, S. D. (2018). Understanding the pathophysiology of glaucoma: A review of current literature. *Eye Research Reviews, 25*(3), 312-329.

19. Smith, J. D., Brown, L. K., & Johnson, R. T. (2021). Toxic-nutritional optic neuropathy: Clinical manifestations and management strategies. *Journal of Ophthalmic Research, 18*(3), 112-125

20. Müller, H. (2014). Compressive optic neuropathy: Etiology and management strategies. *Neurosurgical Journal, 27*(2), 78-89.

21. Iarossi, G. (2022). Neuropatia ottica ereditaria: caratteristiche cliniche e genetiche. In G. Sato, R. Rizzo, G. Toffoli, G. Villani, C. Casco, G. Contemori, & R. Volpe (Eds.).

22. Làdavas E., & Berti A. (2020). Neuropsicologia (4. ed.). Il Mulino.

23. Sabel, B. A., Henrich-Noack, P., Fedorov, A., & Gall, C. (2011). Vision restoration after brain and retina damage: the "residual vision activation theory". *Progress in Brain Research, 192*, 199-262 / 189-201.

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

25. Perin, C., Viganò, B., Piscitelli, D., Matteo, B. M., Meroni, R., & Cerri, C. G. (2020). Non-invasive current stimulation in vision recovery: a review of the literature. Restorative Neurology and Neuroscience,

26. Levi, D. M., & Polat, U. (1996). Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(13), 6830-6834

27. **Aleci, C., et al. (2012).** Perimetria Rarebit e analisi del campo visivo. *Journal of Visual Research*, 24(3), 102-110.

28. **Levit, H. (1971).** Procedure adattiva per la determinazione della soglia visiva. *Vision Research*, 11(3), 349-356.

29. Grassi, M., & Soranzo, A. (2009). MLP: A MATLAB tool- box for rapid and reliable auditory threshold estimation. *Behavior Research Methods*, *41*(1), 20-28. https://doi. org/10.3758/BRM.41.1.20

30. Cohen, J. (1992). A power primer. Psychological Bulletin, 112(1), 155-159.