

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”  
Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

## Tesi di Laurea

### LA NEUROPATIA OTTICA: EZIOLOGIA, CONSEGUENZE VISIVE E TRATTAMENTI SPERIMENTALI

**Relatore:** Prof. Battaglini Luca

**Laureanda:** Paparella Chiara

**Matricola:** 1194618

*Anno Accademico 2023/2024*

*Giungere a questo traguardo è stato per me un percorso tortuoso,  
ricco di emozioni e di crescita!*

*Per questo motivo, ci tengo molto a dedicare tutto questo  
alle persone più speciali che lo hanno reso possibile:*

*Alla mia famiglia,  
Ai miei dolci fratelli per tutto il supporto,  
Al mio titolare Marco per la fiducia e gli insegnamenti,  
A Catia per il sostegno e la vicinanza,  
Ai miei veri amici,*

*Grazie di cuore!*

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>4</b>
<b>2. LA VISIONE E LE VIE OTTICHE</b>	<b>5</b>
<b>3. IL NERVO OTTICO</b>	<b>9</b>
<b>4. LE NEUROPATIE OTTICHE</b>	<b>10</b>
4.1 Neuropatia ottica infiammatoria o neurite ottica	10
4.1.1 Segni e sintomi	11
4.2 Neuropatia Ottica Ischemica	12
4.2.1 Segni e sintomi	13
4.3 Neuropatia Ottica Compressiva	14
4.3.1 Segni e sintomi	15
4.4 Neuropatia Ottica Traumatica	15
4.4.1 Segni e sintomi	16
4.5 Neuropatie ottiche ereditarie	17
4.5.1 Neuropatia ottica ereditaria di Leber	17
4.5.2 Segni e sintomi	17
4.6 Neuropatia ottica tossico-carenziale	18
4.6.1 Segni e sintomi	19
<b>5. LE CONSEGUENZE VISIVE DELLA NEUROPATIA OTTICA E LA LORO VALUTAZIONE</b>	<b>20</b>
5.1 Acuità visiva	21
5.2 Campo visivo	22
5.3 Potenziali evocati visivi	25
<b>6. LE TERAPIE PER LA NEUROPATIA OTTICA</b>	<b>27</b>
6.1 Plasticità cerebrale e terapie sperimentali	28
6.1.1 Apprendimento percettivo	29
6.1.2 Stimolazione elettrica	30
<b>7. LETTERATURA SCIENTIFICA: ES E PL e LA NEUROPATIA OTTICA</b>	<b>31</b>
7.1 Stimolazione Elettrica	31
7.1.1 Sviluppi futuri	34
7.2 Apprendimento Percettivo	35
7.2.1 Sviluppi futuri	36
<b>8. CONCLUSIONI</b>	<b>37</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>38</b>

# 1. INTRODUZIONE

Tra i cinque sensi dell'essere umano, la vista rappresenta quello sui cui facciamo più affidamento per interagire con l'ambiente circostante (Pike et al. 2012).

La sua compromissione infatti influisce significativamente sulla qualità della vita e sulla modalità di interazione con il mondo esterno.<sup>1</sup>

Alcune patologie comportano conseguenze visive particolarmente gravi e difficilmente recuperabili: tra di esse rientrano le varie tipologie di neuropatia ottica.<sup>1,2</sup>

Durante il periodo in cui ho svolto il mio tirocinio curriculare universitario e tramite alcuni conoscenti, sono venuta a contatto con alcuni casi affetti da questa patologia e sono rimasta colpita dagli effetti improvvisi e inaspettati che ha generato. In concomitanza a questo, durante i miei studi universitari sono venuta a conoscenza dell'esistenza di trattamenti sperimentali promettenti per il recupero visivo di questi pazienti. Questo mi ha spinto all'approfondimento di questa patologia, ai suoi innovativi trattamenti sperimentali e alle sue conseguenze ottiche, considerando soprattutto quelle con cui entrerò in contatto in ambito lavorativo.

Pertanto il tema di questo elaborato è rappresentato dalla trattazione delle principali forme di neuropatia ottica in tutti i loro aspetti: la causa, le conseguenze visive, la diagnosi, la prognosi e le sue terapie.

Queste ultime nella parte conclusiva vengono suddivise in due tipologie: tradizionali e sperimentali. Le prime sono costituite dai farmaci solitamente prescritti nei vari casi e dalle eventuali procedure chirurgiche necessarie. Le seconde invece comprendono dei trattamenti ancora in fase di studio, di tipo non invasivo, il cui scopo è il miglioramento delle abilità visive deteriorate a seguito dell'otticopatia.

Infatti la gran parte delle neuropatie ottiche descritte comporta dei danni visivi di grossa entità. Essi, fino a pochi decenni fa, venivano considerati irrecuperabili.<sup>2</sup>

Fortunatamente però, con l'avanzamento della ricerca e la scoperta dei benefici di nuovi trattamenti, si sta indagando su alcune nuove terapie non invasive che sembrano promettere future nuove terapie cliniche.<sup>1,2,3</sup>

## 2. LA VISIONE E LE VIE OTTICHE

La vista rappresenta il più importante dei cinque sensi dell'essere umano. Essa infatti ci permette di avere la gran parte delle informazioni del mondo che ci circonda.<sup>4</sup> Il suo funzionamento è quindi fondamentale per la qualità della nostra vita.<sup>1</sup>

Al contrario di quello che può sembrare, essa avviene tramite un sistema complesso che necessita della collaborazione di diverse strutture: l'occhio, il sistema nervoso centrale ed il sistema nervoso periferico.<sup>5</sup>

Il risultato è la visione, ovvero la conversione della luce nelle sensazioni e percezioni visive.<sup>6</sup> La prima componente che permette questo processo prende il nome di "sistema visivo". Esso comprende principalmente il sistema ottico del bulbo oculare, la retina, il nervo ottico, le vie ottiche nervose posteriori e la corteccia cerebrale.<sup>6</sup>

Il sistema ottico dell'occhio è paragonabile a un diottero costituito dall'insieme dei mezzi rifrangenti oculari: la cornea, l'umor acqueo, il cristallino e il corpo vitreo (Figura 1); essi rendono convergenti i raggi luminosi che li attraversano affinché possano raggiungere il fondo oculare.<sup>7</sup> Questo processo è ciò che permette la focalizzazione delle immagini sulla retina.<sup>7</sup>

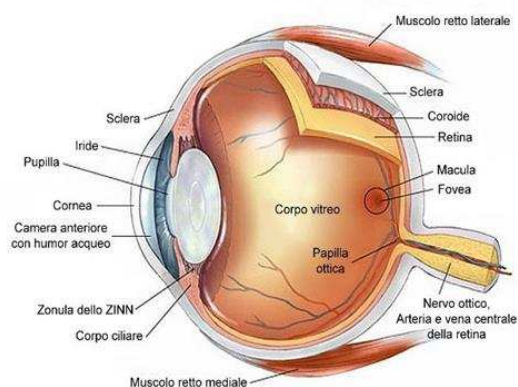


Figura 1: le principali componenti del bulbo oculare

Il diottero oculare ha un potere refrattivo di 60 diottrie, di cui 40 dovute alla cornea e 20 al cristallino.<sup>7</sup> Quest'ultimo rappresenta una lente biconvessa posta all'interno dell'occhio che può variare la sua curvatura e di conseguenza il suo potere refrattivo; questo permette la focalizzazione dell'immagine retinica per oggetti posti a diverse distanze (processo definito come "accomodazione").<sup>6</sup>

La retina, come precedentemente detto, rappresenta la seconda principale componente del sistema visivo. Essa costituisce la tunica nervosa dell'occhio, sede dei fotorecettori: particolari

cellule nervose in grado di trasformare le stimolazioni luminose in segnali elettrici, permettendone in tal modo la loro trasmissione lungo il nervo ottico, tramite alcune tappe intermedie dell'encefalo e infine alla corteccia cerebrale.<sup>6</sup> Alla retina infatti spetta il compito di codificare i segnali luminosi mentre alla corteccia spetta il compito di comprenderli.<sup>6</sup> Il segnale elettrico, dopo essere prodotto dai fotorecettori, viene trasmesso alle successive cellule retiniche: le cellule bipolari e infine le cellule gangliari.<sup>6</sup> Queste ultime sono infatti l'ultimo livello dell'elaborazione retinica. I loro assoni lasciando la retina si riuniscono in fascetti che vanno a costituire il cosiddetto "nervo ottico" (Figure 2 e 3).<sup>6</sup>

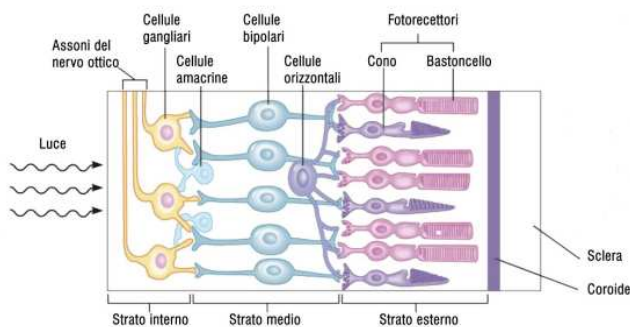


Figura 2: la sezione dello strato retinico

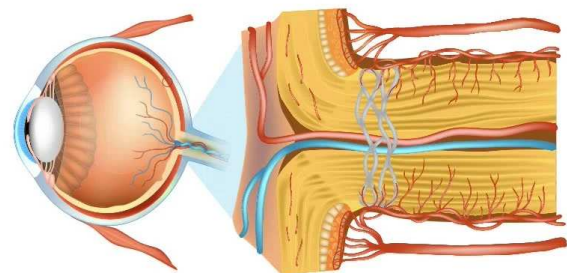


Figura 3: la testa del nervo ottico costituita dagli assoni delle cellule gangliari retiniche rappresentati in giallo

Esso lascia il bulbo oculare posteriormente ma le sue fibre poi si suddividono in più porzioni. Una piccola parte di esse terminano in varie strutture: nel "pretetto" per la produzione del riflesso pupillare, nel "pulvinar" per contribuire all'attenzione visiva e ai movimenti oculari, nei nuclei ipotalamici per la sincronizzazione dei ritmi circadiani e nel sistema ottico accessorio per contribuire allo svolgimento del nistagmo optocinetico.<sup>7</sup>

La gran parte delle fibre del nervo ottico invece, proseguono il loro decorso all'esterno del bulbo oculare per un centimetro, incrociandosi successivamente con le fibre nervose provenienti dal nervo ottico dell'occhio controlaterale formando così il "chiasma ottico". Da questa componente gli assoni delle cellule gangliari di quasi la metà retinica temporale proseguono successivamente nell'encefalo dallo stesso lato da cui provengono, mentre quelli della metà retinica nasale passano dal lato opposto ("decussazione fibre ottiche"). Per questo motivo l'emisfero destro riceve una rappresentazione della metà del campo visivo sinistro e viceversa.

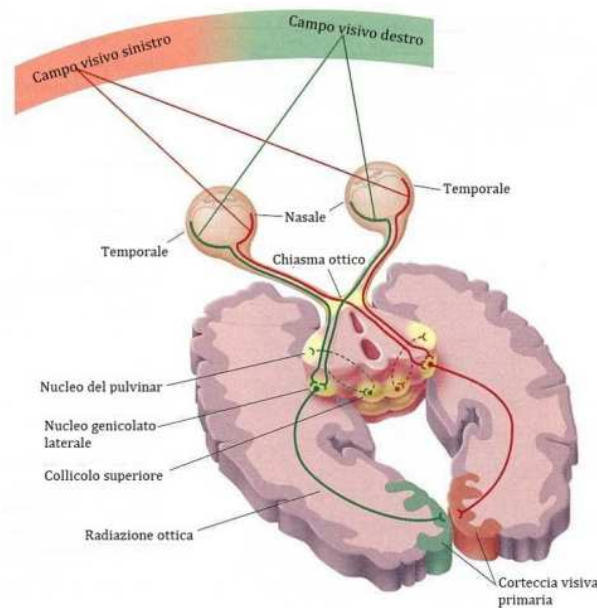


Figura 4: le vie ottiche e la rappresentazione dei campi visivi negli emisferi opposti rispetto al lato da cui da cui provengono

Dopo la decussazione chiasmatica, il proseguimento delle fibre nervose prende il nome di “bandellette ottiche” o “tratti ottici”, i quali divergono fino a connettersi con la parte laterale del “corpo genicolato” e in piccola parte ai “collicoli superiori”.<sup>6,7</sup>

Nel corpo genicolato laterale origina un’afferenza verso la corteccia occipitale detta “radiazione ottica” (di Gragoliet<sup>7</sup>) e allo stesso tempo riceve un’efferenza dalla stessa corteccia.<sup>1</sup> La funzione del corpo genicolato infatti è quella di “preparare” le informazioni ricevute dalla retina per “presentarle” alla corteccia visiva.<sup>7</sup>

Le radiazioni ottiche sono grossi fasci di fibre nervose che a partire dal corpo genicolato attraversano i lobi temporali e parietali giungendo infine alla corteccia visiva primaria (Figura 4).<sup>7</sup> I collicoli superiori invece costituiscono la parte posteriore più alta del mesencefalo. Essi ricevono afferenze e danno efferenze a varie componenti encefaliche oltre ad essere anch’essi connessi alla corteccia occipitale attraverso il pulvinar.<sup>6</sup>

I collicoli superiori sono centri di integrazione sensorio-motoria, la cui funzione consiste nell’indirizzare gli occhi e la testa verso uno stimolo visivo in movimento, ovvero permettere di eseguire la “foveazione”.<sup>7</sup>

Entrambi le afferenze provenienti dal corpo genicolato laterale e dai collicoli superiori raggiungono la corteccia occipitale nella parte posteriore degli emisferi cerebrali nella cosiddetta “area striata” o “corteccia visiva primaria” (detta anche area visiva o area 17 di Brodmann). Essa decodifica le principali caratteristiche locali delle immagini come l’orientamento, la dimensione, la direzione del movimento, e la disparità binoculare.<sup>7</sup>

Sono presenti infine altre aree definite “extrastriate” che svolgono la tappa successiva della decodificazione visiva permettendo l’identificazione globale degli oggetti e i loro rapporti spaziali.<sup>7</sup>

L’area striata prende il suo nome dal suo particolare aspetto a strie generato da fasci di fibre nervose afferenti disposte in quest’area. Le aree extrastriate invece vengono così definite per la loro vicinanza all’area striata.<sup>20</sup>



### 3. IL NERVO OTTICO

Il nervo ottico, come precedentemente definito, è l'insieme dei fasci di assoni delle cellule gangliari retiniche.<sup>6,7</sup> È composto da circa un milione di fibre e costituisce il II nervo cranico con afferenza puramente sensoriale.<sup>4,6,7</sup>

Inizia il suo decorso nella parte posteriore del bulbo oculare circa tre millimetri verso il naso e leggermente verso l'alto. L'area del fondo oculare in cui entra nel bulbo prende il nome di "papilla" o "macchia cieca" (per la mancanza di fotorecettori); essa identifica la testa del nervo ottico, nonché la sua componente intraoculare. È la zona in cui gli assoni delle cellule gangliari retiniche si inclinano di 90° per uscire dal bulbo oculare. Quest'area possiede uno spessore di un millimetro ed è seguita dalle altre tre parti del nervo ottico: la componente orbitaria di 30 millimetri, la componente intracanalicolare di circa 0.5 millimetri e la componente intracranica di 10 millimetri. In generale, il decorso di questo nervo è lasso, al fine di consentire i movimenti oculari senza provocare uno stiramento del nervo stesso.<sup>6,7</sup> Per quanto riguarda la sua struttura, è uguale a quella della sostanza bianca encefalica e midollare e totalmente differente da quella dei nervi periferici. Pertanto nel caso di una lesione delle sue fibre la loro rigenerazione non è possibile, a differenza di quanto accade con i nervi periferici.

La sua continuità di struttura con la sostanza bianca encefalica, spiega come il nervo ottico possa essere colpito dagli stessi processi morbosi dell'encefalo, come le malattie demielinizzanti o le encefaliti.<sup>7</sup> Inoltre, un'ulteriore somiglianza al cervello e al midollo spinale è costituita dal suo rivestimento a tre guaine o "meningi": piaie o pia madre, aracnoide e durale o dura madre.<sup>6,7</sup>

Il nervo ottico è l'unica struttura del sistema nervoso centrale in cui gli assoni presentano una porzione priva di mielina (la porzione intraoculare) e una porzione mielinica, dopo la fuoriuscita dal globo oculare attraverso la lamina cribrosa. L'assenza della mielina comporta un'elevata attività enzimatica mitocondriale la cui alterazione può dar luogo a otticopatie ereditarie o acquisite (come le neuropatie ottiche retrobulbari secondarie all'assunzione di alcuni farmaci).<sup>7</sup>

## 4. LE NEUROPATIE OTTICHE

Le neuropatie ottiche rappresentano un'afezione del nervo ottico, ovvero della prima sede della via ottica primaria. Ci sono numerose cause che le possono generare e da cui derivano anche i loro nomi.<sup>7</sup>

Le principali sono<sup>7,8</sup>:

- Neuropatia Ottica Infiammatoria o Neurite Ottica
- Neuropatia Ottica Ischemica
- Neuropatia Ottica Compressiva
- Neuropatia Ottica Traumatica
- Neuropatia Ottica Ereditaria
- Neuropatia Ottica Tossico-carenziale

### 4.1 Neuropatia Ottica Infiammatoria o Neurite Ottica

La neurite ottica consiste in una flogosi acuta del nervo ottico.<sup>8</sup> Questo tipo di neuropatia è la più comune nei giovani adulti compresi tra i 20 e i 50 anni e colpisce maggiormente le donne (85%). Qualora riguardi il terzo anteriore del nervo si parlerà di “papillite” e all’esame oftalmoscopico del fondo oculare, si rileveranno i tipici segni infiammatori a carico della papilla ottica (Figura 6); viceversa, qualora l’infiammazione interessi i due terzi posteriori del nervo ottico, si chiamerà “neurite ottica retrobulbare” (NORB) e all’esame del fondo oculare sarà accompagnata da un aspetto fisiologico del disco ottico (Figura 5).<sup>7</sup>

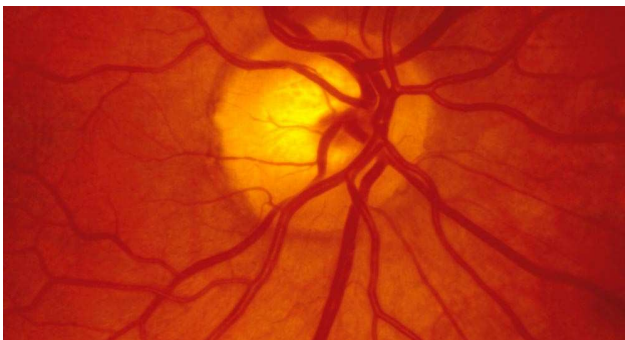


Figura 5: Papilla ottica di un paziente sano



Figura 6: papillite

La papillite è la forma più tipica di neurite ottica durante il periodo infantile, mentre la NORB è la forma più frequente nell'adulto.<sup>4</sup>

Nella fase tardiva questa patologia sarà caratterizzata da una perdita parziale delle fibre del nervo ottico.<sup>7</sup>

In generale, la neurite ottica colpisce soggetti giovani senza patologie note, ma con una netta preferenza del sesso femminile (circa 3:1). Essa si presenta tipicamente come un disordine infiammatorio demielinizzante che può essere dovuto alla sclerosi multipla. In casi meno comuni invece si manifesta in associazione a malattie infettive batterico-virali (come la meningite), a malattie fungino-protozoarie (come la toxoplasmosi), ad altri disordini infiammatori (come le sinusiti) o a malattie autoimmuni (come la sarcoidosi).<sup>7,8</sup> Non sempre si riesce a individuare la causa scatenante la neurite ottica: in tal caso si parlerà di forme idiopatiche.<sup>7</sup>

#### 4.1.1 Segni e sintomi

Uno dei primi sintomi riportati della neurite ottica è il calo dell'acuità visiva spesso improvviso nell'arco di alcune ore o giorni. Può variare da un lieve difetto campimetrico all'assenza della percezione luminosa. Il tipico difetto campimetrico è uno scotoma centrale ma sono possibili anche difetti altitudinali.

Il dolore bulbare è presente nel 90% dei casi ed è accentuato dai movimenti oculari.

In alcune persone i sintomi possono peggiorare temporaneamente con l'innalzamento della temperatura, l'esercizio fisico, clima caldo e umido o esposizione solare. Dopo l'esordio i sintomi possono peggiorare nel corso di alcuni giorni o settimane, per poi risolversi gradualmente. Se questo non avviene dopo otto settimane, potrebbe essere presente una condizione diversa dalla neurite ottica.

La sensibilità cromatica e del contrasto sono molto spesso compromesse (discromatopsie e alterazione del chiaro-scuro).

Inoltre in tutti i casi di neurite ottica monolaterale si riscontra anche il "deficit pupillare afferente relativo", il quale localizza la sede della lesione a livello del nervo ottico. Per quanto riguarda la papilla invece, nel caso di papillite assume un aspetto edematoso, mentre negli altri casi appare normale.<sup>8</sup>

I test utili per la sua diagnosi comprendono:

- Risonanza Magnetica (RM): per indagare la presenza di problematiche neurologiche, demielinizzanti o la presenza di masse; quando eseguita con la somministrazione di gadolinio può essere utile per analizzare l'estensione della flogosi e la sede del danno.

- I Potenziali Evocati Visivi (PEV): Durante la fase attiva della neurite ottica demielinizzante essi diventano non registrabili, mentre nella fase di remissione la latenza può tornare normale o aumentare nel caso di demielinizzazione.<sup>8</sup>
- Esame del liquor: per indagare sull'eventuale presenza di infezioni o problematiche immunologiche.
- Tomografia a Coerenza Ottica (OCT): per verificare l'eventuale atrofia delle fibre nervose retiniche che possa dimostrare la perdita visiva persistente.

La neurite ottica infatti necessita di una diagnosi differenziale con varie affezioni: tumori, vasculiti, otticopatia ischemica e altre.<sup>7,8</sup>

La prognosi nella maggior parte dei casi è buona, con un recupero della visione spontaneo e quasi completo entro tre mesi. A un anno dall'esordio solitamente si riscontrano dei lievi deficit nella percezione del contrasto e del colore.

Nei casi peggiori invece l'acuità può retrocedere fino a uno stato di ipovisione permanente o cecità.

La prescrizione di farmaci può ridurre il periodo di disfunzione visiva acuta (15-20 giorni invece di tre mesi), ma non varia l'esito finale.

Il 30% dei casi è soggetto a recidive con progressivo deterioramento della visione a ogni episodio di neurite. Questo per esempio avviene nel caso di patologie demielinizzanti responsabili di questa otticopatia. Se la neurite ottica invece è determinata dalla presenza di un agente infettivo, è sufficiente la sua eliminazione con apposita terapia, per evitare ricadute.<sup>7,8</sup>

## 4.2 Neuropatia Ottica Ischemica

La neuropatia ottica ischemica rappresenta un'otticopatia acuta e indolore generata da un'ischemia del nervo ottico lungo il suo decorso. Può essere monocolare o bilaterale ed è la forma di otticopatia acuta più frequente nei soggetti sopra i 60 anni.<sup>7</sup>

Esistono due forme di ischemia del nervo ottico:

- anteriore, la quale genera la "neuropatia ottica ischemica anteriore" (AION) che colpisce il terzo anteriore del nervo ottico (95% dei casi).

Essa è suddivisibile in due forme cliniche:

- Forma non arteritica (NAION): la più comune (95% dei casi), causata da un'occlusione vascolare su base aterosclerotica associata a fattori di rischio locali (per esempio la conformazione della papilla ottica).
  - Forma arteritica: bilaterale, rara (5% dei casi), causata da un'occlusione vascolare su base infiammatoria generata da "l'arterite gigantocellulare di Horton" (una malattia generalizzata); costituisce un vero e proprio ictus della testa del nervo ottico.<sup>7,8</sup>
- posteriore, la quale genera la cosiddetta "neuropatia ottica ischemica posteriore" (PION) che colpisce la parte posteriore del nervo ottico (rara, pari al 5% dei casi)<sup>7,8</sup>  
Anch'essa è suddivisibile in tre tipologie:
    - PION secondaria a ipoperfusione sistemica idiopatica o da sovradosaggi di terapie antipertensive e caratterizzata da una bilateralità della patologia
    - PION secondaria a un attacco autoimmune del nervo ottico in corso di malattie autoimmuni o di fenomeni infettivi
    - PION associata a stati ipoperfusivi indotti in corso di interventi chirurgici

Spesso i pazienti affetti da questa neuropatia sono vasculopatici noti. Nei rari casi in cui si verifica nei giovani è tipicamente associata a crisi ematica o malattie autoimmuni.<sup>7</sup>

#### 4.2.1 Segni e sintomi

Uno dei sintomi principali di questa neuropatia è una severa e improvvisa riduzione dell'acuità, ma senza essere accompagnata da dolore.

I giorni precedenti all'ischemia il paziente può essere soggetto a dei cosiddetti "amaurosis fugax", ovvero delle perdite di visione improvvisa della durata di qualche secondo. Nell'AION arteritica l'acuità visiva è inferiore a un 1/10 e il campo visivo è gravemente compromesso. Nell'AION ipoperfusiva invece, l'acuità può rimanere anche nella norma mentre il campo visivo presenta dei difetti altitudinali che di solito riguardano l'emisfero inferiore.

I pazienti affetti da AION generate dall'arterite temporale di Horton saranno caratterizzati anche dai sintomi tipici di questa patologia: claudicatio mandibolare, cefalea frontale, artromialgie ecc.

Nelle forme monolaterali della patologia è presente anche il difetto pupillare afferente relativo dal lato interessato, mentre nel fondo oculare si rileverà un edema papillare. Quest'ultimo ha entità e morfologia variabili ma è spesso caratterizzato da emorragie, essudati e restringimento dei vasi arteriolarli del disco ottico.

Vi sono alcuni esami i cui esiti variano in base alla tipologia di neuropatia ottica:

- indici infiammatori nei parametri sierologici: se elevati supportano l'ipotesi della presenza di arterite gigantocellulare.
- fluorangiografia: nell'AION ipoperfusiva mostra ritardo nel transito del mezzo di contrasto a livello del circolo capillare superficiale del disco ottico, mentre nell'AION arteritica evidenzia ampi deficit di perfusione coroideale peripapillare ai tempi precoci. Nella seconda parte dell'esame L'AION ipoperfusiva sarà caratterizzata da una fluorescenza da impregnazione settoriale altitudinale della papilla ottica, mentre L'AION arteritica sarà caratterizzata da una fluorescenza diffusa.
- esame istologico delle arterie temporali: se presente un infiltrato infiammatorio con cellule giganti viene confermata la diagnosi di arterite gigantocellulare.

La prognosi della tipologia ipoperfusiva è buona (acuità visiva media di 4/10) con dei miglioramenti della visione nei due mesi successivi all'esordio della patologia. Tuttavia il rischio di bilaterizzazione nei soggetti che ne sono affetti è pari al 30% entro un anno dal primo episodio. Il deficit visivo dell'occhio affetto per secondo risulta sempre minore rispetto all'occhio colpito per primo.

L'AION arteritica invece coinvolge entrambi gli occhi simultaneamente o entro 2 settimane. Il paziente che ne è colpito deve effettuare il prima possibile una visita oculistica e essere sottoposto a una terapia steroidea per prevenire il coinvolgimento del secondo occhio. La prognosi di questa forma è pessima perché a distanza di 6-8 settimane l'edema della papilla esita in atrofia del nervo.

Anche la PION ha una prognosi negativa, in quanto caratterizzata da recuperi tardivi inesistenti o molto scarsi.<sup>7</sup>

### **4.3 Neuropatia Ottica Compressiva**

La neuropatia ottica compressiva è generata da una compressione esercitata sulle fibre assionali del nervo ottico, che può avere varie origini:

- processi tumorali primitivi del nervo stesso
- processi tumorali provenienti da altre strutture
- emorragie
- pressione intraoculare elevata

Limitandosi alla prima causa citata, il tumore primitivo oculare più frequente è rappresentato dal glioma. Rappresenta il 5% dei tumori orbitari, ha una progressione medio-lenta e in alcuni casi può estendersi anche al chiasma ottico. Esso ha due picchi di incidenza: nei bambini entro i 10 anni (decorso lento e spesso autolimitantesi nella propria espansione) e nell'adulto tra i 40 e i 50 anni, soprattutto maschio, con carattere invasivo tipico di malignità. Nel bambino è quasi sempre monolaterale e talvolta associato ad altre patologie (come la sclerosi tuberosa).<sup>7</sup>

#### 4.3.1 Segni e sintomi

In generale, il tumore primitivo del nervo ottico si associa a un lento e progressivo deterioramento del visus e del campo visivo. Quest'ultimo presenta scotomi di tipi e dimensioni variabili.

Tutto avviene senza dolore perioculare. Nei casi di monolateralità della patologia, essa viene evidenziata per la presenza del deficit afferente pupillare relativo e un edema da stasi qualora la compressione tumorale interessi la parte anteriore del nervo.

In alcuni casi la capacità di resistenza delle fibre alla compressione è così elevata che possono essere necessari lunghi periodi prima di notare una evidente atrofia a livello papillare. Il quadro clinico può addirittura stabilizzarsi con lenta o nulla progressione verso l'atrofia. In altri casi invece nella fase tardiva della patologia si riscontra un'atrofia ottica diffusa che a volte può essere accompagnata da un aumento dell'escavazione del disco ottico.

Ulteriori segni che talvolta si associano a questa otticopatia sono la presenza di esoftalmo e alterazioni della motilità oculare.<sup>7</sup>

#### **4.4 Neuropatia Ottica Traumatica**

La neuropatia ottica traumatica (TON) costituisce un danno diretto o indiretto del nervo ottico. La forma indiretta è la più frequente mentre quella diretta è più rara in quanto le pareti ossee della cavità orbitaria costituiscono una fisiologica difesa alla penetrazione di oggetti all'interno dell'orbita. Tuttavia il nervo ottico può essere lacerato da oggetti acuminati quali aste sottili di ferro, lame di coltelli o da parti ossee della cavità qualora vi siano fratture importanti (come nelle grandi lesioni del massiccio frontale). In altri casi il nervo può essere danneggiato

direttamente per cause iatrogene negli interventi endoscopici a carico delle cavità paranasali. La forma indiretta invece si verifica tipicamente con traumi a livello cranico in corrispondenza della regione orbitaria superiore o fronto-parietale. È stato infatti dimostrato che l'energia cinetica apportata da questi traumi viene scaricata a livello del canale ottico; in questa sede si verifica una ischemia secondaria a edema post contusivo poiché il canale ha pareti ossee non estendibili che comprimono i vasi intracanalicolari piali. L'età media dei pazienti all'esordio è di 40 anni circa. Le forme bilaterali fortunatamente sono rarissime e associate a fratture del piano sfenoidale.<sup>7</sup>

#### 4.4.1 Segni e sintomi

Il paziente nei casi di neuropatia ottica traumatica può essere in stato comatoso o vigile e collaborante. In caso di stato cosciente il primo sintomo riportato è la cecità assoluta che può insorgere immediatamente dopo il trauma o dopo qualche ora dallo stesso. Qualora insorga subito dopo il trauma, rimane tale nel 50% dei casi in maniera permanente e definitiva. Il segno clinico più evidente è il difetto afferente pupillare relativo in caso di TON monolaterale o bilaterale asimmetrica. Accanto ad esso, qualora si riescano a svolgere esami del campo visivo, si riscontrano sempre deficit campimetrici significativi. Per quanto riguarda il fondo oculare, esso presenta emorragie peripapillari se la lesione è anteriore, oppure è negativo quando il danno è retrobulbare (più comune). A distanza di 4-6 mesi dal trauma invece, si noterà un'atrofia ottica di entità variabile.

Un esame utile per mostrare il deficit di conduzione del nervo danneggiato, è quello dei potenziali evocati visivi, eseguibili anche con paziente in coma nel reparto di Terapia Intensiva.

Nella fase acuta inoltre è necessario eseguire: una tomografia computerizzata dell'orbita e del canale ottico alla ricerca di fratture ossee e una risonanza magnetica per la ricerca di emorragie intraorbitarie. Dopo 3-4 mesi invece una OCT sarà utile per evidenziare le alterazioni e le zone di atrofia del nervo.<sup>7</sup>

La prognosi delle due forme di TON non è buona; è peggiore per la forma diretta (50-70% dei casi avrà cecità assoluta permanente) ma resta comunque severa anche per la forma indiretta (50% dei casi con visus ridotto a 1/10 in maniera permanente). In particolare, segni prognostici negativi sono: basso visus all'esordio, presenza di sangue nelle cellette etmoidali, la perdita di coscienza, l'età superiore ai 40 anni e l'assenza di miglioramento della funzione visiva dopo 48 ore di terapia steroidea endovenosa.<sup>7</sup>



## 4.5 Neuropatie ottiche ereditarie

Le neuropatie ottiche ereditarie rappresentano un gruppo di otticopatie congenite che hanno maggiormente il loro esordio in giovane età. Tra di loro rientrano varie entità cliniche spesso sindromiche (come la sindrome di Warfam).

Le modalità di trasmissione sono variabili ma il prodotto finale è lo stesso: atrofia ottica con conseguente ipovisus.<sup>7</sup>

Una delle più comuni otticopatie di questo tipo è la neuropatia ottica giovanile di Leber.

### 4.5.1 Neuropatia ottica ereditaria di Leber

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) è una forma di otticopatia bilaterale acuta ad esordio giovanile nella maggior parte dei casi (15-25 anni). Essa colpisce soprattutto soggetti di sesso maschile (85% dei casi).<sup>7,8</sup>

La malattia è dovuta a una mutazione del DNA mitocondriale ed è trasmessa per via materna in quanto gli spermatozoi al momento della fecondazione risultano privi di mitocondri.<sup>8</sup>

L'espressione fenotipica della LHON sembra dipendere dalla percentuale di mitocondri che presentano la mutazione e anche dalla contemporanea presenza di fattori epigenetici scatenanti (abuso di alcol o tabacco).<sup>7</sup>

La disfunzione mitocondriale che genera questa neuropatia provoca un danno limitato alle sole cellule gangliari retiniche e ai loro assoni, con conseguente perdita visiva acuta, bilaterale, progressiva, indolore e permanente.<sup>8</sup>

### 4.5.2 Segni e sintomi

Questa patologia si manifesta con una perdita della visione centrale sincrona o sequenziale nei due occhi, con andamento acuto o subacuto.<sup>8</sup> L'intervallo di tempo tra il coinvolgimento di un occhio e il controlaterale può avere una latenza fino a sei settimane.<sup>7</sup>

La fase acuta della patologia si distingue per la presenza di vari segni clinici: la papilla ottica appare di aspetto iperemico ed edematoso, sono presenti teleangectasie dei capillari peripapillari e lo strato delle fibre nervose retiniche peripapillari risulta anch'esso affetto da edema.<sup>8</sup>

Nelle fasi avanzate invece tramite un esame OCT si noterà un'atrofia settoriale del nervo ottico riguardante solamente le sue fibre che provengono dal fascio nervoso papillo-maculare.

Questo risulta essere strettamente correlato con l'esame campimetrico dal quale emerge sempre uno scotoma centrale bilaterale.<sup>7</sup>

Dopo un anno o sei mesi dall'esordio della neuropatia l'acuità visiva si attesta tra 1/10 e la conta delle dita (raramente scende alla sola percezione luce o cecità totale) e l'aspetto del disco ottico varia dal pallore temporale all'atrofia.

La perdita della sensibilità cromatica è costante.<sup>8</sup>

La diagnosi è confermata dal test del DNA mitocondriale eseguito su linfociti periferici.<sup>7</sup> La neuropatia ereditaria di Leber è comunque piuttosto rara perciò prima di arrivare alla sua diagnosi il medico deve escludere altre condizioni che causino l'atrofia del nervo ottico come per esempio le otticopatie tossiche, carenziali o la neurite ottica.<sup>8</sup>

La prognosi visiva è pessima con poche possibilità di recupero visivo.<sup>7</sup>

#### **4.6 Neuropatia ottica tossico-carenziale**

La neuropatia ottica tossico-carenziale è una patologia solitamente bilaterale, secondaria all'azione tossica di sostanze esogene che viene accentuata da un ridotto potere antiossidante dell'organismo dovuto a una carenza alimentare.

Ci sono numerose sostanze esterne al nostro organismo che possono risultare tossiche e colpire esclusivamente il nervo ottico oppure anche altre porzioni del sistema nervoso provocando otticopatia e altri sintomi.

Un'altra famiglia di neuropatie ottiche tossico-carenziali sono quelle dovute a disfunzione dell'attività di fosforilazione mitocondriale, come nel caso di intossicazione da etambutolo: farmaco usato nel trattamento della tubercolosi.

Alcol e fumo in tutti questi casi sono fattori che accentuano le problematiche generate dalle sostanze tossiche, in quanto costituiscono degli agenti ossidanti esogeni che esplicano anch'essi la loro azione a livello mitocondriale.

Attualmente, date tutte le misure preventive nel campo della medicina per il lavoro, è raro osservare otticopatie puramente tossiche da esposizione professionale. Solitamente la causa che genera questa otticopatia sono i deficit nutrizionali (qualitativi o quantitativi) affiancati all'assunzione di sostanze tossiche. L'insieme di questi due prodotti porta a un deficit funzionale del nervo ottico con degenerazione selettiva delle fibre assonali più sottili: quelle centrali del fascio papillo-maculare, conservando in tal modo la visione periferica.

I soggetti principalmente colpiti sono uomini di mezza età.<sup>7</sup>

#### 4.6.1 Segni e sintomi

I sintomi riportati dal paziente sono: un calo subacuto progressivo dell'acuità visiva bilaterale, discromatopsia e alterazione della percezione del contrasto. Tutto avviene senza la presenza di dolore.

Tipicamente i pazienti sono anche affetti da una neuropatia periferica con parestesie dei nervi lunghi, atassia e perdita dell'udito.

Fondamentale è la somministrazione di questionari al fine di escludere esposizioni professionali, l'abuso di alcol e fumo, oltre a indagare accuratamente anche la quantità e la composizione della dieta.

All'esordio della malattia tra i segni clinici si può notare un piccolo scotoma centrale del campo visivo le cui dimensioni aumenteranno progressivamente in senso centrifugo (interessando i 20-30 gradi centrali).

Dopo qualche mese invece, attraverso un esame OCT, risulterà un'atrofia ottica prevalentemente temporale del disco ottico con perdita di fibre papillo-maculari.

Infine si dovrà indagare a livello sierologico l'eventuale presenza di alterati dosaggi di sostanze tossiche, oltre ad eseguire ulteriori esami per escludere altre cause. Questi ultimi includono: una puntura lombare per l'analisi del liquor per escludere elementi infettivi, e l'esecuzione di una Tomografia computerizzata (TC) o RM per escludere la presenza di forme compressive delle vie ottiche anteriori.

La prognosi è negativa in caso di atrofia del nervo, in quanto la sua presenza esclude la possibilità di recupero visivo. Fondamentali sono quindi la tempistica entro cui il paziente si presenta alla visita, la rapidità di diagnosi e della somministrazione di una terapia. Altri fattori determinanti ai fini prognostici sono anche il tempo di esposizione all'agente tossico e i livelli sierologici di quest'ultimo. Questa otticopatia, se precocemente diagnosticata e senza presenza di atrofia del nervo, con un trattamento mirato può essere associata a un buon recupero visivo.<sup>7</sup>

## 5. LE CONSEGUENZE VISIVE DELLA NEUROPATIA OTTICA E LA LORO VALUTAZIONE

Come si può notare dalle precedenti descrizioni l'otticopatia è una patologia dalla quale risultano numerose problematiche visive e funzionali per quanto concerne l'occhio. Tutte queste ripercussioni sono di competenza di varie figure professionali nell'ambito della visione. Ci sono alcuni parametri visivi che risultano alterati in tutte le tipologie di neuropatia ottica descritte, mentre altri sono caratteristici solo di alcune. I primi sono ad esempio l'acuità e il campo visivo. I secondi invece sono più vari e includono ad esempio il difetto pupillare afferente relativo che identifica una lesione asimmetrica o monolaterale dei nervi ottici. Quest'ultimo quindi non sarà visibile in neuropatie ottiche derivanti da problematiche genetiche o tossico-carenciali.

Inoltre, in alcuni casi, prima di eseguire una diagnosi è fondamentale l'esecuzione di un maggior numero di esami per differenziare l'otticopatia analizzata da altre clinicamente simili. Un esempio è la neuropatia ottica di Leber, da distinguere rispetto altre otticopatie che colpiscono il fascio papillo-maculare: quelle tossico-carenciali, quelle infiammatorie e alcune forme di neuropatia ottica compressiva.<sup>7</sup>

In altri casi ancora possono essere necessarie ulteriori indagini strumentali per poter escludere altre problematiche intracraniche o sistemiche per cui l'otticopatia in questione ne rappresenta solo un segno clinico. Questo avviene nel caso di neurite ottica per esempio, la cui comparsa può derivare anche da malattie demielinizzanti.<sup>7</sup>

In generale, le conseguenze oculari che accompagnano una neuropatia ottica e che permettono di distinguerne l'origine, sono le seguenti:

- diminuzione dell'acuità visiva
- alterazione del campo visivo
- alterazione della percezione del contrasto
- alterazione della percezione del colore
- difetto pupillare afferente relativo
- alterazione della normale fisiologia del fondo oculare
- atrofia del nervo ottico totale o parziale
- deficit del nervo ottico nella conduzione degli stimoli elettrici
- anomalie all'esame della fluorangiografia retinica

A questi fattori se ne aggiungono altri che non sono secondari all'otticopatìa ma ne costituiscono la causa scatenante:

- alterazione degli esami sierologici (nel caso di neuropatie ottiche tossico-carenciali)
- mutazioni genetiche (nel caso di neuropatie ereditarie)

Ai fini di questa tesi tratterò più approfonditamente soltanto i parametri oculari maggiormente discussi negli studi scientifici riguardanti i trattamenti sperimentali dell'otticopatìa: l'acuità visiva, il campo visivo e i potenziali evocati visivi.

## 5.1 Acuità visiva

L'acuità visiva è l'esame più importante e più facile da eseguire per misurare la funzionalità visiva. Si definisce acuità visiva la capacità di distinguere come separati due elementi facenti parte di un insieme.<sup>7</sup>

Per convenzione si considera sufficiente la capacità visiva di distinguere una figura che sottende, tra un elemento e l'altro, 1' d'arco: a questa capacità si assegna il valore di 10/10 con il sistema decimale, a 20/20 secondo la scala di Snellen per 20 piedi usata negli Stati Uniti e a 0,0 LogMAR dell'International Standard Organization.<sup>6,7</sup>

La valutazione di questo parametro visivo si esegue ponendo il paziente a una distanza prefissata (oltre 4 metri per lontano<sup>6</sup>) e utilizzando degli schermi luminosi o a proiezione che possono mostrare vari tipi di stimoli da identificare: lettere dell'alfabeto, numeri arabi, E di Snellen, C di Landolt o immagini stilizzate nel caso di analfabeti e bambini.<sup>7</sup>

Tutti questi simboli sono riuniti in schemi definiti "ottotipi" in cui sono disposti in righe orizzontali di grandezza progressivamente decrescente (Figura 7).<sup>7</sup>

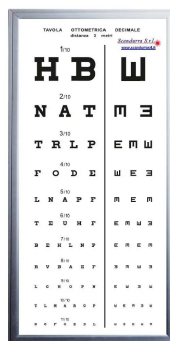


Figura 7: ottotipo con scala decimale

Le dimensioni decrescenti di ciascuna fila di simboli corrispondono ad acutezze visive comprese tra i 1/10 e i 10/10 (o 15/10) nella scala decimale; la riga più grande equivale a 1/10 e quella più piccola a 10/10 (o 15/10).<sup>7,8</sup>

L'acuità visiva dell'esaminato corrisponde alla fila di lettere più piccole che riesce a leggere. Se il paziente da lontano è incapace di leggere anche la lettera più grande dell'ottotipo, lo si dovrà far avvicinare ad esso progressivamente; il suo visus sarà indicato come una frazione di 1/10 (da 5/50 a 1/50). Se la visione è inferiore a 1/50 (lettura della lettera più grande alla distanza di un metro dall'ottotipo) l'acuità viene registrata come: capacità di contare le dita a diverse distanze (1 metro, 50 centimetri, 30 centimetri) o capacità di apprezzare il moto della mano o capacità di percepire la luce. L'occhio viene definito funzionalmente cieco quando è assente la capacità di percepire la luce.<sup>4</sup>

L'acuità per vicino invece viene determinata con ottotipi contenenti frasi complete i quali vengono posti alla distanza di 40 centimetri per l'adulto (33 centimetri o meno per i bambini).<sup>4,7</sup>

## 5.2 Campo visivo

Il campo visivo rappresenta la porzione di spazio visibile dall'occhio immobile.<sup>7</sup>

Esso si estende circa 60° superiormente, 60° nasalmente, 80° inferiormente e 90° temporalmente in ciascun occhio. La macchia cieca rappresentata anatomicamente dalla papilla ottica è localizzata temporalmente a 10° - 20°.<sup>7</sup>

Evidenziare delle eventuali anomalie presenti in questo parametro visivo è fondamentale in quanto risultano correlate a gravi patologie oculari e delle vie ottiche.<sup>6</sup> A tal fine vengono utilizzati due tipi di esami:

- esami campimetrici: analisi di una parte del campo visivo
- esami perimetrici: per la valutazione delle estremità periferiche del campo visivo e di conseguenza la sua estensione<sup>6,8</sup>

Inoltre vi sono due tipologie di perimetria: statica e cinetica.

Nella perimetria statica vengono presentati stimoli stazionari in diversi punti del campo visivo e si distinguono due modalità d'indagine:

- modalità sopra-soglia, in cui l'intensità dello stimolo non viene ridotta poiché viene valutato solo se la sensibilità è sopra o sotto la soglia definita
- modalità soglia, in cui l'intensità dello stimolo viene variata in base alle risposte del soggetto.

In entrambe le modalità il soggetto è istruito a premere un pulsante quando vede lo stimolo.<sup>8</sup> I risultati del test sono rappresentati dalla raffigurazione dei valori di sensibilità per ciascun punto in diverse modalità possibili: come un grafico a scala di grigi (mappa di sensibilità in base all'intensità dei grigi), come tabelle simboliche e numeriche (mappe di sensibilità con numeri e simboli), o come mappe di deviazione e di probabilità (differenza di sensibilità misurata e confrontata con la normalità) (Figura 8). Queste rappresentazioni possono essere affiancate da indici perimetrici (calcoli numerici che permettono di valutare il campo visivo come un insieme unitario senza interpretare punto per punto) e da indici di affidabilità (durata dell'esame, perdite di fissazione, percentuale di falsi positivi e falsi negativi).<sup>4,8</sup>

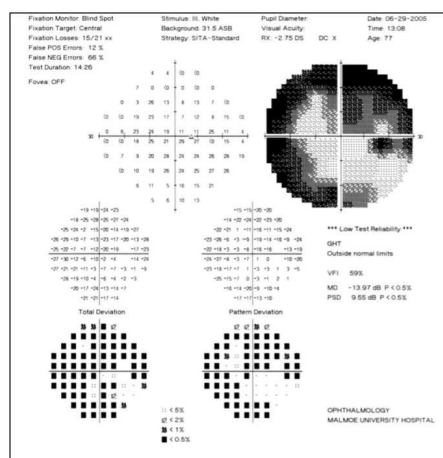


Figura 8: Risultati perimetria statica

Nella perimetria cinetica o dinamica invece, uno stimolo luminoso viene spostato da una zona di non visione ad una di visione seguendo specifici meridiani. Anche in questo caso l'esaminato è invitato a premere un pulsante quando vede lo stimolo. La procedura è ripetuta con lo stesso stimolo per tutti i meridiani a distanza di 15°.

Nella perimetria cinetica l'obiettivo è trovare le porzioni di campo visivo a uguale sensibilità. Unendo questi punti si ottengono le isoptere di sensibilità retinica (Figura 9). La luminosità e la grandezza degli stimoli viene variata in modo da riportare diverse isoptere a diversa sensibilità. Per quanto riguarda lo stimolo, la sua dimensione viene indicata con i numeri romani (I-V), mentre l'intensità è definita da un numero arabo (1-4) seguito da una lettera (a-e). Possono essere presentati diversi stimoli per intensità e grandezza, e lo stimolo III4e con un diametro di 0.05° e un'area di 4 mm<sup>2</sup> è diventato un target standard in molti perimetri computerizzati.<sup>8</sup>

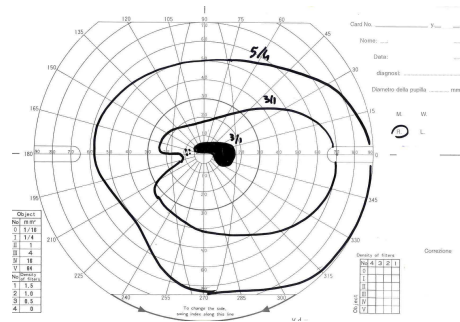


Figura 9: Risultato di una perimetria cinetica

L'interpretazione del campo visivo è fondamentale a scopo diagnostico per localizzare il processo morboso nell'ambito delle vie ottiche.

In base alla conformazione del difetto del campo visivo si può comprendere l'origine del danno (figura 10).

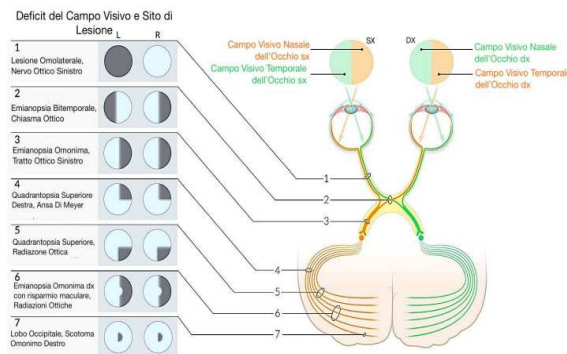


Figura 10: la conformazione del deficit del campo visivo in base alla localizzazione della lesione nelle vie ottiche

Questo esame inoltre può venir eseguito più volte in tempi diversi al fine di valutare l'evoluzione della patologia, il suo arresto o l'efficacia della terapia.

Ciascun occhio deve essere esaminato separatamente.<sup>4</sup>

Il perimetro Goldmann è lo strumento più utilizzato per la perimetria cinetica.

Esso è costituito essenzialmente da una cupola illuminata sulla quale possono essere proiettate mire di differente intensità luminosa e grandezza. Queste mire possono essere spostate manualmente dall'esaminatore in qualsiasi posizione lungo i 360° della cupola. Il paziente, con solo l'occhio da esaminare scoperto deve guardare all'interno della cupola una mira di fissazione centrale posta a 33 centimetri. L'esaminatore muove una mira bersaglio luminosa lungo la superficie della cupola stessa, dall'estrema periferia verso il centro, mentre il soggetto è invitato ad avvertire non appena percepisce la sensazione luminosa dovuta alla mira.



Negli ultimi anni sono stati introdotti in commercio dei perimetri automatici computerizzati. Questi strumenti sono collegati a un computer e proiettano uno stimolo luminoso su una cupola con superficie bianca. Il paziente viene posto davanti alla cupola con un pulsante da premere alla comparsa dello stimolo.<sup>4</sup>

I risultati stampati vengono rappresentati con le varie tipologie di raffigurazioni descritte qui sopra.

Malgrado l'affinamento delle tecniche usate per la valutazione del campo visivo, essa costituisce sempre un test soggettivo a causa delle sue variabili dipendenti dall'attenzione e l'impegno del paziente in esame.<sup>4</sup>

### **5.3 Potenziali evocati visivi**

La valutazione dei potenziali evocati visivi (PEV) appartiene alla famiglia degli esami elettrofisiologici oculari usati per analizzare il funzionamento delle componenti nervose dell'occhio rilevandone l'attività elettrica. In generale un neurone attivo presenta un maggior potenziale elettrico e per mezzo di particolari strumenti se ne può identificare sia l'ampiezza che la latenza (tempo tra la stimolazione e la presentazione della risposta).<sup>6</sup>

I potenziali evocati visivi rappresentano la risposta elettrica evocata dalla corteccia visiva in risposta a impulsi luminosi con cui si stimola l'occhio.<sup>4,7,8</sup> I PEV identificano la trasmissione del messaggio visivo dalla retina alla corteccia visiva, ovvero l'attivazione delle cellule della corteccia stessa alla fine del percorso visivo neuronale. Se sono attive la percezione è possibile.<sup>4,6</sup> I PEV si ottengono grazie all'applicazione sul cuoio capelluto di elettrodi cutanei (applicati su precise zone occipitali) mentre si stimola il sistema visivo con segnali luminosi. Questi ultimi si ottengono attraverso una variazione di luminanza (PEV da flash) o ricorrendo a presentazione di stimoli strutturati (PEV da pattern).

L'esame viene condotto in genere monocolarmente, in miosi e con correzione degli eventuali difetti refrattivi.<sup>8</sup>

Nei PEV da pattern lo stimolo consiste in una scacchiera con quadrati bianchi e neri ad alto contrasto ( $\geq 80\%$ ) con luminanza costante di  $50 \text{ cd/m}^2$  che si alternano ad una frequenza di 2 inversioni al secondo. Il paziente è posizionato a una distanza di 50 cm-150 cm. La forma d'onda tipica è caratterizzata da 3 picchi: N75, P100, N135 (Figura 11). La misura standard è l'ampiezza del picco P100 rispetto al precedente N75.<sup>8</sup> Con questo tipo di PEV è possibile anche determinare oggettivamente l'acuità visiva in età preverbale.<sup>7</sup>

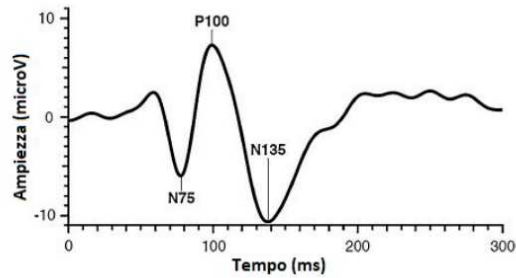


Figura 11: esempio di PEV

Nei PEV da flash invece, lo stimolo consiste in un flash di breve durata ( $\leq 5$  ms) che sottende un campo visivo di almeno  $20^\circ$ , con una luminanza di  $3 \text{ cd s/m}^2$  e una frequenza di  $1,0 \text{ Hz}$ . Questa tipologia di PEV sono utilizzati con i pazienti incapaci di collaborare per l'esame da pattern o quando per fattori ottici (come un'opacità dei mezzi diottrici) non è possibile usare il pattern. La forma d'onda tipica di questi PEV da flash è caratterizzata da 6 picchi: N1, P1, N2, P2, N3, P3.<sup>8</sup>

I PEV da pattern convenzionali producono una risposta corticale che per il 65% deriva dalla stimolazione dei  $2^\circ$  centrali del campo visivo.<sup>7</sup> Essi infatti dipendono dall'integrità funzionale della visione centrale a tutti i livelli della via nervosa visiva: occhio, retina, nervo ottico, tratto ottico, radiazioni ottiche e corteccia occipitale.<sup>8</sup>

Per questi motivi lo studio dei PEV risulta molto utile nella valutazione delle affezioni delle vie ottiche.<sup>4</sup> Nella pratica clinica il loro utilizzo più comune riguarda la valutazione di patologie del nervo ottico come per esempio le neuriti ottiche demielinizzanti. Durante la fase attiva della neurite ottica demielinizzante i PEV diventano non registrabili, mentre nella fase di remissione la latenza può tornare normale o diventare aumentata nel caso di demielinizzazione.<sup>8</sup>

Inoltre i PEV consentono di differenziare le lesioni ottiche pre chiasmatiche (del nervo ottico) da quelle retrochiasmatiche: nelle prime i PEV sono alterati in entrambi gli emisferi, mentre nelle seconde soltanto nell'emisfero corrispondente al lato della lesione.

Esiste infine una seconda tipologia di PEV definiti "multifocali" (PEVmf) i quali registrano la topografia del campo visivo che si estende eccentricamente oltre i  $32^\circ$  dal punto di fissazione. Essi pertanto, comprendendo segnali provenienti anche da aree periferiche, producono una mappa obiettiva del campo visivo sempre ben correlata con la perimetria (sia nel caso di neuropatie ottiche sia nel caso di patologie delle successive vie ottiche).<sup>7</sup>

## 6. LE TERAPIE PER LA NEUROPATIA OTTICA

Le terapie utilizzate per la neuropatia ottica variano in base alla causa scatenante.

Nella maggior parte di quelle sopra descritte si somministrano farmaci steroidei per via endovenosa o per via orale. Essi vengono prescritti al fine di ridurre più velocemente la fase acuta della patologia, i relativi sintomi infiammatori e quando possibile, il ripristino della visione in tempi più rapidi (neuropatia infiammatoria). In altri casi la loro prescrizione è finalizzata a prevenire l'estensione della patologia anche all'occhio controlaterale (neuropatia ischemica).<sup>4,7,8</sup>

Oltre a questi farmaci o in alternativa ad essi possono esserne somministrati degli altri con funzione più specifiche dovute alla causa scatenante l'otticopatia:

- farmaci a base di estroprogestinici per il trattamento di meningiomi (neuropatia compressiva)
- farmaci antiaggreganti piastrinici in caso di neuropatia ischemica anteriore non arteritica
- Interferone-beta-1a o immunomodulanti in caso di malattie demielinizzanti (neuropatia infiammatoria)
- antibiotici in caso di infezioni (neuropatia infiammatoria)
- immunomodulanti/soppressivi in caso di malattie autoimmuni (neuropatia infiammatoria)
- folati e integratori vitaminici in caso di neuropatie tossico-carenziali

Oltre a questi trattamenti possono essere raccomandati dei cambiamenti o delle attenzioni in alcune abitudini di vita:

- evitare fumo e alcol (neuropatia ereditarie e tossico-carenziali)
- seguire una buona dieta alimentare (neuropatia tossico-carenziale)

Un ulteriore trattamento è rappresentato anche dalla chirurgia. Essa può essere sfruttata sia nella rimozione di tumori come nel caso di otticopatia compressiva, sia in alcuni interventi per il drenaggio di emorragie, asportazione di materiale reattivo o riduzioni di fratture, come avviene nel caso di neuropatia ottica traumatica.

Infine, in alcuni casi possono essere sfruttati alcuni benefici derivanti da trattamenti ancora in fase sperimentale ma che si sono dimostrati efficaci nel miglioramento della visione e come

neuroprotettori. Essi sfruttano la cosiddetta “plasticità cerebrale” e li presenterò qui di seguito.<sup>4,7,8</sup>

## **6.1 Plasticità cerebrale e terapie sperimentali**

Una lesione alle vie ottiche, come quella che avviene nel caso di otticopatie, comporta un'interruzione della trasmissione degli stimoli sensoriali dalla struttura danneggiata alla corteccia visiva. Ne consegue una modificazione della rappresentazione visiva sensoriale la quale si traduce poi in veri e propri cambiamenti strutturali delle sinapsi neuronali.

La rappresentazione visiva a livello corticale infatti, non è statica, ma soggetta alla “plasticità cerebrale”. Le sue sinapsi quindi possiedono la capacità di riorganizzarsi e recuperare in seguito a condizioni lesive. Inoltre è stato dimostrato che questa abilità non caratterizza soltanto il periodo critico di sviluppo di una certa struttura, ma è presente anche in età adulta e può essere sfruttata nelle pratiche riabilitative (Làdavas et al., 2020).<sup>9</sup>

Tuttavia secondo alcuni studi una limitazione a questo processo è data dall'estensione della lesione. Vi sono infatti teorie come quella di Sabel riguardo all'attivazione visiva residua (“Vision restoration after brain and retina damage: Residual Vision Activation Theory”, Sabel et al., 2011), le quali sostengono che soltanto le strutture cerebrali parzialmente danneggiate possono riportare un recupero visivo. Allo stesso modo anche il cosiddetto “Minimal Residual Structure Hypothesis” sostiene che il recupero della visione avviene soltanto se un numero minimo di cellule sopravvive all'interno della struttura danneggiata.

In conclusione, è quindi possibile riattivare le funzioni visive delle strutture cerebrali residue con delle tecniche che sfruttano la plasticità cerebrale visiva. Ne sono un esempio alcune tecniche di stimolazione elettrica e le tecniche di riabilitazione neurovisiva, così come sostenuto da Sabel et al. (2011). Esse vengono spesso eseguite in combinazione con terapie chirurgiche, farmacologiche e radioterapiche.<sup>10</sup>

L'efficacia di queste terapie sperimentali è stata comprovata da numerosi studi nella letteratura scientifica.<sup>3,11,12,13,14</sup>

### 6.1.1 Apprendimento percettivo

L'apprendimento percettivo (Perceptual Learning, PL) rappresenta il processo con cui l'allenamento in determinati compiti percettivi migliora le prestazioni legate a tali attività di percezione (Lu, Hua, Huang, Zhou & Doshier, 2011). Negli uomini è stata documentata l'efficacia dell'apprendimento percettivo sia nella visione, sia in altri ambiti come quello uditivo e somato-sensoriale. Inoltre la modificazione funzionale che produce sembra mantenersi nel tempo<sup>15</sup>; infatti anche l'apprendimento percettivo visivo viene definito come un miglioramento a lungo termine delle prestazioni visive (Sasaki, Nanez & Watanabe, 2009)<sup>9</sup>.

Esso però, per poter apportare cambiamenti duraturi nel sistema percettivo, richiede una pratica attiva e ripetuta (Karni & Sagi, 1991). Esistono infatti dei veri e propri protocolli di allenamento da eseguire al computer e caratterizzati solitamente da stimoli visivi di tipologia Gabor patch (Figura 12).

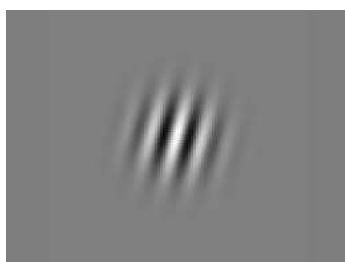


Figura 12: Gabor patch

L'esecuzione ripetuta di queste procedure porta il sistema visivo a modificarsi in risposta ai cambiamenti degli input visivi e di conseguenza a migliorare la visione.<sup>15</sup>

Questo miglioramento può avvenire nel rilevamento di varie caratteristiche visive degli stimoli: l'orientamento (Doshier & Lu 1998, Doshier & Lu 1999, Schoups et al. 1995, Vogels & Orban 1985), la frequenza spaziale (Bennett & Westheimer 1991, Fiorentini & Berardi 1981), la fase (Doshier et al. 2010, Fiorentini & Berardi 1980), il contrasto (Adini et al. 2004, Dorais & Sagi 1997, Sowden et al. 2002), il colore (Casey & Sowden 2012, Özgen & Davies 2002, Thurston & Dobkins 2007), l'acuità (Bennett & Westheimer 1991, Westheimer 2001).

Inoltre, sebbene la ricerca si sia concentrata sullo sviluppo delle competenze percettive negli adulti (Lu et al. 2011), l'apprendimento percettivo visivo contribuisce anche a miglioramenti funzionali durante lo sviluppo (Atkinson et al. 1977, Gibson 1969), può migliorare le prestazioni visive durante l'invecchiamento (DeLoss et al. 2015) e svolge una funzione importante nella riabilitazione visiva (Lu et al. 2016).<sup>16</sup>

Per quanto riguarda l'occhio infatti, diversi studi hanno dimostrato che, nonostante un danno strutturale al nervo ottico e una ridotta qualità dell'input visivo, la corteccia primaria è capace di riorganizzarsi funzionalmente per migliorare l'interpretazione delle informazioni visive degradate (Levi et al., 1996; Sagi, 2011).<sup>10</sup>

### 6.1.2 Stimolazione elettrica

La stimolazione elettrica (Electrical Stimulation, ES) costituisce una strategia terapeutica finalizzata a stimolare i neuroni lungo il percorso visivo con corrente elettrica.

Ci sono otto percorsi tramite i quali l'ES può essere somministrato ai pazienti allo scopo di migliorare la vista: approccio transcorneale, transpalpebrale, transorbitale, sottoretinico, epiretinico e transcoroidale, nonché la stimolazione diretta del nervo ottico o del cervello.

Le stimolazioni oculari sono minimamente invasive e semplici da effettuare; la stimolazione del cervello invece è più invasiva ma utile quando le connessioni tra l'occhio e il cervello sono compromesse, come nel caso del glaucoma avanzato.

In questa tesi ci limiteremo alla considerazione della stimolazione elettrica con modalità non invasive: transcorneale, transpalpebrale e transorbitale (Figura 13).

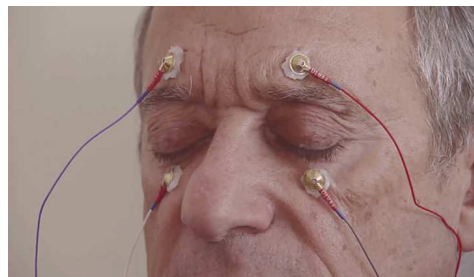


Figura 13: esempio di stimolazione elettrica transorbitale

La ricerca anche su queste ultime fornisce varie prove di come costituiscano una terapia promettente nel preservare o ripristinare la vista in diverse malattie della retina e del nervo ottico.<sup>3</sup> Ne sono un esempio tutti gli studi effettuati sull'utilizzo di questa procedura per il miglioramento visivo di soggetti affetti da neuropatia ottica.<sup>2,3,12,14</sup>

## **7. LETTERATURA SCIENTIFICA: ES E PL e LA NEUROPATIA OTTICA**

Tramite la banca dati "Pubmed" sono stati approfonditi gli esiti, l'efficacia, i limiti e ulteriori considerazioni inerenti alle terapie sperimentali sopra descritte. Sono state utilizzate le parole chiave "electrical stimulation", "optic neuropathy" e "perceptual learning" ed è stato selezionato il filtro "free full text".

Per quanto riguarda solamente l'apprendimento percettivo non è stato necessario limitare la ricerca ad un intervallo temporale a causa della presenza di soli due studi utili a riguardo..

Relativamente alla stimolazione elettrica invece, ho riscontrato la presenza di numerosi studi che mi hanno portato a selezionare quelli più pertinenti degli ultimi dieci anni di ricerca. Gli studi considerati includono non solo articoli scientifici di casi clinici, ma anche revisioni di più studi. Alcuni di essi infatti riportano gli esiti sperimentali visivi dell'applicazione della stimolazione elettrica su un tipo di otticopatia; altri invece, grazie all'analisi di più studi, approfondiscono i meccanismi alla base del funzionamento di questa terapie e suggeriscono consigli per future ricerche.

### **7.1 Stimolazione Elettrica**

Per quanto riguarda la stimolazione elettrica sono presenti studi comprendenti due variabili: la tipologia di stimolazione elettrica e la specie di neuropatia ottica.

Uno studio riguarda la stimolazione elettrica transdermica applicata su pazienti affetti da NAION (Miura et al. 2023). Esso riporta il miglioramento dell'acuità e del campo visivo in circa la metà degli esaminati e la mancanza di eventi avversi.

Tuttavia questi effetti sono stati notati in un piccolo insieme di casi a seguito di brevi periodi di osservazione e trattamento e senza la presenza di un gruppo controllo.

Per questa stessa specie di otticopatia è stato eseguito un altro studio riguardante l'applicazione di stimolazione elettrica transcorneale, ovvero l' utilizzo di un elettrodo corneale (Fujikado et al. 2006).

Quest'ultimo riporta anch'esso il miglioramento dell'acuità e del campo visivo in alcuni esaminati, ma il diverso sito di applicazione degli elettrodi comporta un maggior rischio di

effetti collaterali. Negli studi che sfruttano questo tipo di stimolazione elettrica infatti sono stati segnalati alcuni lievi eventi avversi tra cui: una lieve cheratite superficiale, sensazione di corpo estraneo, irritazione congiuntivale e sintomi di secchezza oculare.<sup>17</sup> Questi effetti erano locali, transitori e sono guariti entro il giorno successivo.<sup>14</sup> Inoltre nello studio di Fujikado et al. (2006) dopo alcuni mesi dall'ultima somministrazione di questo trattamento, l'acuità visiva è stata compromessa; tuttavia è stato sufficiente un secondo trattamento per migliorarla nuovamente. Questo evento rafforza ancor di più la relazione causale tra la terapia e il miglioramento visivo.<sup>3</sup>

Un terzo studio esamina la stimolazione elettrica cutanea nei confronti di un'altra otticopatia: la neuropatia ottica ereditaria di Leber generata da mutazione mtDNA 11.778 (Kurimoto et al. 2020). Anche in questo caso sono stati riscontrati miglioramenti dell'acuità e del campo visivo in circa la metà dei casi; essi inoltre sono stati rilevati anche a distanza di due mesi dall'ultima stimolazione elettrica. Al contrario, i potenziali evocati visivi multifocali non hanno riportato alcun miglioramento a seguito del trattamento. Inoltre tramite ulteriori analisi di questo studio è stata riscontrata una correlazione significativa tra l'età d'esordio della patologia e il miglioramento del campo visivo: più giovane è il paziente al momento di insorgenza dell'otticopatia, più efficace è questo tipo di stimolazione elettrica nel miglioramento del campo visivo, indipendentemente dall'intervallo temporale tra l'esordio della malattia e l'inizio di questa terapia. Questo risultato è stato ipoteticamente attribuito al fatto che nei più giovani le cellule gangliari siano vive, anche se disfunzionali, o in grado di essere rigenerate a causa dell'elevata plasticità delle cellule progenitrici.

Per quanto concerne invece l'età del paziente al momento del trattamento, non è stata riscontrata alcuna correlazione con l'efficacia della terapia.

In questa esaminazione, così come nella precedente riguardante lo stesso tipo di trattamento, non sono stati rilevati problemi di tollerabilità della stimolazione, né alterazioni oculari.

Tuttavia sono presenti anche in questo studio alcune limitazioni come il piccolo numero di casi arruolati, la mancanza di un gruppo di controllo e il breve periodo di osservazione. Inoltre in un caso è stato rilevato un peggioramento del campo visivo a seguito del trattamento; questo è stato attribuito probabilmente all'esordio più recente della malattia rispetto agli altri casi, suggerendo un'ulteriore analisi per il futuro: la differenza dell'effetto di questa terapia nei pazienti in fase cronica rispetto a quelli in fase acuta. Probabilmente



dato questo caso eccezionale, questa terapia potrebbe risultare inadatta nei pazienti con LHON in fase acuta.<sup>18</sup>

Un altro studio considerato, molto significativo dal punto di vista scientifico, è quello riguardante la stimolazione transorbitale a corrente alternata ripetitiva (rtACS) in pazienti affetti da neuropatia ottica di varia origine (Gall et al. 2016). Questo trattamento ha indotto nei pazienti un miglioramento significativo della soglia media della perimetria statica, al contrario del gruppo di controllo. Inoltre questo parametro visivo è risultato ancora più elevato durante la valutazione di controllo a due mesi dall'ultima stimolazione elettrica. Per quanto riguarda gli effetti collaterali ne sono stati rilevati alcuni, seppur lievi, sia nel gruppo di controllo, sia nel gruppo sperimentale. Essi comprendono: vertigini transitorie, lievi mal di testa, sensazioni cutanee, mal di schiena e rigidità.

Per quanto riguarda i parametri fisiologici invece, come la pressione e la frequenza cardiaca, non sono state rilevate alterazioni indotte dalla stimolazione.

L'acuità visiva invece non ha subito alcun miglioramento a seguito del trattamento.<sup>2</sup>

In contrasto con quest'ultima rilevazione è presente una revisione (Amer Sehic et al. 2016) in cui sulla base di due studi (Sabel et al 2011, Fedorov et al. 2011), viene sostenuto che la stimolazione transorbitale nei pazienti con danni al nervo ottico ha mostrato aumenti significativi nell'acuità, oltre che nella capacità di rilevamento e nel campo visivo.

In uno degli studi più recenti considerati (Perin et al. 2020) vengono esaminate le varie tipologie di stimolazioni elettriche per il trattamento di patologie visive e ne viene definito un grado di raccomandazione, sulla base della classe di qualità degli studi. Secondo questa analisi per le patologie pre-chiasmatiche la miglior tipologia di stimolazione è quella transorbitale a corrente alternata, identificata con il miglior grado di raccomandazione, ovvero come terapia sicuramente efficace (considerazione comprensiva anche dello studio di Gall et al. 2016 descritto sopra, avente la migliore classe di qualità per gli studi scientifici). A fianco di essa invece, la stimolazione transcorneale, viene definita come "probabilmente efficace", a causa del minor grado di raccomandazione.<sup>14</sup>

Infine, la comprensione dei possibili meccanismi alla base del funzionamento della stimolazione elettrica non invasiva nella neuropatia ottica è lo scopo dei restanti studi considerati.

In essi ci sono varie teorie. Le principali sono:

- “teoria dell’attivazione visiva residua”: secondo questa teoria sostenuta da Sabel et al. (2011) le applicazioni di corrente non invasive provocano percezioni visive nella corteccia primaria (“fosfeni”), che possono generare cambiamenti dell’eccitabilità della corteccia e di altre strutture cerebrali migliorando le funzioni visive. Questa teoria si basa sul fatto che di solito la perdita della vista non è mai completa e alcune strutture vengono risparmiate dal danno. Stimolando le strutture funzionali residue con la stimolazione elettrica ripetitiva, il tessuto può essere riattivato e ripristinato. La stimolazione quindi ha l’effetto di rafforzare la trasmissione sinaptica e sincronizzare strutture parzialmente danneggiate.<sup>14</sup>
- inibizione dell’apoptosi neuronale: i meccanismi di questa teoria devono essere ancora approfonditi, ma ci sono alcune ipotesi. Una di queste è quella basata sul riscontro dell’alterazione di membri della famiglia del fattore di necrosi tumorale, che hanno un effetto proapoptotico sui neuroni retinici.<sup>12</sup> Una seconda ipotesi nel caso della TES, per esempio, è quella basata sull’aumento dell’afflusso di calcio (tramite i canali di voltaggio dipendenti di tipo L) generato dalla stimolazione elettrica, il quale può attivare un percorso cellulare anti-apoptotico.<sup>11</sup>
- rigenerazione assonale: a seguito di alcune stimolazioni elettriche è stato riscontrato un aumento di fattori di crescita così come di fattori neurotrofici, i quali agiscono come promotori della sopravvivenza, dello sviluppo e della rigenerazione dei neuroni.<sup>12</sup>
- inibizione dell’attivazione della microglia: ci sono varie prove dell’effetto della stimolazione elettrica sulla microglia. Essa risulta essere inibita e questo sembra favorire una maggiore sopravvivenza delle cellule gangliari retiniche.<sup>12</sup>

### 7.1.1 Sviluppi futuri

In conclusione la stimolazione elettrica ha un grande potenziale terapeutico nella neuropatia ottica grazie alla sua capacità di influenzare in modo non invasivo le attività cellulari e le funzioni visive, oltre che per la sua mancanza di rilevanti effetti collaterali. L’obiettivo è la sua futura applicazione clinica. A tal fine però sono necessari ulteriori studi più approfonditi riguardo ai meccanismi responsabili dei suoi effetti e la creazione di protocolli standard per il suo utilizzo. Pertanto risultano fondamentali ulteriori studi per l’ottimizzazione dei suoi parametri e la scelta del metodo di somministrazione più adatto

per ogni tipo di patologia.<sup>3,12</sup> Inoltre, come suggerito da quasi tutti gli studi considerati, sono necessarie ulteriori analisi sulla stabilità degli effetti neurali e visivi a lungo termine del trattamento. Idealmente è preferibile la comprensione di tutti questi fattori tramite studi clinici randomizzati, controllati con placebo e con un elevato numero di casi al loro interno.<sup>3,17,18</sup>

## 7.2 Apprendimento Percettivo

L'apprendimento percettivo è stato approfondito considerando utili due sole analisi (su quattro totali): una riguardante l'osservazione degli effetti di questo trattamento su un caso di neuropatia ottica traumatica (Vaitheeswaran et al. 2014) e l'altra riguardante una revisione narrativa degli effetti di entrambe le terapie sperimentali considerate in questa tesi (Battaglini et al. 2022).

Il primo studio considerato riporta un miglioramento di vari parametri a seguito dell'applicazione del PL: acuità visiva, sensibilità al contrasto, visione ravvicinata e stereoacuità (Vaitheeswaran et al. 2014).

Inoltre dopo sei mesi di allenamento l'acuità visiva è mantenuta allo stesso livello ed è stato rilevato un ulteriore miglioramento della sensibilità al contrasto. Non sono state necessarie ulteriori sessioni di PL per mantenere la funzione visiva.<sup>13</sup>

Alcuni studi hanno dimostrato che il PL migliora la funzione visiva in vari disturbi oculari accompagnati da offuscamento ottico, aumentando l'efficienza dell'elaborazione neuronale.<sup>13</sup> Altri hanno rilevato un aumento di varie abilità visive anche nella sua applicazione in soggetti sani. Queste abilità includono: sensibilità al contrasto e al colore, percezione del movimento e discriminazione di figure complesse.<sup>1</sup>

I meccanismi alla base del suo funzionamento si ipotizzano siano l'adattamento all'offuscamento e il miglioramento della sensibilità neuronale.<sup>13</sup>

Negli ultimi anni sono stati eseguiti alcuni studi anche riguardo all'associazione di entrambi i trattamenti sperimentali qui considerati. Infatti a volte sono necessarie numerose sessioni di PL per ottenere dei miglioramenti significativi.

Ad esempio, un'analisi riguardante la retinite pigmentosa trattata con stimolazione visiva e stimolazione elettrica ha rilevato dei miglioramenti visivi più significativi e duraturi rispetto alla stessa patologia trattata esclusivamente con stimolazione elettrica (De Rossi et al. 2020).

Il PL presenta una limitazione: il miglioramento visivo indotto è specifico per la capacità visiva allenata (Sagi 2011). Questo significa che se vengono addestrati alcuni pazienti usando compiti di orientamento, essi successivamente saranno più bravi a svolgere questo compito, ma il miglioramento non sarà osservato in un meccanismo visivo differente come ad esempio la sensibilità al contrasto.<sup>1</sup>

### 7.2.1 Sviluppi futuri

Sulla base della letteratura quindi, il PL rappresenta uno strumento utile ad aumentare le capacità del sistema sensoriale di rispondere a stimoli specifici.

Tuttavia riguardo alla neuropatia ottica ho riscontrato lo studio di un solo singolo caso riguardo i suoi effetti come unica terapia.

Al fine di convalidare l'effetto benefico di questa terapia e valutare la portata del miglioramento da essa indotto, sono necessari ulteriori studi casi-controllo più ampi. Inoltre manca l'analisi della sua efficacia in combinazione con la stimolazione elettrica. Come suggerito dalla revisione considerata (Battaglini et al. 2022), potrebbe essere interessante indagare i risultati dell'applicazione di un training percettivo in cui i pazienti devono riconoscere uno stimolo Gabor dopo una sessione di stimolazione elettrica transorbitale.

In questo modo, a seguito della stimolazione dei fotorecettori e delle cellule gangliari retiniche con il trattamento elettrico, il compito percettivo potrebbe potenziare i neuroni corticali coinvolti nel riconoscimento delle forme.<sup>1</sup>

## 8. CONCLUSIONI

In generale, sulla base della letteratura scientifica rilevata riguardo le terapie sperimentali considerate, esse risultano essere temi ancora in fase di studio a causa della mancanza di ampi studi clinici randomizzati compresi di gruppo controllo, lunghi periodi di osservazione, ottimizzazione dei parametri e dei metodi di somministrazione.<sup>3,11,12,14,19</sup>

Attualmente, nonostante ciò, entrambi i trattamenti risultano essere promettenti come future terapie cliniche per gli effetti visivi della neuropatia ottica.

Quest'ultima considerazione, segnalata anche da vari studi considerati, rappresenta una grande innovazione rispetto a tesi passate secondo cui il deterioramento delle capacità visive in determinate patologie come l'otticopatia veniva considerato irreversibile.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Battaglini L, Di Ponzio M, Ghiani A, Mena F, Santacesaria P, Casco C. Vision recovery with perceptual learning and non-invasive brain stimulation: Experimental set-ups and recent results, a review of the literature. *RNN*. 19 agosto 2022;40(3)
2. Gall C, Schmidt S, Schittkowski MP, Antal A, Ambrus GG, Paulus W, et al. Alternating Current Stimulation for Vision Restoration after Optic Nerve Damage: A Randomized Clinical Trial. DeAngelis MM, curatore. *PLoS ONE*. 29 giugno 2016;11(6)
3. Sehic A, Guo S, Cho KS, Corraya RM, Chen DF, Utheim TP. Electrical Stimulation as a Means for Improving Vision. *The American Journal of Pathology*. novembre 2016;186(11)
4. Midenza E. *Malattie dell'apparato visivo*. CEDAM. Padova; 2006.
5. <https://www.sedesoi.com/occhio-vista-introduzione>
6. Rossetti A, Gheller P. *Manuale di optometria e contattologia*. Seconda Edizione. Bologna: Zanichelli; 2003.
7. Azzolini C, Carta F, Gandolfi S, Marchini G, Menchini U, Simonelli F, et al. *Clinica dell'apparato visivo*. Seconda Edizione. Milano: Edra; 2014.
8. Simonelli F, Midenza E, Quaranta L, Staurenghi G, Tognetto D, Versura P. *Oftalmologia*. Napoli: Idelson-Gnocchi; 2021.
9. Defranchi Sara, *I disturbi pre-chiasmatici e la riabilitazione visiva dell'otticopatia: apprendimento percettivo e stimolazione elettrica*, Tesi di Laurea, Università di Padova, 2021-2022
10. De Santis Chiara, *Otticopatie e Neuroriabilitazione Visiva: Training Riabilitativo mediante Neural Restoration Training*, Tesi di Laurea, Università di Padova, 2023-2024
11. Tao Y, Chen T, Liu B, Wang LQ, Peng GH, Qin LM, et al. The transcorneal electrical stimulation as a novel therapeutic strategy against retinal and optic neuropathy: a review of experimental and clinical trials. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(6)
12. Liu J, Ma AKH, So KF, Lee VWH, Chiu K. Mechanisms of electrical stimulation in eye diseases: A narrative review. *Advances in Ophthalmology Practice and Research*. agosto 2022;2(2)
13. Vaitheeswaran K, Kaur P, Garg S. *Perceptual Learning for Rehabilitation in*

- Traumatic Optic Neuropathy. *Neuro-Ophthalmology*. aprile 2014;38(2)
14. Perin C, Viganò B, Piscitelli D, Matteo BM, Meroni R, Cerri CG. Non-invasive current stimulation in vision recovery: a review of the literature. Antal A, Sabel B, curatori. *RNN*. 20 agosto 2020;38(3)
  15. Borsati Chiara, Apprendimento percettivo e lettura: effetti di un nuovo training di ricerca visiva, Tesi di Laurea, Università di Padova, 2021-2022
  16. Doshier B, Lu ZL. Visual Perceptual Learning and Models. *Annu Rev Vis Sci*. 15 settembre 2017;3
  17. Miura G, Fujiwara T, Ozawa Y, Shiko Y, Kawasaki Y, Nizawa T, et al. Efficacy and safety of transdermal electrical stimulation in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Bioelectron Med*. 25 ottobre 2023;9(1)
  18. Kurimoto T, Ueda K, Mori S, Kamada S, Sakamoto M, Yamada-Nakanishi Y, et al. A Single-Arm, Prospective, Exploratory Study to Preliminarily Test Effectiveness and Safety of Skin Electrical Stimulation for Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Clin Med*. 6 maggio 2020;9(5)
  19. Henrich-Noack P, Sergeeva EG, Eber T, You Q, Voigt N, Köhler J, et al. Electrical brain stimulation induces dendritic stripping but improves survival of silent neurons after optic nerve damage. *Sci Rep*. 4 aprile 2017;7(1)
  20. Murphy KM, Monteiro L. Anatomical and molecular development of the human primary visual cortex. *Front Cell Neurosci*. 30 settembre 2024;18