

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

Studio sull'efficacia dell'allenamento dicoptico multisessione combinato con la stimolazione cerebrale transcranica non invasiva nell'adulto ambliope

Relatore: Prof.ssa Clara Casco

Correlatore: Dott. Giulio Contemori

Laurenda: **Maria Grandotto**

Matricola: 1145973

Anno accademico 2018-2019

INDICE

INTRODUZIONE

1. CARATTERISTICHE DELL'AMBLIOPIA	6
1.1 Definizione di ambliopia.....	6
1.2 Soppressione corticale.....	7
1.3 Eziologia dell'ambliopia	7
1.4 Movimenti oculari	9
1.5 anomalie anatomiche	12
1.6 sviluppo neurale e periodo critico.....	15
1.7 anomalie percettive.....	16
1.7.1 stereopsi	17
1.7.2 acuità visiva.....	17
1.7.3 iperacuità.....	19
1.7.4 sensibilità al contrasto	19
1.7.5 localizzazione spaziale	20
1.7.6 integrazione del contorno	20
1.7.7 affollamento (crowding)	21
1.8 Test per la diagnosi dell'ambliopia	22
1.9 trattamenti per l'ambliopia	23
2. SCOPO DELLO STUDIO	25
3. MATERIALI E METODI	27
3.1 partecipanti	27
3.2 test effettuati	27
3.2.1. FRACT: sloan (acuity letters).....	27
3.2.2. FRACT: contrast gratings	28
3.2.3. FRACT: vernier	29
3.2.4. MATLAB: contrast gratings motion test	29
3.2.5. MATLAB: stereo random dots	30

3.2.6 MATLAB: colour plaid motion	31
3.2.7 TNO test for stereoscopic vision	32
3.3 stimolazione transcranica	32
3.3.1 principi della stimolazione	32
3.3.2 apparato strumentale	34
3.4 training	35
3.5 elettroencefalogramma	36
4. ANALISI DEI DATI E RISULTATI	38
4.1 Acuità visiva di Sloan	38
4.2 Acuità visiva di Vernier	40
4.3 Gratings motion	43
4.4 Plaid Motion	43
4.5 Random Dots & Stereo Random Dots	45
4.6 Sensibilità al contrasto	46
4.7 stereopsi	50
4.8 Elettroencefalogramma	51
5. DISCUSSIONE	53
6.CONCLUSIONE	57
BIBLIOGRAFIA	58
APPENDICE.....	71

INTRODUZIONE

Il lavoro di tesi vuole trattare il tema dell'ambliopia, andando a descriverne caratteristiche, trattamenti e come essa influenzi la percezione visiva. L'elaborato inoltre prevede uno studio sperimentale che intende indagare gli effetti del training dicoptico con tetris in relazione a differenti ambiti della percezione visiva in particolare sensibilità al contrasto, acuità visiva, stereopsi, percezione del movimento, integrazione del contorno e affollamento. Si vuole dimostrare quindi l'efficacia dell'allenamento dicoptico in particolar modo associato a stimolazione transcranica non invasiva. I miglioramenti che si intendono dimostrare non vengono indagati solamente a livello della percezione visiva ma anche a livello della risposta corticale, studiata attraverso le misure ottenute mediante l'elettroencefalografia.

Negli ultimi due decenni c'è stato un crescente interesse per lo sviluppo di metodi più efficaci per il trattamento dell'ambliopia e per l'estensione del trattamento oltre il periodo critico, come esemplificato da nuovi studi clinici (Repka e Holmes, 2012) e nuovi studi di ricerca di base (per recensioni recenti vedi Birch, 2013; Hess, Thompson, & Baker, 2014; Levi, 2012; Levi & Li, 2009). Allo stesso tempo, negli ultimi dieci anni, numerosi studi hanno documentato come ricche forme di esperienza possano innescare la plasticità del cervello oltre il periodo critico (Bavelier et al., 2010; Hensch, 2005; Knudsen, 2004; Lillard & Erisir, 2011). Questa combinazione di fattori è particolarmente sorprendente, in quanto il trattamento dell'ambliopia oltre il periodo critico appare a portata di mano. Tuttavia, non è noto quale intervento sia più efficace, quali pazienti possano trarre beneficio e se i pazienti che si sono ripresi lo abbiano fatto attraverso meccanismi simili.

1. CARATTERISTICHE DELL'AMBLIOPIA

1.1 DEFINIZIONE DI AMBLIOPIA

L'ambliopia è un disturbo neuro-evolutivo della corteccia visiva che deriva da un'esperienza visiva anormale nelle prime fasi della vita, che colpisce tra l'1% e il 4% della popolazione generale (Ciuffreda, Levi e Selenow, 1991; McKean-Cowdin et al., 2013 ; MEPEDS, 2009; Williams et al., 2008,). L'ambliopia di solito ha inizio entro i primi 3 anni di vita e si pensa che rifletta alterazioni delle proprietà dei neuroni nelle prime aree corticali (V1 e V2) probabilmente anche già nel nucleo genicolato laterale (Bi et al., 2011; Hess et al., 2009; Kiorpes, 2006; per una recente revisione dei meccanismi vedi Levi, 2013). Di conseguenza, i deficit sensoriali comprendono una perdita di acutezza visiva, nonché di stereopsi, acuità di posizione e sensibilità al contrasto, in particolare alle alte frequenze spaziali (Levi, 2006). Recenti lavori suggeriscono che il deficit ambliopico sia poi amplificato a valle (Levi, 2006; Muckli et al., 2006). Pertanto, gli ambliopi soffrono non solo di deficit sensoriali, ma anche di deficit non spiegati semplicemente da considerazioni di basso livello (Farzin e Norcia, 2011; Kiorpes, 2006; Levi, 2006; Sharma, Levi e Klein, 2000). Questi includono l'elaborazione di stimoli di secondo ordine, l'integrazione dei contorni e i limiti temporali, spaziali e / o di capacità attentiva. Pertanto, l'ambliopia porta a deficit nella visione di base e il deficit si riflette anche ad altri aspetti della percezione visiva. Quando entrambi gli occhi stanno guardando, l'input dall'occhio ambliope dà un contributo notevolmente impoverito o assente nella percezione visiva. Pertanto, in normali condizioni visive, un individuo ambliope con entrambi gli occhi aperti vedrà solo una rappresentazione monoculare (occhio singolo) dell'ambiente visivo. Questo porta a una serie di problemi percettivi in particolare la percezione di profondità, che è compromessa. Si è ipotizzato che la perdita di funzione visiva in un occhio (cioè ambliopia), sia il problema principale e che la perdita di binocularità sia una conseguenza secondaria. Tuttavia, una possibilità alternativa è che la perdita di binocularità sia il problema primario, che poi porta all'ambliopia. Se è così, allora l'approccio attuale al trattamento, che è quello di ripristinare la visione nell'occhio

ambliope utilizzando solo metodi monoculari, potrebbe non essere l'ideale. Un miglior approccio può essere quello di indirizzare la funzione visiva binoculare direttamente.

1.2 SOPPRESSIONE CORTICALE

Alla base dell'ambliopia sembra essere responsabile il fenomeno della soppressione corticale, definita come l'influenza inibitoria che l'occhio dominante ha sull'occhio ambliope in un contesto di visione binoculare (Hess et al., 2014). Ciò comporta a livello della corteccia visiva, che vi si crei un'area di rappresentazione corticale dell'input visivo alterato, nella quale i neuroni adibiti alla visione non sono in grado di rispondere quando viene presentato uno stimolo visivo. In tal modo, solamente l'occhio dominante, sviluppato correttamente, vede lo stimolo presentato e allo stesso tempo sopprime l'attività visiva del controlaterale (Körtvélyes et al., 2012; Li et al., 2013; Wright, 2003). In questo senso interviene il fenomeno della soppressione, che vuole impedire il fenomeno della diplopia (visione doppia).

1.3 EZIOLOGIA DELL'AMBLIOPIA

L'ambliopia può essere dovuta a diverse cause e di conseguenza assumere differenti tipologie: ambliopia da anisometropia, ambliopia da strabismo e ambliopia da privazione.

L'ambliopia da strabismo è unilaterale e dovuta a inibizione attiva delle vie retino-corticali del segnale visivo che ha origine in fovea nell'occhio deviato. In questo modo viene evitato il fenomeno della diplopia ma, affinché avvenga ciò, l'occhio ambliope viene soppresso.

Nel caso dell'ambliopia da privazione vi è all'origine l'impossibilità di un corretto sviluppo da parte del sistema visivo. Questa condizione può essere causata da alcuni fenomeni come ptosi palpebrale, cataratta congenita, opacità dei mezzi diottrici che hanno come conseguenza una riduzione della stimolazione retinica.

L'anisometropia è presente dalla metà ai due terzi degli ambliopi (Flynn e Cassady, 1978; Flom and Bedell, 1985; Attebo et al., 1998; Robaei et al., 2006; Friedman et al., 2009; MEPEDS, 2009); il termine anisometropia si riferisce a una differenza nell'errore di rifrazione sferocilindrica tra l'occhio destro e quello sinistro. Ed è di solito riservato per differenze clinicamente significative nell'errore di rifrazione che superano un certo criterio, ad es. $\geq \pm 0.75D$. È generalmente considerata un'anomalia della lunghezza assiale fondamentale in cui differiscono le dimensioni degli occhi destro e sinistro (Sorsby et al., 1962b; Bradley et al., 1983; Rabin et al., 1983; Smith and Hung, 1999; Smith et al., 1999; Hung et al., 1995; Tong et al., 2004; Cass and Tromans, 2008; O'Donoghue et al., 2013), ma in alcuni casi può essere refrattivo quando il potere ottico degli occhi differisce. L'anisometropia non è puramente un problema di differenza di lunghezza assiale destra rispetto all'occhio sinistro in quanto anche gli individui con anisometropia tendono ad esibire alti livelli di astigmatismo (Ingram, 1979; Qin et al., 2005; Dobson et al., 2008a) e gli individui con aniso-astigmatismo (definito come la differenza assoluta nell'astigmatismo rifrattivo, ad esempio Huynh et al., 2006; O'Donoghue et al., 2013) mostrano differenze nella toricità corneale.

Lo strabismo e l'anisometropia sono considerati le due cause principali dell'ambliopia. Sia nella letteratura clinica che in quella scientifica di base è affermato ciò (Flom e Bedell, 1985; Smith et al. 1985; Kiorpes et al., 1987; Ciuffreda et al., 1991; von Noorden, 2002 ; Simons, 2005; MEPEDS, 2009). Poiché studi prospettici di modelli animali mostrano chiaramente che l'anisometropia può precedere l'ambliopia (Smith et al., 1985), che l'ambliopia può precedere l'anisometropia (Kiorpes e Wallman, 1995) e che la privazione monoculare può influenzare sia la crescita oculare (Raviola e Wiesel, 1978) ; Wiesel e Raviola, 1977, 1979) e i circuiti sinaptici corticali (Hubel et al., 1977; Wiesel e Hubel, 1963, 1965) con conseguente anisometropia e ambliopia, tre ipotesi emergono come spiegazioni praticabili del perché anisometropia e ambliopia siano spesso scoperti insieme: (1) Ipotesi 1: l'anisometropia provoca ambliopia (ad esempio a causa della sfocatura monoculare cronica e quindi una forma di privazione monoculare, che porta a un'interazione binoculare anormale a causa della

differenza interoculare nella chiarezza dell'immagine retinica, Ciuffreda et al. 1991), (2) Ipotesi 2: l'ambliopia provoca anisometropia (a causa di interferenze nel processo di emmetropizzazione) e (3) Ipotesi 3: un terzo fattore provoca un'interruzione di emmetropizzazione dell'occhio e funzione corticale. In effetti, tutte e tre queste ipotesi richiedono qualche anomalia iniziale per innescare l'anisometropia e / o l'ambliopia. Nella maggior parte dei casi, i medici non sono in grado di identificare questo innesco apparente a meno che non sia costituito da segni clinicamente osservabili, come ptosi o strabismo. Poiché sia l'anisometropia che l'ambliopia possono esistere senza segni e sintomi evidenti, i giovani pazienti con ambliopia e / o anisometropia non si trovano comunemente fino a quando non sono entrati nel sistema scolastico (Ingram, 1977; Shaw et al., 1988; Woodruff et al., 1994), a quel punto l'evento iniziale che ha scatenato l'ambliopia o l'anisometropia potrebbe essere in un lontano passato. Al contrario, i pazienti con strabismo in genere si presentano in una clinica in età molto più giovane a causa della natura palese dell'esotropia e dell'exotropia. I bambini a cui viene diagnosticata ambliopia da strabismo presentano un'età media di circa 3,5 anni, mentre quelli con ambliopia da anisometropia (e nessun evidente strabismo) sono in media 3 anni più vecchi (Ingram, 1977; Shaw et al., 1988; Woodruff et al., 1994).

1.4 MOVIMENTI OCULARI

I movimenti oculari non sono fondamentali per premettere lo studio, sono comunque di rilevante importanza per un'approfondita comprensione del fenomeno dell'ambliopia.

Per le persone con visione normale e controllo oculomotore normale, gli occhi sono costantemente in movimento anche quando tentano di mantenere una fissazione stabile su un bersaglio visivo. Questi movimenti oculari involontari durante la fissazione comprendono tremori, derive lente e microsaccadi. I tremori sono movimenti oscillatori ad alta frequenza dell'occhio e sono difficili da misurare con la maggior parte dei dispositivi di misurazione del movimento oculare convenzionali. Tuttavia, i tremori sono generalmente considerati non funzionali.

Le derive lente sono movimenti lenti degli occhi, di solito con un'ampiezza <10 arc min (Ditchburn & Ginsborg, 1953; Krauskopf, Cornsweet & Riggs, 1960; Nachmias, 1961; Ratliff & Riggs, 1950; Steinman et al, 1975). Le microsaccadi sono saccadi in miniatura o movimenti oculari veloci intervallati da derive lente. Di solito si verificano tra 0,5 e 3 al secondo, con un'ampiezza <30 arc min (Cherici et al, 2012; Ditchburn & Ginsborg, 1953; Ratliff & Riggs, 1950; Sansbury et al, 1973; Steinman et al, 1975).

Per le persone con ambliopia, è noto che la velocità delle derive lente è maggiore rispetto agli occhi normali (Bedell et al, 1990; Ciuffreda et al, 1979; Schor & Hallmark, 1978) e che anche l'ampiezza delle derive lente è maggiore (Ciuffreda, Kenyon & Stark, 1979; Schor & Hallmark, 1978). Per quanto riguarda i microsaccadi, Ciuffreda et al hanno riportato una frequenza di occorrenza di ~ 1 al secondo (intervallo: 0,3 - 2 al secondo), con una frequenza e un'ampiezza maggiori quando l'occhio ambliopico fissa un bersaglio monocolarmente. Schor e Hallmark (1978) e Schor e Flom (1975) riportarono anche intervalli simili di frequenza di microsaccadi, anch'essi superiori ai valori osservati nei normali controlli. Al contrario, un recente studio non ha riportato differenze nella frequenza o nell'ampiezza delle microsaccadi tra gli occhi ambliopici e non ambliopici di ambliopi e normali occhi di controllo (González et al, 2012). Tuttavia, questi studi che esaminano le caratteristiche dei movimenti oculari fissazionali si estendono per diversi decenni e hanno utilizzato diverse tecniche e dispositivi (con diverse capacità di precisione e risoluzione) per misurare i movimenti oculari fissativi, quindi non è chiaro quanto siano comparabili i risultati tra diversi studi. Una caratteristica dei movimenti oculari fissativi che non viene catturata dalle proprietà di derive lente e microsaccadi è la variabilità delle posizioni oculari durante la fissazione o la stabilità della fissazione. È stato a lungo documentato che gli occhi ambliopici hanno scarsa stabilità di fissazione (Schor & Hallmark, 1978; Zhang et al, 2008). Tuttavia, ad oggi, non è chiaro quali fattori limitino la stabilità della fissazione negli occhi ambliopici. Gonzalez et al (2012) hanno affermato che l'instabilità di fissazione negli occhi ambliopici è dovuta a derive lente, in quanto non hanno trovato alcuna differenza in termini di frequenza e

ampiezza delle microsaccadi tra i loro gruppi ambliopici e di controllo. Tuttavia, un recente lavoro che esamina la relazione tra stabilità della fissazione e movimenti oculari fissativi nelle persone con malattia maculare suggerisce che l'ampiezza delle microsaccadi è il principale contributo all'instabilità della fissazione (Kumar & Chung, 2014). Pertanto, è concepibile che la stabilità della fissazione nelle persone con ambliopia sia limitata dall'ampiezza delle microsaccadi, proprio come nelle persone con degenerazione maculare. La visione della forma è compromessa negli occhi ambliopici. Dato che i movimenti oculari fissazionali sono anormali negli occhi ambliopici, una domanda logica è se i movimenti oculari fissazionali anormali limitano la visione della forma nelle persone con ambliopia. È stato segnalato che molti aspetti della visione negli occhi ambliopici sono influenzati da movimenti oculari fissazionali, inclusi ma non limitati a: acutezza posizionale (Levi & Klein, 1982; 1983; 1985; Hess & Holiday, 1992; Demanins & Hess, 1996), soglie di spostamento (Levi, Klein & Aitsebaomo, 1984), integrazione dei contorni (Hess & Demanins, 1998; Levi, Yu, Kuai & Rislove, 2007) e affollamento (Flom, Weymouth & Kahneman, 1963; Hess & Jacobs, 1979; Levi & Klein, 1985; Bonne, Sagi & Polat, 2007; Song, Levi & Pelli, 2014). Tuttavia, poiché la ridotta acuità visiva è la condizione indispensabile dell'ambliopia, eravamo molto interessati ad esaminare quali caratteristiche (o eventuali) dei movimenti oculari fissativi (se presenti) sono il fattore principale che limita l'acuità nelle persone con ambliopia. Inoltre, eravamo interessati a determinare se esiste una correlazione positiva tra acutezza visiva e stabilità di fissazione. Tale correlazione è osservata nelle persone con malattia maculare (Reinhard et al, 2007; Tarita-Nistor, Brent, Steinbach e González, 2011), e ci sono alcuni recenti tentativi di testare se tale relazione esiste anche negli occhi ambliopici, con incoerenza risultati. Da un lato, sulla base dei risultati di 13 ambliopi adulti (strabismo [n = 5], anisometropico [n = 4] e misto [n = 4]), González et al (2012) hanno concluso: "Per il gruppo ambliopia, visivo l'acuità e la stabilità della fissazione non hanno mostrato correlazioni significative." (p. 5391). D'altra parte, Subramanian, Jost e Birch (2013) hanno ottenuto misurazioni da un ampio campione di bambini con ambliopia e hanno trovato una significativa correlazione positiva tra acutezza visiva e stabilità di fissazione quando i dati sono

stati considerati per tutti i gruppi insieme. La correlazione era la più forte per il gruppo di ambliopia strabica ($p = 0,002$, $n = 7$), seguita dal gruppo di ambliopia mista ($p = 0,04$, $n = 24$), ma non era significativa per il gruppo di ambliopia anisometropica ($p = 0,26$, $n = 20$). La questione se esiste una correlazione positiva tra acutezza visiva e stabilità della fissazione è importante perché se esiste davvero una tale correlazione, allora il trattamento per l'ambliopia può beneficiare di procedure volte a migliorare la stabilità della fissazione. Notiamo che la correlazione non implica la causalità e che diversi studi precedenti hanno affrontato il ruolo dei movimenti oculari fissativi nella limitazione dell'acuità (Schor & Flom, 1978; Ciuffreda et al, 1979; Hess, 1977) in una manciata di osservatori ambliopici.

1.5 ANOMALIE ANATOMICHE

Le basi neurali dell'ambliopia sono oggetto di dibattito. Sono state suggerite le seguenti possibilità: perdita di cellule foveali, riduzione dell'ingrandimento corticale, perdita di risoluzione spaziale delle cellule foveali e disordine topografico nella mappa cellulare. Per risolvere questo, (Clavagnier, S., Dumoulin, S.O. & Hess, R.F. (2015).) intrapresero un'analisi di imaging a risonanza magnetica funzionale del campo ricettivo di popolazione (pRF) nel campo centrale negli esseri umani con ambliopia da moderata a grave. Misurarono quindi la relazione tra dimensione media di pRF ed eccentricità retinica nelle aree visive retinotopiche. I risultati hanno mostrato che l'ingrandimento del pRF foveale è normale negli ambliopi strabici. Tuttavia, il pRF è maggiore per l'occhio ambliope. Essi ipotizzano che l'ingrandimento del pRF rifletta la perdita della risoluzione cellulare o un aumento di rumore di posizione all'interno della rappresentazione corticale dell'occhio ambliopico. Psicofisicamente, i tratti distintivi dell'ambliopia includono una perdita di sensibilità al contrasto ad alte frequenze spaziali (Hess e Howell, 1977; Levi e Harwerth, 1977), distorsioni spaziali (Hess et al., 1978; Lagrèze e Sireteanu, 1991) e errata localizzazione (Bedell and Flom, 1981; Levi et al., 1985; Hess e Holliday,

1992; Mansouri et al., 2009), nonché ridotta sensibilità globale per forma e movimento (Aaen-Stockdale et al., 2007). Nell'ambliopia da strabismo, la perdita percettiva è limitata al campo centrale (Hess e Pointer, 1985). Anche se potrebbe non esserci un'unica spiegazione per tutti questi deficit psicofisici, sono state avanzate diverse spiegazioni per dar conto della riduzione di sensibilità al contrasto foveale e di localizzazione. Questi includono la perdita di cellule guidate dall'occhio ambliopico (AME; Levi, 1991) che porta al sotto-campionamento (Levi e Klein, 1983; Sharma et al., 1999), riduzione dell'ingrandimento di area corticale (Hussain et al., 2015), proiezione disordinata (Hess et al., 1978; Mansouri et al., 2009) e perdita della risoluzione spaziale dei neuroni foveali (Demanins et al., 1999). I modelli animali di ambliopia hanno dimostrato che lo strabismo o l'anisometropia producono una serie di deficit corticali nella V1, una perdita di binocularità delle cellule corticali (Hubel e Wiesel, 1965), un disequilibrio nel rapporto nell'equilibrio eccitazione / inibizione delle cellule binoculari (Sengpiel e Blakemore, 1996; Smith et al., 1997), ridotta forza delle interazioni laterali tra cellule (Roelfsema et al., 1994) e ridotta sensibilità al contrasto media e risoluzione spaziale media dei neuroni foveali (Kiorpes et al., 1998). Non è chiaro se il numero di cellule guidate dall'AME sia diverso da quello guidato dall'altro occhio di fissaggio (FFE). Esiste un supporto neurofisiologico per il deficit ambliopico che va ben oltre V1 (Tao et al., 2014; Shooner et al., 2015). I risultati dell'imaging cerebrale nell'uomo con ambliopia sono stati incoerenti. Alcuni studi hanno sostenuto la normale funzione V1 con il disturbo limitato esclusivamente alla corteccia extrastriata (Imamura et al., 1997; Sireteanu et al., 1998). Altri hanno sostenuto che l'attivazione di V1 è ridotta (Demer et al., 1988; Kabasakal et al., 1995; Goodyear et al., 2000; Barnes et al., 2001; Choi et al., 2001; Algaze et al., 2002; Conner e Mendola, 2005). Numerosi studi hanno dimostrato che anche la corteccia visiva extrastriata è interessata (Barnes et al., 2001; Conner et al., 2007; Li et al., 2007b). Tuttavia, ad oggi l'imaging del cervello umano non ha risolto se il deficit corticale sia dovuto a un minor numero di cellule, a un ridotto

ingrandimento corticale per l'input dell'AME, a una proiezione disordinata o alla perdita della risoluzione spaziale delle cellule per l'input dell'AME.

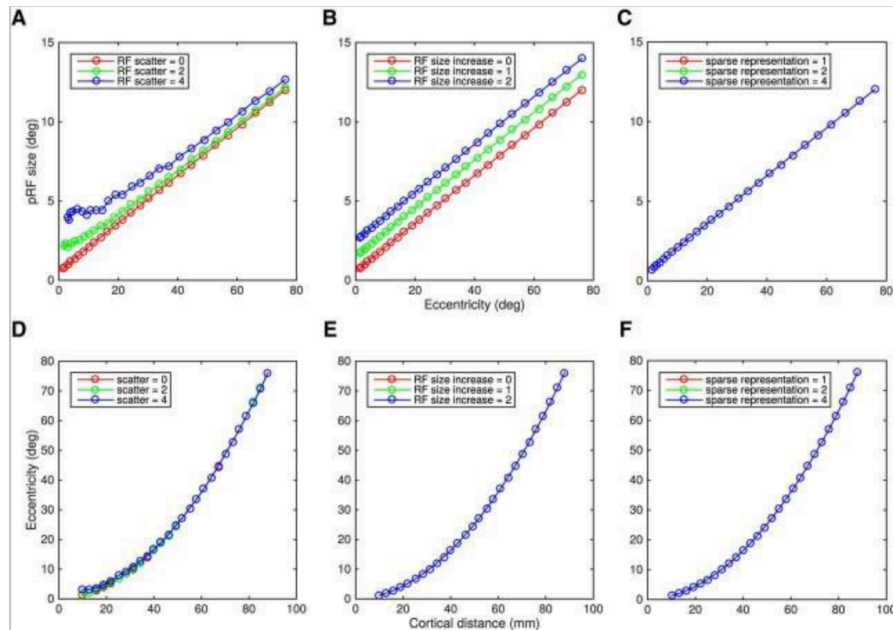


Figura 1: Effetto di diversi tipi di anomalie nella stima di pRF. I pRF sono stati costruiti e campionati regolarmente su una superficie corticale.

La Figura 1 mostra una simulazione di come diversi tipi di disturbi cellulari (ad esempio, perdita della risoluzione spaziale delle cellule, aumento del disordine cellulare e riduzione del campionamento cellulare) influenzerebbero le misure del campo ricettivo della popolazione (pRF). Il modello campiona regolarmente le risposte a livello di voxel da una fitta serie di campi ricettivi, i cui parametri sono stati presi da Harvey e Dumoulin (2011). La riga superiore mostra come cambia la dimensione pRF in funzione dell'eccentricità in funzione della dispersione (A) della dimensione (B) e della densità di campionamento (C). La riga inferiore mostra l'ingrandimento corticale (eccentricità vs distanza corticale) nelle stesse dimensioni). La perdita di campionamento entro i limiti esaminati qui (Fig. 1, a destra) non influirebbe né sulla dimensione della pRF né sull'ingrandimento corticale. L'allargamento dei campi recettivi cellulari (Fig. 1, al centro) produrrebbe un corrispondente aumento della dimensione del pRF a tutte le eccentricità ma nessun cambiamento nell'ingrandimento corticale. Una maggiore dispersione nella posizione dei campi recettivi cellulari (Fig. 1, a sinistra)

aumenterà la dimensione del pRF, in particolare nella fovea poiché l'intercettazione del pRF segue da vicino la dispersione RF. L'ingrandimento corticale non sarà interessato.

1.6 SVILUPPO NEURALE E PERIODO CRITICO

Le basi neurali dell'ambliopia devono ancora essere completamente chiarite, tuttavia i primi modelli di ambliopia da strabismo e anisometropia hanno riportato deboli risposte e perdite di risoluzione spaziale all'interno della V1. L'esperienza rimodella la connettività corticale durante le finestre dello sviluppo chiamate periodi critici. Per periodo critico si intende un arco temporale all'interno del quale è possibile sviluppare abilità percettive e sensoriali, grazie allo sviluppo adeguato dei sistemi neurali sottostanti, ancora immaturi, dipendentemente dalla normale esperienza con gli stimoli sensoriali. Come emerge dagli studi sugli animali (Hensch & Quinlan, 2018), se all'interno del periodo critico l'individuo è soggetto a deprivazione sensoriale è difficile che riesca a sviluppare le reti neuronali in modo adeguato (Daw, 1998).

La regolazione della efficienza sinaptica in base all'esperienza durante questi periodi stabilisce funzioni circuitali stabilizzate quando la plasticità del periodo critico diminuisce. Questi processi sono stati ampiamente studiati nella corteccia visiva in via di sviluppo, dove l'apertura e la chiusura del periodo critico sono orchestrate dall'assemblaggio, dalla maturazione e dal rafforzamento di distinti tipi di sinapsi. La specificità sinaptica di questi processi punta al coinvolgimento di distinti percorsi molecolari. I candidati attraenti sono le proteine transmembrane pre e post-sinaptiche che formano complessi adesivi attraverso la fessura sinaptica. Queste proteine che organizzano le sinapsi controllano lo sviluppo e il mantenimento delle sinapsi e modulano le proprietà strutturali e funzionali delle sinapsi. Prove recenti suggeriscono che hanno ruoli cardine nell'insorgenza e nella chiusura del periodo critico per la visione.

È noto che la plasticità cerebrale raggiunge il picco durante un periodo critico nella prima infanzia e successivamente diminuisce (Bavelier et al., 2010; Movshon & Van Sluyters, 1981; Wiesel, 1982). Mentre ciò evidenzia l'efficacia dell'intervento precoce per correggere i deficit dello sviluppo, l'assunto che la plasticità si concluda efficacemente dopo il periodo critico, ha avuto un effetto perverso nella pratica clinica. Ai pazienti ambliopici di età superiore ai sette anni viene spesso detto che non saranno mai in grado di recuperare l'acuità visiva o la stereopsi perché il loro sistema visivo è oltre il periodo critico per la visione binoculare. I cervelli giovani sono sicuramente molto più plastici di quelli più vecchi, eppure gli ultimi 15 anni hanno dimostrato che una notevole plasticità può ancora essere indotta oltre il periodo critico se viene fornito un input appropriato (Baroncelli, Maffei, & Sale, 2011; Bavelier et al., 2010 ; Hess, Thompson, & Baker, 2014; Levi, 2012; Levi & Li, 2009; Levi & Polat, 1996; Morishita & Hensch, 2008; Wong, 2012; Barollo et al., 2017).

1.7 ANOMALIE PERCETTIVE

Questa anomalia neurologica nel percorso visivo genera una vasta gamma di deficit visivi oltre la definizione basata sull'acuità clinica (per la revisione vedi Levi e Carkeet, 1993) tra cui, ad esempio, una ridotta sensibilità al contrasto a frequenze spaziali alte e medie (Hess e Howell, 1977; Hess, 1979; Levi e Harwerth, 1977; Bradley e Freeman, 1981; Levi, 1988), ridotta stereoacuità (Reinecke, 1979; McKee et al., 2003; O'Connor et al., 2010), alterata sensibilità a cambiamenti di forma e anomalie nell'elaborazione dei contorni (Hess et al., 1999; Kovacs et al., 2000; Chandna et al., 2001; Levi et al., 2007) più schemi anormali di interazione laterale (Bonneh, 2004; Polat et al., 2005). L'ambliopia mostra anche scarse prestazioni in compiti di localizzazione spaziale (Bedell e Flom, 1981; Bedell e Flom, 1983; Levi et al., 1987; Fronius et al., 2004) come compiti di iperacuità (test di Vernier) (Levi e Klein, 1982a, 1982b; Levi e Klein, 1983, 1985; Levi et al., 1985) e spesso mostrano una percezione errata di reticoli (Hess et al., 1978; Barrett et

al., 2003) e altri obiettivi (Pugh, 1958; Lagreze e Sireteanu, 1991 ; Sireteanu et al., 2008).

1.7.1 STEREOPSI

In normali condizioni di visione quotidiana, con entrambi gli occhi aperti, la visione delle persone con ambliopia è dominata dall'occhio forte. Pertanto, Webber e Wood (2005) suggeriscono che il deficit più comune associato all'ambliopia in condizioni di visione ordinaria (binoculare) è la percezione stereoscopica compromessa. Ciò non sorprende perché è ben noto che nella visione normale, degradando la visione di un occhio sfocando, filtrando o riducendo il contrasto (Donzis et al., 1983; Legge & Gu, 1989; Menon, Bansal e Prakash, 1997 ; Westheimer & McKee, 1980), riduce la stereoacuità. Inoltre, la stereopsi è più degradata se dovuta a sfocatura monoculare (o riduzione del contrasto monoculare) piuttosto che a sfocatura di entrambi gli occhi (Legge & Gu, 1989; Westheimer & McKee, 1980).

1.7.2 ACUITÀ

Uno dei sintomi principali dell'ambliopia è la riduzione di acuità visiva, solitamente monolaterale. Negli individui con ambliopia quindi, l'acuità visiva di un occhio è compromessa; tuttavia, la relazione tra l'acuità visiva dell'occhio ambliopico e la stereoacuità è complessa, come illustrato nella figura 1, sostituita da uno studio su larga scala (Levi, McKee e Movshon, 2011; McKee, Levi e Movshon, 2003) .

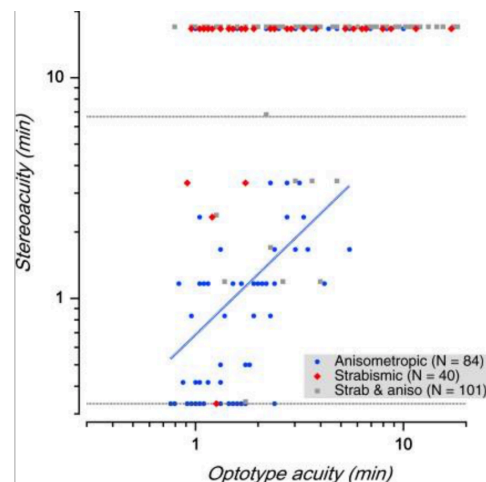


Figura 2: stereoacuità e acuità visiva a confronto

Nel complesso, una scarsa acuità visiva sembra correlarsi con una maggiore stereo acuità. Tuttavia, dopo un'attenta ispezione questa relazione sembra principalmente essere associata a soggetti anisometropi (simboli blu). In effetti, sull'intera gamma di acuità visive dell'occhio ambliopico, ci sono ambliopi che hanno essenzialmente stereoacuità nulla (simboli rossi e grigi tracciati lungo la parte superiore del grafico). Si tratta principalmente di ambliopi strabici, puramente strabici o misti (strabismo e anisometropia). Vale la pena notare che lo strabismo costante con una buona acuità in entrambi gli occhi ha generalmente stereoacuità nulla.

Infatti, mentre l'acuità visiva di ambliopi strabici (diamanti rossi) e anisometropi strabici (quadrati grigi) varia su più di una unità di registro in Fig. 2, la maggior parte avevano stereopsi nulla, ad eccezione di otto che mostravano stereoacuità di 2,33 arc min (140 arco s) o meglio. Chiaramente, lo strabismo, con o senza anisometropia, provoca il caos nell'acuità stereo, indipendentemente dall'acuità visiva dell'occhio debole.

Contrariamente agli ambliopici strabici, molti ambliopi anisometropici mantengono una certa stereopsi. McKee, Levi e Movshon (2003) hanno scoperto che oltre il 50% degli ambliopi anisometropici ha superato il test dei cerchi di Randot, un test standard di stereopsi, rispetto a solo circa il 10% degli ambliopi strabici. Holopigian, Blake e Greenwald (1986) hanno scoperto che gli ambliopi anisometropici hanno stereopsi a frequenze spaziali basse, ma non alte, suggerendo che mentre la loro stereoacuità non è acuta come normale, è comunque funzionale. Tra i soggetti anisometropici (simboli blu), esiste una chiara relazione lineare tra stereoacuità e acuità visiva dell'occhio debole, quando tracciata in coordinate log-log (linea tratteggiata blu in Fig. 2). Si vede chiaramente una certa varianza inter-individuale; ad esempio, alcuni ambliopi anisometropici hanno un'acuità visiva ridotta nell'occhio debole (fino a 2,5 arc min - o 20/50), ma un'eccellente stereopsi (20 arc), e alcuni con acuità stereo migliore di 140 arc hanno sostanzialmente ridotto l'acuità visiva (MAR fino a 6 arc min o 20/120). Tuttavia, la presenza di una relazione lineare tra stereoacuità e acuità visiva è in

contrasto con il caso di ambliopi con strabismo in cui tale relazione non è visibile (simboli rossi e grigi nella Figura 2).

1.7.3 IPERACUITÀ

Ci sono altri aspetti dell'acuità, ad esempio l'acuità del reticolo (l'alto limite di frequenza spaziale della visione) e l'acuità di Vernier (il più piccolo disallineamento percepibile). A causa dell'estrema precisione dell'acuità di Vernier rispetto all'acuità del reticolo o di Snellen, è considerata una forma di iperacuità che richiede informazioni posizionali molto precise. Nel tentativo di comprendere la natura delle anomalie neurali che causano la ridotta acuità degli ambliopi, Levi e Klein, hanno misurato l'acuità di Vernier degli osservatori ambliopi usando uno stimolo di Vernier e confrontato questi risultati con la loro acuità di Snellen. I risultati hanno mostrato che diverse perdite di acuità sono associate all'ambliopia anisometropica rispetto a quella strabica. Se ridimensionati rispetto alla loro acuità del reticolo, gli ambliopi anisotropici, come i normali, hanno mostrato iperacuità, anche ad alte frequenze spaziali, mentre gli ambliopi strabici hanno mostrato gravi perdite nell'acuità di Vernier. L'acuità della lettera di Snellen ha mostrato un deficit simile rispetto all'acuità del reticolo in ambliopie strabiche ma non anisotropiche. Contrariamente ad alcune teorie precedenti che hanno ritenuto che tutte le forme di ambliopia condividano una base neuronale comune, questi risultati supportano fortemente l'opinione di Hess e colleghi (1980) secondo cui diverse perdite neuronali sono associate ad ambliopie di diverse eziologie.

1.7.4 SENSIBILITÀ AL CONTRASTO

In uno studio di Bradley e Freeman (1981) sono state misurate le funzioni di sensibilità al contrasto per reticoli sinusoidali da un campione di 10 ambliopi anisotropici. Un deficit ad alta frequenza spaziale è stato trovato dai test dell'occhio ambliope di tutti i soggetti. Questo difetto diminuiva con la frequenza spaziale ed era correlato all'entità dell'anisotropia. Sono stati istituiti controlli per escludere il metodo psicofisico e il defocus residuo come possibili cause di

questi effetti. A basse frequenze spaziali, c'erano piccole differenze tra i due occhi. Per alcuni soggetti, la sensibilità degli occhi ambliopi appariva in realtà più elevata del normale, mentre per la maggior parte degli altri è stato riscontrato il contrario. Ulteriori test hanno dimostrato che le differenze di bassa frequenza potrebbero essere spiegate dalle differenze di ingrandimento (aniseiconia) tra i due occhi. Questi risultati sono coerenti con l'idea che la privazione del contrasto monoculare sia l'agente causale nell'ambliopia anisometropica.

1.7.5 LOCALIZZAZIONE SPAZIALE

Oltre alla perdita di acuità visiva e binocularità, i deficit di localizzazione spaziale (che comprendono sia l'incertezza spaziale aumentata sia le distorsioni spaziali) sono una caratteristica importante dell'ambliopia strabismo. Sebbene siano stati ampiamente studiati in ambliopi adulti, ci sono ancora molte domande aperte riguardanti il loro substrato e la relazione con i parametri clinici.

In uno studio di Fronius e colleghi (2004) è stato valutato l'allineamento verticale, confrontando la direzione visiva nello spazio di tre loci lungo il meridiano verticale, separati da 5 gradi di angolo visivo. Hanno in particolare testato l'allineamento negli occhi ambliopici e dominanti di 32 soggetti strabici e in entrambi gli occhi di 35 soggetti di controllo, insieme a un attento esame ortottico.

Agli occhi ambliopici, si sono verificate una maggiore incertezza nell'allineamento. Erano necessari ampi angoli di separazione tra i loci per ridurre l'incertezza nell'allineamento. I rispettivi occhi dominanti mostrarono una localizzazione spaziale simile agli occhi normali. Questi dati sono risultati importanti per ulteriori indagini sulla plasticità e la rilevanza clinica delle distorsioni percettive.

1.7.6 INTEGRAZIONE DEL CONTORNO

Precedenti studi hanno suggerito che l'integrazione delle informazioni sull'orientamento nello spazio è compromessa nell'ambliopia. Uno studio di Kovacs I, Polat U, Pennefather PM, Chandna A, Norcia AM ha sviluppato un metodo per quantificare l'elaborazione del dominio di orientamento utilizzando un formato di test adatto per l'applicazione clinica. Il test comprende una serie

graduata di carte in cui ogni carta include un percorso chiuso (contorno) di segnali Gabor ad alto contrasto incorporati in uno sfondo casuale di Gabor.

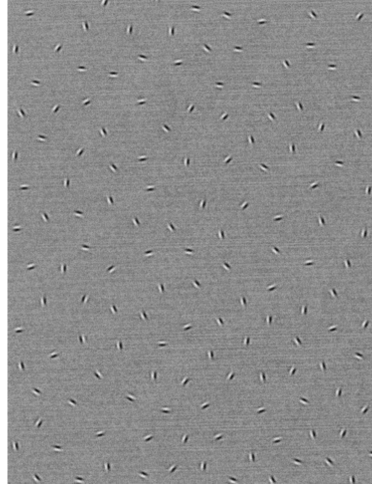


Figura 3: esempio di carta del test utilizzata per valutare la validità delle interazioni spaziali nell'ambliopia

La visibilità del contorno sia in normali che in pazienti con anamnesi di visione binoculare anormale dipende congiuntamente anche dalla spaziatura degli elementi sul contorno e dalla densità degli elementi di fondo. Gli ambliopi da strabismo mostrano un degrado significativo delle prestazioni rispetto alle normali. Le misurazioni della soglia effettuate con diffusori che riducono il contrasto indicano che la perdita ambliopica non è dovuta alla ridotta sensibilità al contrasto dell'occhio ambliopico. Un modello anormale di connettività a lungo raggio tra filtri spaziali o una perdita di tale connettività sembra essere la fonte primaria di deficit di integrazione del profilo in ambliopia e strabismo.

1.7.7 AFFOLLAMENTO (CROWDING)

L'affollamento visivo è definito come l'influenza deleteria degli elementi di contorno vicini ad uno stimolo target. È una forma di interazione inibitoria che è onnipresente nella visione spaziale e può rendere difficoltoso il riconoscimento di un insieme di lettere. Si verifica nella periferia del campo visivo (eccezion fatta per l'ambliopia) e ha ripercussioni importanti nella clinica in pazienti affetti da

patologie come la degenerazione maculare e/o disturbi visivi come la dislessia. Nell'ambliopia l'affollamento si manifesta in visione centrale, risulta invece nella norma in visione periferica.

Quando un bersaglio nonio è affiancato da una coppia di fianchi posizionati in modo ottimale, la discriminazione di offset è fortemente degradata. L'interferenza spaziale con l'acuità Vernier è stata studiata in ciascun occhio di osservatori con ambliopia unilaterale associata a strabismo, anisometropia o entrambi, e sono stati confrontati con le funzioni ottenute nella periferia normale (Levi et al., 1985). I risultati hanno mostrato che:

(1) Sia per ambliopi strabici che anisometropi, come nella normale visione centrale e periferica, l'entità dell'interferenza spaziale era proporzionale all'acuità visiva di Sloan.

(2) Per gli ambliopi anisometropi, l'acuità di Sloan e di Vernier sono influenzate in modo simile.

(3) Per gli ambliopi strabici, come la normale periferia, l'acuità di Sloan e di Vernier sono influenzate in modo differente: l'acuità di Sloan cade più velocemente.

(4) Gli occhi dominanti degli ambliopi strabici ma non anisometropi hanno un'acuità più bassa di Vernier rispetto ai normali controlli. Viene discusso un quadro concettuale per ambliopia basato sul filtraggio spaziale e sul campionamento spaziale.

1.8 TEST PER LA DIAGNOSI DELL'AMBLIOPIA

Premesso che l'ambliopia causa in monoculare perdita di acuità visiva (Mckee, Levi, Movshon, 2003; Levi, Klein, 1982), particolarmente pronunciata in ottotipi affollati (crowding) (Levi, Klein, 1985; Stager, Everett, Birch, 1990, ci si aspettano scarsi risultati nel riconoscimento del target in questa tipologia di test. Anche in test per la valutazione della sensibilità al contrasto svolti in monoculare (Bradley, Freeman, 1981; Hess, Howell, 1977) ci si può aspettare difficoltà nello svolgimento

del test, come allo stesso tempo in test atti a valutare la stereopsi (Birch, 2013; Levi, Knill, Bavelier, 2015).

1.9 TRATTAMENTI PER L'AMBLIOPIA

I trattamenti tradizionali per l'ambliopia sono limitati ai bambini sotto i 12 anni di età, poiché sono ancora all'interno del periodo critico (Epelbaum, Milleret, Buisseret, Dufier, 2003) e comportano occlusioni o sfocatura della vista nell'occhio buono attraverso l'uso di una benda o di gocce oculari. L'occlusione prevede appunto di occludere con una benda l'occhio dominante in modo da penalizzarlo rispetto all'occhio ambliope. Per quanto riguarda la terapia con gocce, si utilizza particolarmente l'atropina, un antagonista muscarinico, che agisce sui muscoli ciliari bloccando l'accomodazione: in questo modo l'occhio trattato (dominante) avrà una visione sfuocata. Viene inoltre utilizzata anche la terapia farmacologica, in cui vengono somministrati farmaci contenenti Levodopa che hanno come conseguenza l'aumento della sensibilità al contrasto e aumento dell'acuità visiva in associazione con l'occlusione (Gottlob, Stangler-Zushrott, 1990; Leguire, Walson, Rogers, Bremer, McGregor, 1995).

La penalizzazione dell'occhio buono ha numerosi effetti negativi sui bambini. Essi sono costretti a vivere con problemi di vista, ci sono inoltre effetti psicologici nell'indossare una benda, in particolare a scuola, (Searle, Norman, Harrad, vedhara, 2002), e rischi di ambliopia inversa, dove l'occhio buono diventa ambliope (Morrison, Palmer, Sinatra, Donahue. Sebbene i trattamenti di penalizzazione siano efficaci, sono afflitti da problemi di conformità a causa della loro natura avversa (Scheiman, R. W. Hertle, R. W. Beck, A. R. Edwards, E. Birch, S. A. Cotter, E. R. Crouch, Jr, O. A. Cruz, B. V. Davitt, S. Donahue, J. M. Holmes, D. W. Lyon, M. X. Repka, N. A. Sala, D. I. Silbert, D. W. Suh, and S. M. Tamkins, 2005). Sebbene vi sia una presunta mancanza di plasticità sufficiente nel sistema visivo dopo lo sviluppo iniziale per consentire il recupero funzionale della vista, recenti studi hanno mostrato che le funzioni monoculari degli adulti ambliopi possono essere migliorati utilizzando allenamenti monoculari (Polat, Ma-Naim, Belkin, Sagi, 2004; Huang, Zhou, Lu, 2008; Barollo et al., 2008) e binoculari (Cleary, Moody,

Buchanan, Stewart, Dutton, 2007). È importante tenere presente che nessuno di questi metodi, neppure l'approccio dicoptico suggerito da Cleary et al. , sono progettati per migliorare la fusione binoculare, ma per migliorare la funzione monoculare dell'occhio ambliope. Cleary et al. Hanno usato la stimolazione dicoptica come un modo per coinvolgere l'occhio ambliope, poiché il loro obiettivo principale era migliorare l'acuità. Il nostro approccio si differisce poiché andiamo a manipolare il contrasto tra i due occhi, in particolare per stabilire le condizioni in cui le informazioni provenienti dai due occhi sono combinate.

Ci sono anche prove recenti che la funzione binoculare negli adulti ambliopi non è definitivamente persa (Baker, Meese, Mansouri, Hess, 2007; Mansouri, Thompson, Hess, 2008) e può anche essere migliorata attraverso un allenamento specializzato (Hess, Thomson, Mansouri, 2010).

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale dello studio svolto consiste nell'andare a valutare gli effetti prodotti da un training visivo con tetris combinato a stimolazione transcranica non invasiva a corrente continua.

Perché utilizzare il tetris?

Il Tetris richiede ai giocatori di disporre i blocchi che cadono secondo uno schema; alcuni blocchi sono visti dall'occhio ambliope ad alto contrasto e altri dall'occhio forte con un contrasto inferiore, adattato al livello di soppressione di ciascun paziente (Li et al., 2014; To et al., 2011;). In un recente studio, (Hess, Babu, et al. (2014), Hess, Thompson, et al. (2014).) riportano che l'aumento medio di acuità nei vari studi è migliorata di 2 righe, un risultato che rispecchia l'esito della maggior parte degli studi di intervento. È interessante notare che un terzo dei pazienti ha mostrato una migliore stereopsi indipendentemente dal tipo di ambliopia (anisometropico, 31%; strabismo, 37%).

Nel nostro studio il tetris viene svolto in due condizioni: con e senza occhialino anaglifico; Lo studio prevede 4 settimane di training precedute da un pre-test e seguite da un post-test per poter verificare la presenza o assenza di eventuali miglioramenti generali dati dal training dicoptico. Vengono effettuati inoltre dei test intermedi per valutare la presenza o assenza di miglioramento in base alle differenti tipologie di training svolto. Lo studio è organizzato in modo tale da costruire una combinazione di training differente per ogni soggetto andando a disporre diversamente le settimane di training specifico, in particolare

- 1) N: Tetris senza occhialini anaglifici e senza stimolazione
- 2) O: Tetris con occhialini e senza stimolazione
- 3) S: Tetris senza occhialini e con stimolazione
- 4) OS: Tetris con occhialini e con stimolazione

Andando quindi a somministrare i test in diverse combinazioni per ogni soggetto si vuole stabilire ipoteticamente in quale delle settimane vi può essere un maggiore miglioramento. Da precedenti studi condotti e citati, ci si aspetta che le

settimane svolte con combinazione alla stimolazione producano più miglioramenti rispetto al solo tetris.

3. MATERIALI E METODI

3.1. PARTECIPANTI

I soggetti inclusi nello studio sono in totale 5 con una media di $23,8 \pm 3,6$ anni di età; per il campionamento sono stati reclutati solamente soggetti adulti, (per limitazioni dovute al consenso informato), e con un'ambliopia da anisometropia, scartando quindi gli ambliopi da strabismo.

Durante lo svolgimento dei test e durante i training i soggetti portavano la correzione in uso.

3.2 TEST

I test utilizzati per lo studio, ad eccezione del TNO per la valutazione della stereopsi, vengono svolti tutti al computer, rispettivamente con programmi FrACT (freiburg Visual Acuity and Contrast Test) e MatLab. Tutti i test vengono somministrati al pre test e successivamente a ogni settimana di allenamento, per un totale di 5 volte.

3.2.1 FRACT: Acuity letters (Sloan)

Il test valuta l'acuità visiva. Il soggetto è posizionato a due metri dallo schermo del monitor, in ambiente con luci spente, con la sua correzione abituale per lontano. Il test viene somministrato in tre condizioni: una in binoculare, monoculare OD e monoculare OS. Il compito dura 30 secondi, nel quale vengono presentate in sequenza 18 lettere, una alla volta, al centro dello schermo. Il compito del soggetto è riconoscere la lettera che appare sullo schermo e riferirla allo sperimentatore che provvede a digitare la lettera sulla tastiera; un feedback sonoro indica se la risposta è corretta o errata. In caso di feedback positivo, la lettera man mano rimpicciolisce, rendendo il compito sempre più difficile; al contrario in caso di feedback negativo, la lettera aumenterà in dimensioni. Terminata la prova il software fornisce il valore dell'acuità visiva espressa in LogMar (Logaritmo del Minimo Angolo di Risoluzione) che indica tramite un logaritmo in base dieci la risoluzione dell'occhio del soggetto in minuti d'arco.



Figura 4- Esempio di lettera di sloan all'interno del test di acuità (FrACT)

3.2.2 FRACT: contrast grating

Il test valuta la sensibilità al contrasto. Il soggetto è posizionato a due metri di distanza dallo schermo del monitor, in un ambiente a luci spente, con la sua correzione abituale per lontano. Il test viene somministrato in tre condizioni: binoculare, mon oculare OD e mon oculare OS. Il test consiste nel presentare al centro dello schermo in sequenza 24 stimoli della durata di 0,25 secondi ciascuno; gli stimoli (Gabor) presentati consistono in cerchi di diametro 2° con bande chiare e bande scure parallele con diversi orientamenti (90°, 180°, 45°, 135°). Il test viene somministrato 6 volte per ognuna delle tre condizioni, modificando la frequenza spaziale (1, 3, 5, 7, 11, 15 cpd) ovvero il numero di bande chiare e scure per ogni Gabor. Il compito del soggetto è quello di riconoscere l'orientamento delle Gabor. A ogni risposta corretta, il contrasto degli stimoli diminuisce, rendendo il compito più difficile; al contrario per ogni risposta sbagliata il contrasto aumenta. Una volta terminato il test, il programma fornisce la percentuale di contrasti indicante la soglia di detezione del segnale.



Figura 5- esempio di stimolo Gabor all'interno del test per la valutazione della sensibilità al contrasto

3.2.3 FRACT: Vernier

Il test valuta l'iperacuità. Il soggetto è posizionato a due metri di distanza dallo schermo del monitor, in un ambiente a luci spente, con la sua correzione abituale per lontano. Il test viene somministrato due volte in condizioni monoculari utilizzando l'occhio ambliope e consiste nel presentare, per una durata di 30 secondi, 42 stimoli in sequenza. Gli stimoli sono costituiti da due segmenti lunghi un centimetro separati verticalmente da uno spazio di 0,5 minuti d'arco. Il compito del soggetto è discriminare la posizione del segmento superiore, se si trova quindi a destra o a sinistra rispetto al segmento inferiore, la risposta è accompagnata da un feedback sonoro. Ad ogni risposta corretta la distanza tra i due segmenti diminuisce, rendendo più difficile il compito. Una volta terminata la prova il software fornisce il valore della soglia in secondi d'arco.⁶



Figura 6- esempio di stimolo nel test di valutazione dell'acuità di Vernier

3.2.4 MATLAB: contrast grating motion

Il test valuta la sensibilità al contrasto con una Gabor in movimento. Per questo test si utilizza il software Matlab Psychtoolbox. Il soggetto è posizionato a 57 centimetri dallo schermo del monitor, con la correzione abituale per lontano e viene svolto in monoculare con l'occhio ambliope. Il test consiste nel presentare due suoni, uno dei quali è accompagnato da uno stimolo Gabor per una durata di 0,25 secondi; a differenza dal precedente test per il contrasto, le Gabor vengono ora presentate in movimento ed hanno sempre orientazione verticale. Il compito del soggetto è quindi indicare se lo stimolo Gabor è presentato al primo o al

secondo suono, cliccando sulla tastiera rispettivamente i tasti *m* e *z*. Ad ogni risposta corretta diminuisce il contrasto fra le bande della Gabor, rendendo più difficile il compito. Una volta terminata la prova, il software fornisce la soglia di rilevazione del segnale.

3.2.5 MATLAB: stereo random dots.

Il test è necessario per la calibrazione del Tetris, poiché determina la saturazione dei blocchi del gioco. Per questo test si utilizza il software Matlab Psychtoolbox. Il soggetto è posizionato a 57 centimetri dallo schermo del monitor, con la correzione abituale per lontano e viene svolto in binoculare. Il test si divide in due parti; in entrambe viene presentato uno stimolo costituito da un insieme di puntini che si muovono verso l'alto o verso il basso e un insieme di puntini rumore che si muovono in modo casuale. Nel primo caso i puntini sono bianchi su sfondo nero e il compito consiste nell'individuare la direzione dei puntini target. Man mano che il soggetto risponde correttamente, il numero di puntini rumore aumenta rendendo il compito più difficile, secondo la regola "one up, three down", ovvero il compito diviene più difficile dopo tre risposte corrette, mentre diminuisce la difficoltà a ogni singola risposta errata. Si svolge il test per due volte, si calcola quindi la media del risultato ottenuto e la si inserisce nel setting del secondo test. Il valore trovato rappresenta il rapporto tra i puntini segnale e i puntini rumore ed è necessario per identificare la direzione del movimento coerente, chiamata soglia di coerenza del movimento.

Nel secondo caso il compito è il medesimo del primo test, l'unica differenza è che viene svolto in visione dicoptica. Viene utilizzato quindi un occhialino anaglifico, in modo che i due occhi percepiscano immagini diverse: i puntini target sono del colore della lente posta innanzi all'occhio ambliope, mentre i puntini rumore sono del colore della lente corrispondente al controlaterale. Il risultato del test precedente fornisce il valore numerico dei puntini target e puntini rumore. Lo scopo di questo test è quello di calcolare il punto di equilibrio tra la saturazione del colore dei puntini target e quella dei puntini rumore in modo che i due occhi abbiano una visione bilanciata senza che il dominante sopprima l'ambliope. In

questo senso si riduce la saturazione degli stimoli rumore (visti dal dominante), in modo che il numero di risposte corrette in visione dissociata si avvicini il più possibile al risultato ottenibile in visione binoculare. Il valore che si ottiene dal test in questione vengono poi inserite nel setting del tetris per fare in modo che durante il training venga eliminata la soppressione, favorendo l'equilibrio tra i due occhi. La calibrazione viene svolta prima della settimana dell'allenamento in visione dicoptica (con occhialino).



Figura 7: esempio di stimolo presentato nel test stereo Random Dots

3.2.6 MATLAB colour plaid motion

Il soggetto è posizionato a 57 centimetri dallo schermo del monitor, con la correzione abituale per lontano e viene svolto in binoculare, con occhiale anaglifico in visione dicoptica. Il test consiste nel presentare in successione 144 stimoli della durata di 0,5 secondi ciascuno; lo stimolo è costituito da griglie sovrapposte formate da linee diagonali che si muovono in direzioni opposte (destra e sinistra), rispettivamente blu e rosse. Il soggetto percepisce un unico stimolo e deve riuscire a discriminare il movimento che può essere verso destra, sinistra o verticale cliccando sulla tastiera rispettivamente i tasti *m*, *n*, *b*. Si ottengono, alla fine del test, tre risultati, che corrispondono al numero di target visti dal dominante, dall'ambliope e dall'integrazione di entrambi. Le preferenze verso destra o sinistra indicano la dominanza di un occhio rispetto all'altro, mentre la preferenza in direzione verticale indica che il cervello è in grado di fondere insieme le informazioni dei due occhi.

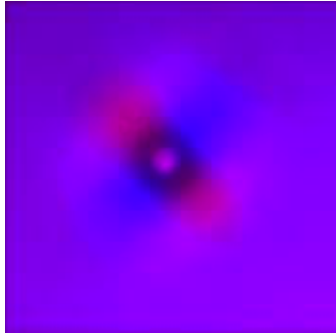


Figura 8: esempio di stimolo percepito dal soggetto nel caso di integrazione dell'informazione

3.2.7 TNO (Test for Stereoscopic vision)

Il test valuta la stereoacuità. Il TNO è l'unico test non digitale e consiste in un libro contenente 7 tavole, ordinate in ordine di difficoltà crescente e viene svolto utilizzando gli occhialini anaglifici. Si registra il numero dell'ultima tavola che il soggetto riesce a percepire.



Figura 9- TNO (test for stereoscopic vision)

3.3 . STIMOLAZIONE TRANSCRANICA NON INVASIVA

3.3.1 PRINCIPI DELLA STIMOLAZIONE

La stimolazione elettrica non invasiva è una metodica utilizzata per lo studio delle funzioni cognitive, grazie alla quale è possibile stabilire una relazione tra i processi

cognitivi e il funzionamento di specifiche aree cerebrali (Miniussi, Harris, & Ruzzoli, 2013). Nello studio in questione è stata utilizzata la tDCS (stimolazione transcranica a correnti continue). Si parla quindi di una tecnica non invasiva e indolore che modula in modo diretto l'eccitabilità della corteccia motoria, somatosensoriale e visiva. Nello specifico si tratta di andare a modulare la frequenza di scarica spontanea dei neuroni modificando il potenziale di membrana di riposo in modo reversibile e temporaneo. Per quanto riguarda la visione si notano effetti in ambito della sensibilità al contrasto e la percezione della luce (Antal, Nitsche, & Paulus, 2006). Si utilizzano quindi una coppia di elettrodi direttamente applicati sul cuoio capelluto che permettono una stimolazione corticale grazie all'effetto di deboli correnti elettriche (Nitsche & Paulus, 2000; Priori, Berardelli, Rona, Accornero, & Manfredi, 1998). In questi studi è stato dimostrato come le correnti applicate possono indurre cambiamenti nell'eccitabilità corticale. È stato inoltre dimostrato che correnti applicate all'anodo aumentino l'eccitabilità corticale, mentre applicate al catodo la diminuiscano. (Jacobson, Koslowsky, & Lavidor, 2012). Un altro studio ha visto come la stimolazione elettrica possa modulare l'attività spontanea della rete neuronale, producendo variazioni nel potenziale di membrana a riposo e nell'attività postsinaptica dei neuroni corticali (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1962,1964,1979; Creutzfeldt, Fromm, & Kapp, 1962). La stimolazione, di conseguenza, può agire sull'attività cerebrale andando a facilitarla o inibirla grazie alla stimolazione delle specifiche aree del cervello. Nello specifico è possibile relazionare l'attività cerebrale e il comportamento mediante la modulazione neuronale (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002).

3.3.2 APPARATO STRUMENTALE

La stimolazione transcranica non invasiva a corrente continua viene effettuata mediante il dispositivo stimolatore BrainStim (fig. 10); esso è programmabile tramite un software, mediante bluetooth.



Fig.10; 11 esempio di stimolatore Brainstim; esempio di montaggio degli elettrodi

Lo stimolatore genera corrente continua che viene fatta circolare tramite due elettrodi di gomma conduttiva (elettrodo stimolante di dimensioni 4mm x 6mm, e un elettrodo di riferimento di 5mm x 7mm), rivestiti di spugna sintetica imbevuta di soluzione salina che ne aumenta la conduttività. Gli elettrodi non stimolano solamente l'area che ricoprono ma anche le regioni limitrofe generando quindi segnali che vengono registrati come rumore di fondo. L'elettrodo di riferimento occupa una superficie doppia rispetto l'elettrodo attivo, in modo da ridurre la densità di corrente e limitare l'influenza della stessa nelle aree cerebrali sottostanti. Per indurre una depolarizzazione nel potenziale di membrana e incrementare così l'eccitabilità neurale nella corteccia visiva striata, è stata utilizzata una corrente anodica continua di intensità pari a 2 mV. Il metodo è stato appreso da precedenti studi (Bikson, Grossman, Thomas, Zannou, Jiang, Adnan, 2016; Bikson, Datta, Elwassif, 2009). Il montaggio consiste nel posizionare gli elettrodi rispettivamente uno nel punto di fusione tra le due regioni parietali e l'altro nella regione inferiore, circa a 1.5 cm sopra all'inion, mediante delle bende in cotone (fig.11).

3.4 TRAINING L'allenamento consiste nel svolgere il gioco del Tetris utilizzando l'applicazione Lazy Eye Tetris.

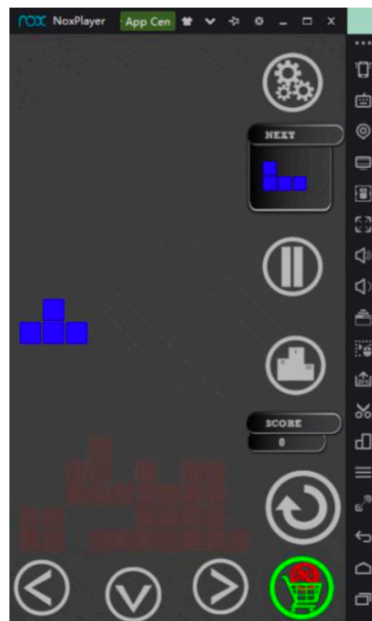


Figura 12: esempio di schermata di allenamento dell'applicazione Lazy Eye tetris

Il programma di training prevede 4 settimane, in ognuna di esse si impartisce una sessione di allenamento specifica, le 4 sessioni sono somministrate in ordine bilanciato tra i soggetti; ogni settimana di tetris prevede 5 giorni di gioco per almeno un'ora al giorno. Lo scopo del gioco è disporre le sagome incastrandole fra loro in modo da completare le righe ed eliminarle. Il tetris è particolarmente indicato per i soggetti ambliopi poiché, associato all'occhialino anaglifico è possibile dissociare la visione binoculare, in particolare l'occhio ambliope vedrà solamente i blocchi che scendono mentre il dominante i blocchi posati sul fondo. In questo modo due occhi quindi percepiscono immagini diverse, che giungono alla corteccia visiva. Prima di iniziare l'allenamento dicoptico è necessario calibrare il contrasto dei blocchi mediante l'inserimento del valore ottenuto nel secondo random dots nel setting del gioco. Il training è strutturato in modo da studiare gli effetti del tetris nelle diverse condizioni elencate nello scopo dello studio, in particolare per i soggetti:

	SOGGETTO 1	SOGGETTO 2	SOGGETTO 3	SOGGETTO 4	SOGGETTO 5
SETT. 1	Occhialini + stimolazione	Stimolazione	Occhialini	Niente	Occhialini + stimolazione
SETT. 2	Stimolazione	Occhialini + stimolazione	Niente	occhialini	Niente
SETT. 3	Niente	Occhialini	Occhialini + stimolazione	Stimolazione	stimolazione
SETT.4	Occhialini	Niente	Stimolazione	Occhialini + stimolazione	Occhialini

3.5 ELETTROENCEFALGRAMMA

L'elettroencefalogramma è la misurazione, attraverso l'applicazione di un certo numero di elettrodi sullo scalpo, dell'attività elettrica del cervello, che a sua volta è la somma dell'attività elettrica di ogni singolo neurone. Il voltaggio dell'attività elettrica cerebrale è molto piccolo, e per questo il segnale viene amplificato un milione di volte, attraverso l'ausilio di una determinata strumentazione, che lo traduce in una traccia scritta, detta elettroencefalogramma, per essere misurato e registrato. Si ottiene di conseguenza, un tracciato costituito da onde di frequenza e ampiezza diverse che mostra in quali aree del cervello è presente un determinata attività. Essa è quindi una tecnica di indagine neurofisiologica funzionale, che consente un'esplorazione dinamica in tempo reale, del cervello da cui si ottiene una registrazione grafica continua nel tempo, secondo una precisa distribuzione spaziale dell'attività elettrica. Le onde che vengono registrate (potenziali evocati) corrispondono alle risposte sensoriali dei neuroni dopo la presentazione di uno stimolo. Studiando queste onde si va a relazionare la risposta del sistema nervoso allo stimolo visivo, nel caso del nostro studio un quarto di scacchiera a porzioni bianche e nere. La registrazione dell'attività elettrica avviene tramite 8 elettrodi che vengono inseriti in una cuffia con dei fori contrassegnati con una specifica lettera indicante l'area cerebrale corrispondente. Affinchè vi sia conduzione tra cute ed elettrodo, viene inserito del gel ipoallergenico e idrosolubile al di sotto di esso. Degli otto elettrodi, sei vengono

posti sul lobo occipitale in corrispondenza della corteccia visiva (O1, OZ, O2, PO3,PO4,POz) e due sul lobo frontale (FPZ,FP2). Vengono inoltre applicati due elettrodi come riferimento ad una pinza sul lobo dell'orecchio destro. Il soggetto è quindi pronto e viene fatto sedere a 57 cm da un monitor, si spengono quindi le luci e può iniziare la registrazione: il soggetto fissa il centro dello schermo sul quale viene proiettato un quarto di scacchiera in periferia nei 4 angoli. la sessione di registrazione dura 20 minuti e viene ripetuta per tre volte: una in visione binoculare, due in monoculare con occhio ambliope e poi dominante. Ad ogni comparsa dello stimolo nello schermo vi è una risposta della corteccia visiva e viene visto un potenziale evocato evidenziato nel tracciato. È facile che vengano registrati anche dei rumori, oltre al potenziale evocato, che possono poi per la maggior parte delle volte essere eliminati così da lasciare solo il potenziale utile.

4. ANALISI DEI DATI E RISULTATI

In questo capitolo vengono descritti i risultati ottenuti nei diversi test a cui sono stati sottoposti i soggetti. Per ogni test vengono analizzate le differenti condizioni in cui sono sottoposti i soggetti.

4.1 ACUITÀ VISIVA DI SLOAN

L'acuità visiva è definita in logMAR: i risultati negativi vengono considerati come buoni, mentre risultati tendenti al positivo sono peggiori.

Riportiamo nella tabella 1 i risultati ottenuti dal test dell'acuità di Sloan:

	PRETEST	CONDIZIONE 1 (O)	CONDIZIONE 2 (N)	CONDIZIONE 3 (OS)	CONDIZIONE 4 (S)
SOGGETTO 1	OO: -0,18 AM: 0,01 OD: -0,3	OO: -0,37 AM: -0,09 OD: -0,37	OO: -0,25 AM: -0,10 OD: -0,36	OO: -0,30 AM: -0,07 OD: -0,33	OO: -0,33 AM: -0,23 OD: -0,32
SOGGETTO 2	OO: -0,28 AM: -0,10 OS: -0,03	OO: -0,26 AM: -0,05 OS: -0,17	OO: -0,28 AM: -0,09 OS: -0,23	OO: -0,21 AM: -0,13 OS: -0,29	OO: -0,23 AM: -0,1 OS: -0,16
SOGGETTO 3	OO: -0,04 AM: 0,33 OD: -0,05	OO: -0,05 AM: 0,31 OD: -0,11	OO: -0,03 AM: 0,37 OD: -0,11	OO: -0,06 AM: 0,27 OD: -0,08	OO: -0,12 AM: 0,26 OD: -0,04
SOGGETTO 4	OO: -0,24 AM: 0,38 OS: -0,21	OO: -0,37 AM: 0,13 OS: -0,27	OO: -0,21 AM: 0,57 OS: -0,1	OO: -0,37 AM: 0,29 OS: -0,22	OO: -0,32 AM: 0,23 OS: -0,27
SOGGETTO 5	OO: -0,19 AM: 0,01 OS: -0,15	OO: -0,34 AM: 0,08 OS: -0,3	OO: -0,23 AM: 0,07 OS: -0,28	OO: -0,33 AM: 0,07 OS: -0,28	OO: -0,25 AM: 0,04 OS: -0,24

Tabella 1: risultati del test dell'acuità visiva di Sloan

In seguito vengono riportati in tabella 2 le medie dei risultati ottenuti da tutti i soggetti per ogni differente condizione con le relative deviazioni standard per dare un significato alla validità dei risultati:

CONDIZIONE	AMBLIOPE	OO	DOMINANTE	std		
P	0,1525	-0,1840	-0,1350	0,228207	0,098793	0,153786
O	0,0580	-0,2760	-0,2253	0,182684	0,130656	0,124422
N	0,1590	-0,1990	-0,2070	0,287536	0,114547	0,107708
OS	0,0363	-0,2543	-0,2425	0,173941	0,087723	0,106603
S	0,0390	-0,2470	-0,2050	0,203931	0,091415	0,108653

Tabella 2: risultati generali del test di Sloan accompagnati dalla relativa deviazione standard

Dai risultati ottenuti si può notare che: in condizione binoculare, si è verificato un generale miglioramento nei test svolti con occhialini, stimolazione e le due precedenti combinate mentre non si verifica un generale miglioramento nella condizione priva di stimolazione e di occhialini. Situazione analoga si è verificata in condizione monoculare con occhio ambliope. Per quanto riguarda la condizione monoculare con occhio dominante si è verificato un lieve miglioramento, simile in tutte e 4 le condizioni di svolgimento del test.

Riportiamo in seguito un istogramma (figura 13) che descrive i risultati ottenuti accompagnati dalla relativa barra di errore che suggerisce che non vi è un'attendibilità certa dei miglioramenti confrontando le barre del pretest con quelle delle settimane.

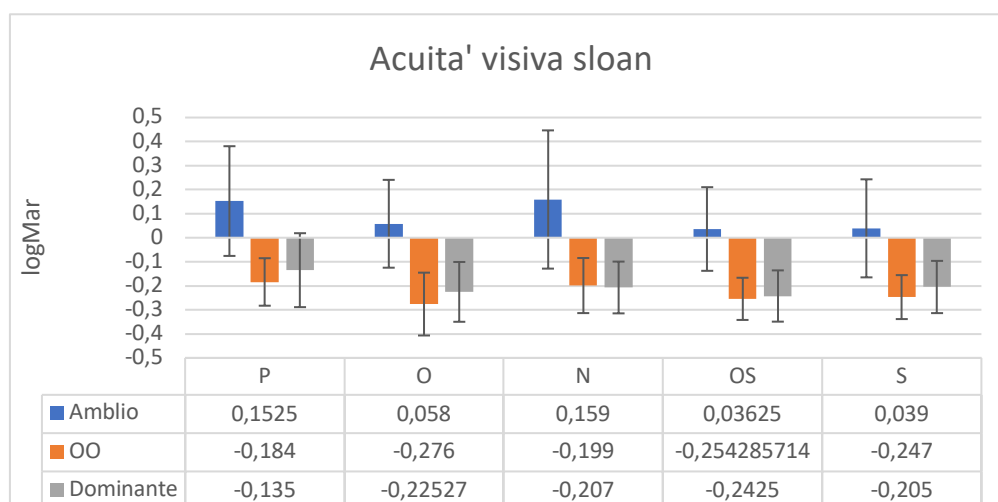


Figura 13: grafico che descrive i risultati ottenuti con il test dell'acuità di Sloan

Si riporta in tabella ora, l'istogramma che va ad evidenziare la differenza (in log MAR) tra i dati del pretest e risultati ottenuti nelle diverse settimane. Questo approccio di analisi è significativo poiché dal grafico si nota facilmente il progresso nelle condizioni O, OS, S, soprattutto per l'occhio ambliope; si nota al contrario in condizione N, un lievissimo peggioramento per l'occhio ambliope e uno scarso miglioramento in condizioni binoculari.

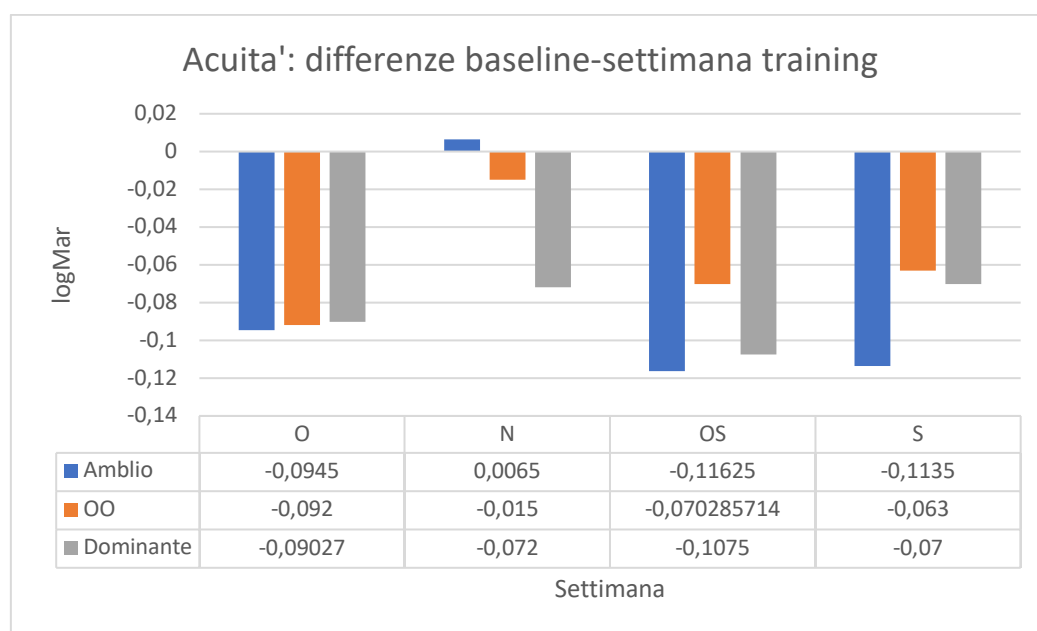


Figura 14: istogramma delle differenze dei risultati tra pretest e le 4 condizioni

4.2 ACUITÀ DI VERNIER

I dati ottenuti nel test dell'acuità di Vernier mostrano la soglia di separazione laterale, ovvero la distanza minima laterale tra una barretta e l'altra per discriminare la relativa posizione. Un miglioramento dell'iperacuità è visibile da una diminuzione dei risultati ottenuti in secondi d'arco. Nella tabella 3 vengono riportati i dati ottenuti dal test di Vernier ripetuto due volte (solo occhio ambliope):

	PRETEST	CONDIZIONE 1 (O)	CONDIZIONE 2 (OS)	CONDIZIONE 3 (N)	CONDIZIONE 4 (S)
SOGGETTO 1	14,10 14,80	12,00 6,20	10,20 5,70	6,80 5,20	8,20 8,30
SOGGETTO 2	4,30 13,70	13,40 18,40	10,90 18,60	21,60 10,40	10,10 18,5
SOGGETTO 3	72,80 74,60	105,3 107,20	73,90 27,30	142,1 49,70	48,20 103,40
SOGGETTO 4	109,00 117,00	36,00 36,00	22,60 22,60	70,00 100,00	62,00 62,00
SOGGETTO 5	16,40 24,20	8,60 11,40	15,70 19,90	13,70 6,50	24,80 6,30

Tabella 3: risultati ottenuti nel test di acuità visiva di Vernier

Viene riportata ora in tabella y e nel grafico (figuraY) la media di tutti i soggetti suddivisa per ciascuna condizione di svolgimento del test accompagnata dalla relativa deviazione standard:

CONDIZIONE	RISULTATO	DEV. STANDARD
PRETEST	46,1	45,50039
O	35,6	41,45001
OS	22,7	16,4559
N	33,4	33,63277
S	35,2	31,28831

Tabella 4: media dei risultati ottenuti dai soggetti nel test di acuità di Vernier

Dalle tabelle notiamo che è stato raggiunto un miglioramento maggiore nella settimana di training con occhialini abbinati a stimolazione (differenza di 23,4 arcsec) mentre un miglioramento minore è stato rinvenuto nella settimana con allenamento utilizzando solo gli occhialini. Analizzando le barre di errore, tuttavia, sembra molto probabile che il miglioramento non sia significativo.

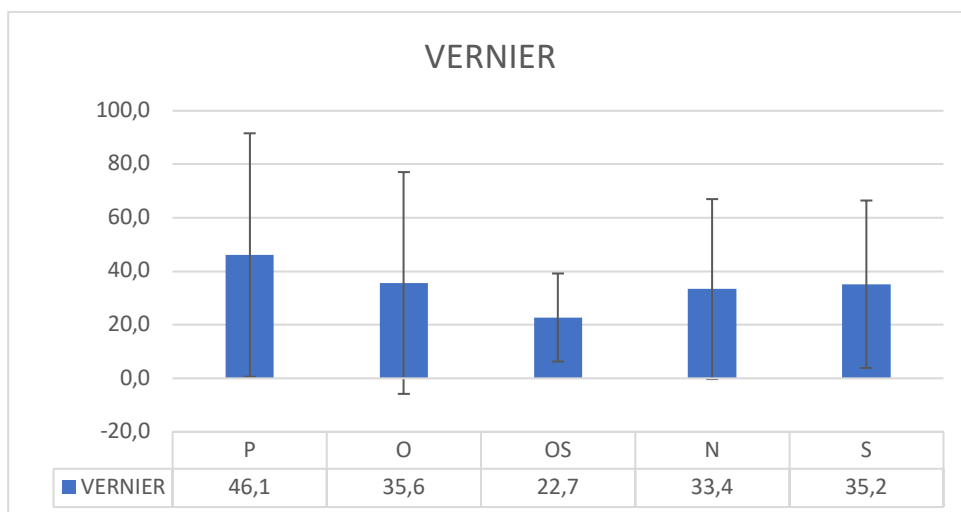


Figura 15: istogramma con i risultati ottenuti al test dell'acuità di Vernier

Per comprendere con più efficienza l'entità di un eventuale miglioramento si riporta ora la differenza tra la condizione iniziale (pretest) e ognuna delle 4 condizioni in cui sono stati svolti i test.

CONDIZIONE	DIFFERENZA DA PRETEST	DEV. STANDARD
O	-10,5	43,4752
OS	-23,4	30,97815
N	-12,7	39,56658
S	-10,9	38,39435

Tabella 5: risultati ottenuti nel test dell'acuità visiva di Vernier

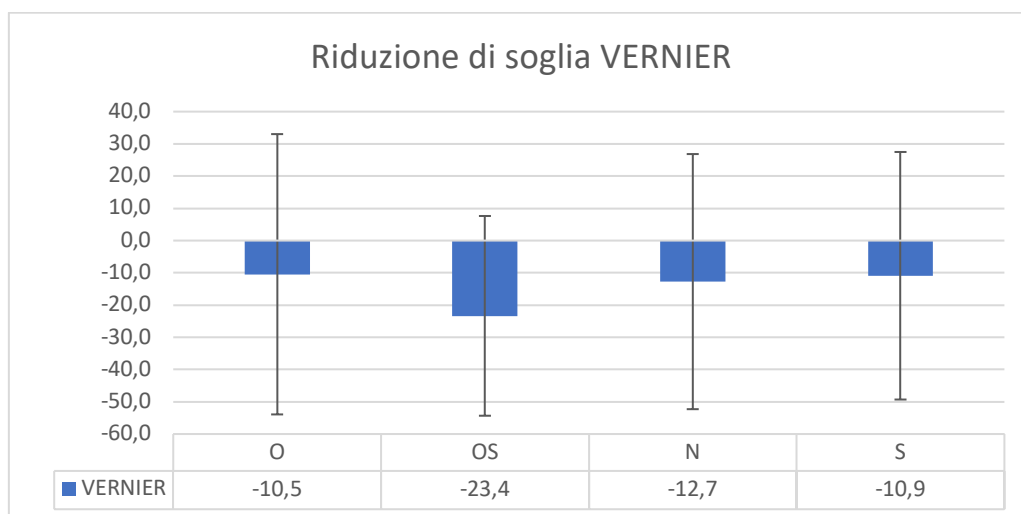


Figura 16: istogramma con le riduzioni della soglia del test di Vernier rispetto al pretest

4.3 GRATING MOTION

Lo scopo del test è quello di riuscire a percepire con l'occhio ambliope stimoli Gabor , in movimento, di contrasto sempre decrescente. Un miglioramento della capacità dell'occhio ambliope di discriminare movimenti a basso contrasto è indicato da una diminuzione della soglia del minimo contrasto percepibile.

GRATINGS MOTION					
	PRETEST	N	O	S	OS
SOGGETTO 1	0,133	0,0045	0,006	0,004	0,008
SOGGETTO 2	0,017	0,017	0,017	0,015	0,013
SOGGETTO 3	0,0053	0,008	0,0073	0,007	0,008
SOGGETTO 4	0,008	0,008	0,074	0,008	0,007
SOGGETTO 5	0,006	0,009	0,0065	0,0057	0,006
MEDIA	0,03386	0,0093	0,02216	0,00794	0,0084

Tabella 6: - tabella dei risultati ottenuti nel Gratings Motion test

Dai risultati ottenuti si può notare che, in generale non sono stati ottenuti miglioramenti significativi, di conseguenza le condizioni dei soggetti sono rimaste pressoché costanti.

4.4 PLAID MOTION

Il Plaid Motion test valuta la capacità di integrazione dei due occhi; di conseguenza il test viene svolto con l'occhialino anaglifico in modo che la visione sia dissociata tra i due occhi. Il compito è riconoscere se lo stimolo si muove verso destra, sinistra o in alto: il software andrà infine ad indicare quante volte il soggetto ha percepito il movimento complessivo dello stimolo per ogniuna delle tre possibili direzioni (quante volte in alto, quante volte a destra e quante a sinistra). Maggiori saranno le risposte in senso verticale, maggiore sarà la capacità di integrazione tra i due occhi e quindi minore la dominanza di uno sull'altro. In seguito sono riportati in tabella la media dei risultati ottenuti da tutti i soggetti, accompagnati dalla deviazione standard

CONDIZIONE	DOMINANTE	OO	AMBLOPE
PRETEST	69,6	66,4	6,4
O	39,8	101,4	2
OS	35,8	100,2	7,2
N	60,4	77,4	5,4
S	39	98,4	5,8

Tabella 7: risultati ottenuti nel Plaid Motion test

Dai risultati ottenuti si può notare come nel pretest vi sia una generale preferenza di movimento nella direzione vista dall'occhio dominante; si nota facilmente dai grafici come vi sia stato un miglioramento: le preferenze per la direzione verticale, conseguente a un integrazione oculare, sono aumentate in tutte e 4 le condizioni di training. Dalle barre di errore dei grafici, tuttavia si può dedurre che vi sia stato un effettivo miglioramento nelle condizion OS, S e O.

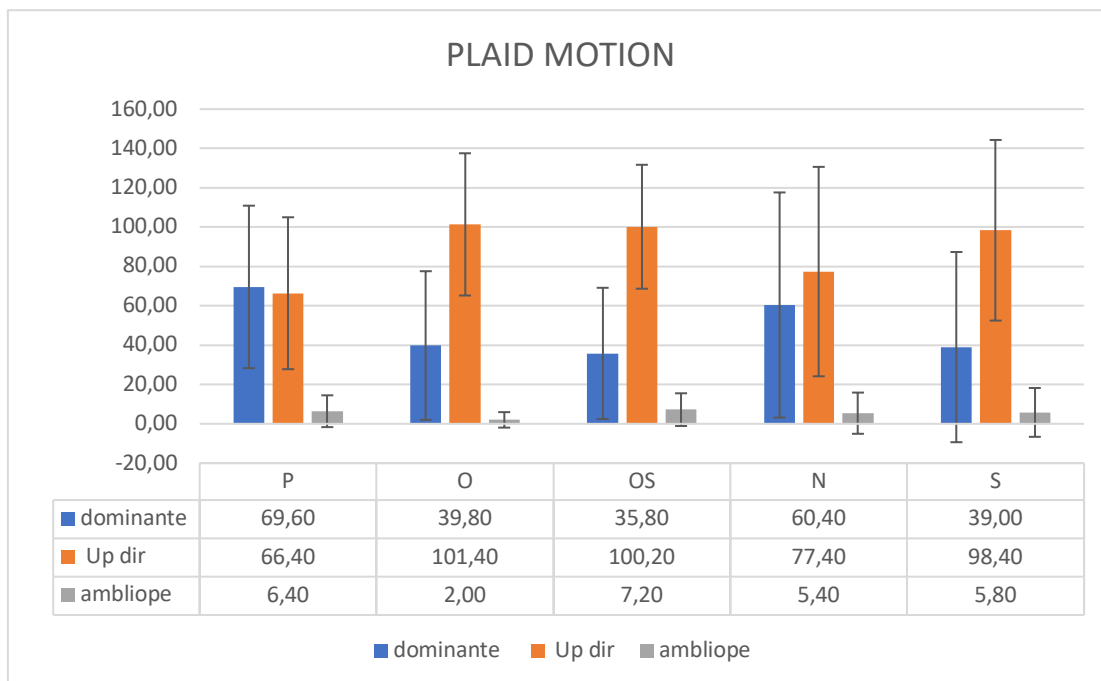


Figura 17: istogramma dei risultati ottenuti nel Plaid Motion test

Per comprendere meglio il miglioramento ottenuto vediamo nell'istogramma sottostante le differenze tra i risultati ottenuti nel pretest e le 4 settimane di training:

CONDIZIONE	O	OS	N	S
DOMINANTE	-29,8	-33,80	-9,20	-30,60
UP	35,00	33,80	11,00	32,00
AMBLIOPE	-4,40	0,80	-1,00	-0,60

Tabella 8: differenza tra i risultati baseline e le 4 condizioni ottenuti nel Plaid Motion test

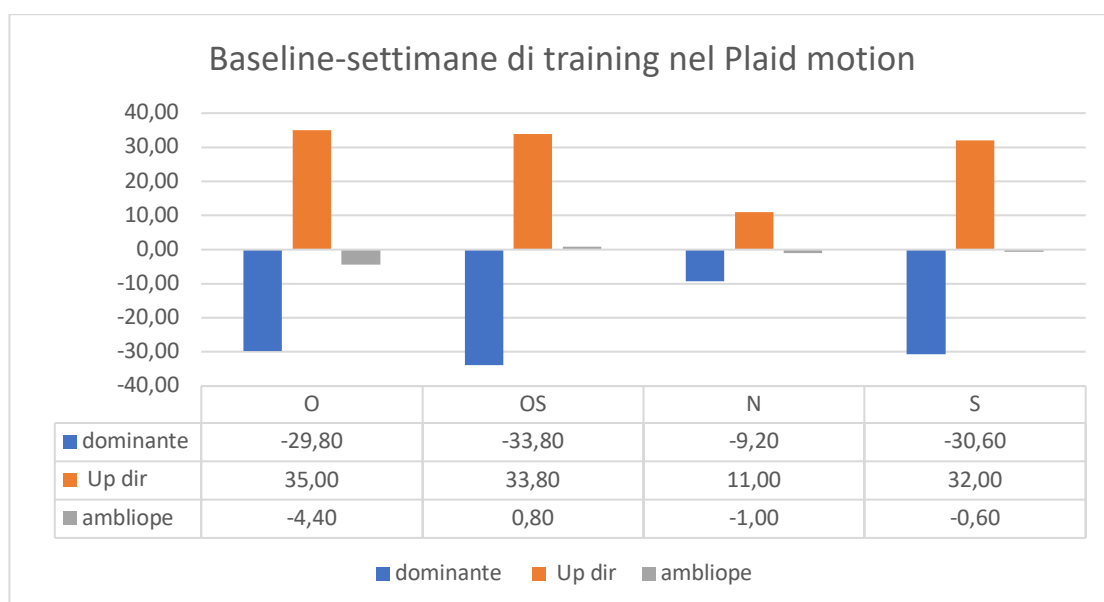


Figura 18: istogramma della differenza tra i risultati baseline e le 4 condizioni ottenuti nel Plaid Motion test

4.5 RANDOM DOTS & STEREO RANDOM DOTS

Lo Stereo Random Dots test e il Dicoptic Stereo Random Dots test (test per la percezione del movimento coerente) vengono usati per la calibrazione del tetris per il training. I risultati ottenuti sono di due tipi:

- La soglia di coerenza del movimento, cioè il numero di puntini segnale necessario affinché il soggetto riesca a percepire un movimento coerente. Se il valore di soglia diminuisce significa che vi è stato un miglioramento, e

il soggetto avrà bisogno quindi di meno puntini per capire la direzione di movimento.

- Livello di Saturazione da inserire nel setting del tetris: il miglioramento è dato da una diminuzione della soglia necessaria per ottenere il punto di equilibrio tra i due gruppi di puntini e dall'aumento del valore di saturazione del colore.

		SOGGETTO 1	SOGGETTO 2	SOGGETTO 3	SOGGETTO 4	SOGGETTO 5
PRETEST	COERENZA DEL MOVIMENTO	42	64	162	59	91
	SATURAZIONE	26	250	74	26	18
N	COERENZA DEL MOVIMENTO	23	25	125	27	30
	SATURAZIONE	253	255	153	18	255
O	COERENZA DEL MOVIMENTO	12	27	170	28	46
	SATURAZIONE	250	255	13	22	255
S	COERENZA DEL MOVIMENTO	23	50	39	79	18
	SATURAZIONE	247	255	173	56	255
OS	COERENZA DEL MOVIMENTO	26	57	77	30	36
	SATURAZIONE	252	255	38	24	255

Tabella 9: risultati ottenuti nei test Random Dots e Stereo Random Dots

Per quanto riguarda la coerenza del movimento si nota in generale un lieve miglioramento; nel caso della saturazione, eccetto nel caso di soggetto 3 si è mantenuto costante nelle 4 settimane di allenamento, nel caso dei soggetti 1 e 5 vi è stato un netto miglioramento rispetto al pretest.

4.6 SENSIBILITA' AL CONTRASTO

In seguito vengono riportate le medie dei risultati ottenuti con il test per la sensibilità al contrasto nelle diverse settimane di training, svolte nelle tre condizioni: binoculare, monoculare dominante, monoculare ambliope.

SETTIMANA		1CPD	3CPD	5CPD	7CPD	9CPD	11CPD
PRETEST	OO	0,8400	0,4567	0,6467	0,7800	1,1267	2,1867
	DOMINANTE	1,0811	0,9500	0,6767	0,9333	1,0700	2,3167
	AMBLIO	1,4633	3,2267	9,8733	16,7267	26,2300	33,5167
N	OO	0,8050	0,4125	0,6950	0,5500	1,5450	1,2725
	DOMINANTE	1,1700	0,7050	0,5250	0,9550	1,3750	1,9750
	AMBLIO	2,4500	2,9100	8,2875	7,1800	19,6825	27,6975
O	OO	0,6100	0,2750	0,6700	0,5100	0,6650	1,0150
	DOMINANTE	1,2100	0,5075	0,6525	0,8025	0,8225	1,1350
	AMBLIO	1,3175	1,6950	4,0950	8,4675	14,2000	15,9500
S	OO	0,5600	0,4167	0,4800	0,6200	0,6100	1,1700
	DOMINANTE	0,8400	0,6133	0,6000	0,5633	0,8433	1,4367
	AMBLIO	1,4767	3,0300	5,8900	14,9267	19,9500	19,3200
OS	OO	0,7275	0,3825	0,3300	0,4525	0,5725	1,4050
	DOMINANTE	0,7625	0,3875	0,3900	0,9075	0,9850	1,1225
	AMBLIO	1,7500	2,2075	5,4225	6,6850	12,1675	17,0800

Tabella 10: risultati ottenuti nel test della sensibilità al contrasto del FrACT

viene ora suddivisa l'analisi nello specifico per ogni condizione di svolgimento del test: binoculare e monoculare. A ogni tabella di risultati è allegato un grafico, che rappresenta la curva della sensibilità al contrasto, e presenta in ordinata il valore di soglia per la sensibilità al contrasto e in ascissa la frequenza spaziale. Un innalzamento della curva rappresenta un miglioramento in quanto diminuisce la soglia di rilevazione del contrasto

BINOCULARE						
	1CPD	3CPD	5CPD	7CPD	9CPD	11CPD
PRETEST	0,8400	0,4567	0,6467	0,7800	1,1267	2,1867
N	0,8050	0,4125	0,6950	0,5500	1,5450	1,2725
O	0,6100	0,2750	0,6700	0,5100	0,6650	1,0150
S	0,5600	0,4167	0,4800	0,6200	0,6100	1,1700
OS	0,7275	0,3825	0,3300	0,4525	0,5725	1,4050

Tabella 11: risultati ottenuti nel test della sensibilità al contrasto in visione binoculare

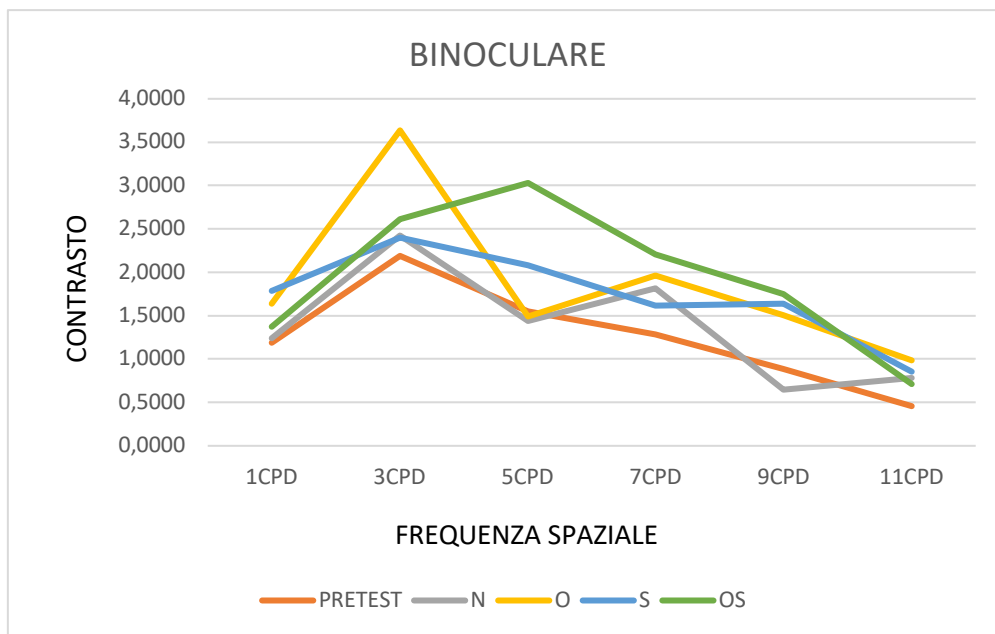


Figura 19. Curva di sensibilità al contrasto in condizione binoculare

Dal grafico (figura 19) possiamo vedere come, per frequenze spaziali medio basse (3CPD) vi sia stato un netto miglioramento nella condizione O, e un miglioramento in tutte le frequenze spaziali nella condizione OS; anche nella condizione S sono stati rinvenuti lievi miglioramenti in tutte le frequenze spaziali.

DOMINANTE						
	1CPD	3CPD	5CPD	7CPD	9CPD	11CPD
PRETEST	1,0800	0,9500	0,6767	0,9333	1,0700	2,3167
N	1,1700	0,7050	0,5250	0,9550	1,3750	1,9750
O	1,2100	0,5075	0,6525	0,8025	0,8225	1,1350
S	0,8400	0,6133	0,6000	0,5633	0,8433	1,4367
OS	0,7625	0,3875	0,3900	0,9075	0,9850	1,1225

Tabella 12: risultati ottenuti nel test della sensibilità al contrasto con occhio dominante

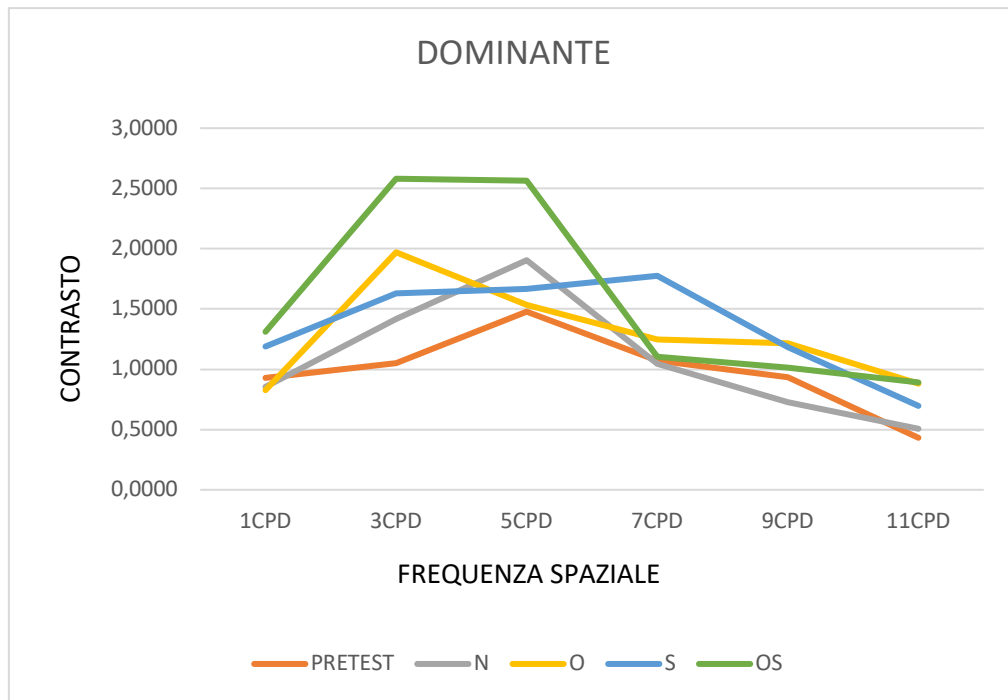


Figura 20. Curva di sensibilità al contrasto in condizione monolare con occhio dominante

Nel caso dell'occhio dominante vediamo un notevole miglioramento alle medie frequenze spaziali (3 e 5 CPD) nella settimana OS, lievi miglioramenti nella condizione S e O a tutte le frequenze spaziali. Nella condizione N non sono stati rinvenuti particolari miglioramenti.

AMBLIOPE						
	1CPD	3CPD	5CPD	7CPD	9CPD	11CPD
PRETEST	1,4633	3,2267	9,8733	16,7267	26,2300	33,5167
N	2,4500	2,9100	8,2875	7,1800	19,6825	27,6975
O	1,3175	1,6950	4,0950	8,4675	14,2000	15,9500
S	1,4767	3,0300	5,8900	14,9267	19,9500	19,3200
OS	1,7500	2,2075	5,4225	6,6850	12,1675	17,0800

Tabella 13: risultati ottenuti nel test della sensibilità al contrasto con occhio ambliope

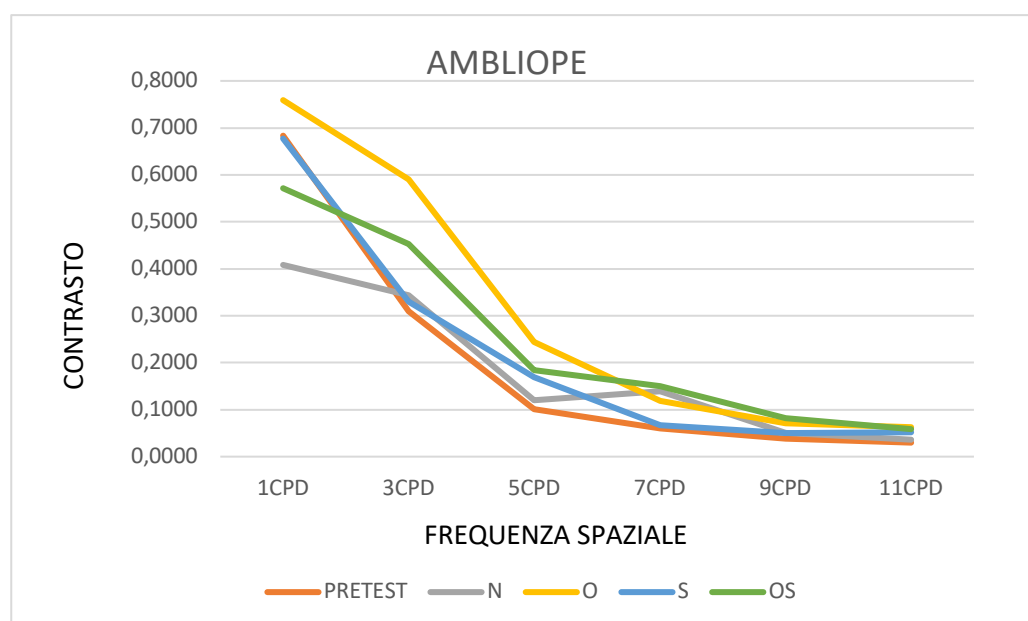


Figura 21 Curva di sensibilità al contrasto in condizione monoculare con occhio ambliope

Nel caso dell'occhio ambliope sono stati rinvenuti miglioramenti nella settimana O alle basse e medie frequenze spaziali, nel caso della condizione OS i miglioramenti sono stati lievi, mentre per le altre condizioni non sono stati ottenuti miglioramenti significativi.

4.7 STEREOPSI

la stereopsi è stata valutata col TNO. Per ogni soggetto andiamo a indicare nelle diverse settimane l'ultima tavola vista correttamente.

TNO					
	SOGGETTO 1	SOGGETTO 2	SOGGETTO 3	SOGGETTO 4	SOGGETTO 5
PRETEST	VI, 2	V	I, 1	V	V, 4
O	VI, 2	VI, 2	I, 1	V	VI, 1
S	VI, 2	VI, 4	I, 1	V	VI, 3
N	VI, 2	VI, 4	I, 1	V	VI, 2
OS	VI, 2	VI, 3	I, 1	V	VII, 2

Tabella 11: risultati del test TNO

Dai risultati notiamo che non vi sono stati miglioramenti, eccetto in due soggetti in cui sono stati molto lievi.

4.8 ELETTROENCEFALGRAMMA

L'elettroencefalogramma è stato svolto successivamente alla raccolta dati di ogni test, quindi dopo ogni settimana di training.

L'EEG consiste nel presentare uno stimolo che può essere presentato in quattro orientazioni differenti: in alto a destra, in basso a destra, in alto a sinistra e in basso a sinistra. A seconda che lo stimolo sia presentato in alto o in basso, esso evoca una risposta neuronale di polarità opposta: i potenziali evocati da uno stimolo presentato in basso sono positive, mentre quelle evocate da uno stimolo in alto sono negative. Questo accade poiché i neuroni della corteccia visiva hanno orientazioni opposte per stimoli in alto o in basso. Nella nostra analisi abbiamo confrontato le ampiezze delle risposte evocate tra gli stimoli in alto e in basso e abbiamo fatto la differenza per comprendere l'ampiezza totale dello stimolo. Maggiore è l'ampiezza del potenziale evocato, maggiore sarà la risposta allo stimolo della corteccia visiva. Abbiamo quindi confrontato le ampiezze (in microvolt) delle risposte delle diverse settimane di training (figura 18)

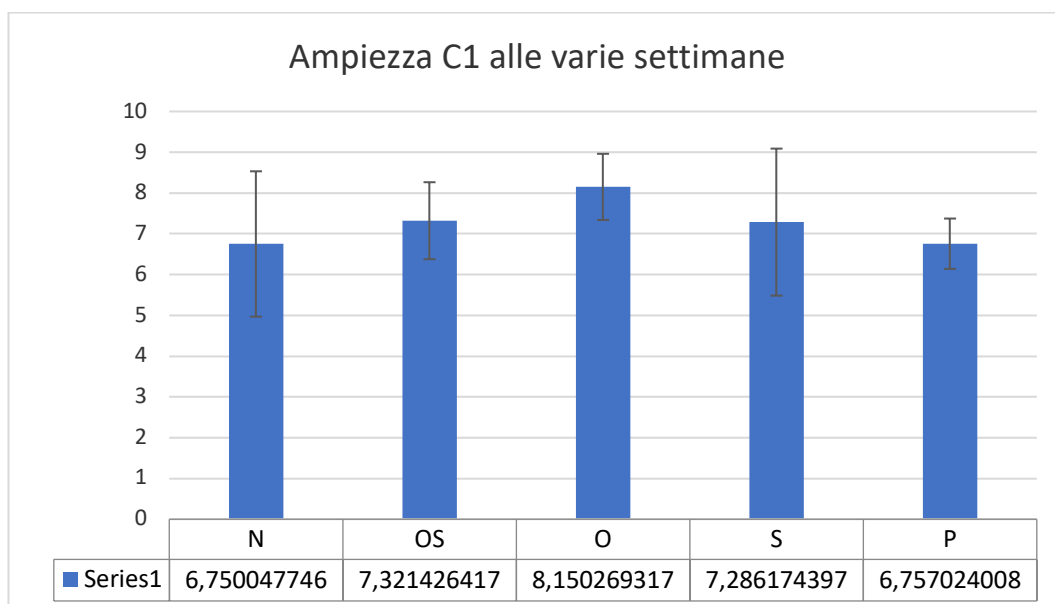


Figura 22. Grafico della differenze delle ampiezze dei potenziali evocati nell'emicampo superiore e inferiore

Dai risultati dei grafici si può osservare come il picco maggiore sia stato ottenuto nella settimana di training con occhialini; confrontando anche le barre di errore tra pretest e settimane di training si può vedere come il miglioramento ottenuto in settimana O risulti attendibile, e parzialmente anche il miglioramento ottenuto in settimana OS.

E in particolare, facendo la differenza tra ciascuna settimana di training e il pretest, osserviamo come sia stato ottenuto un buon miglioramento nella settimana di training con occhialini (O) , e un miglioramento (seppur modesto) nella settimana di training S e OS, mentre nella settimana N non sono rinvenuti miglioramenti. (figura 19)

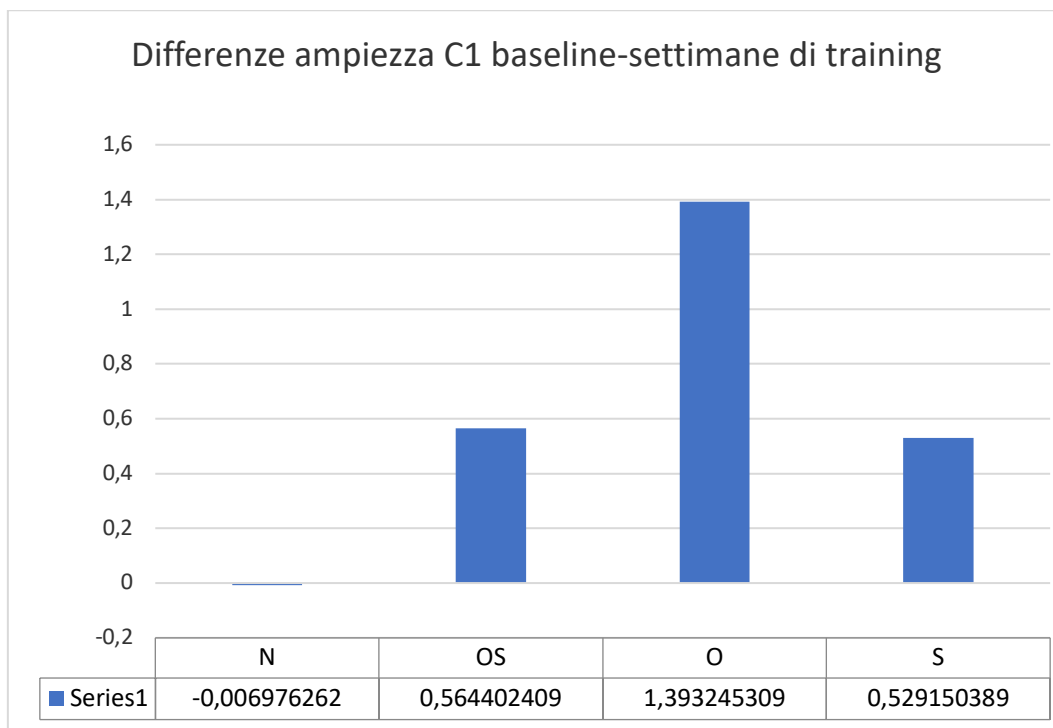


Figura 23. Differenze di ampiezza dei potenziali evocati pretest- settimana di training

Dai risultati ottenuti dalle EEG possiamo affermare che il training si sia rivelato valido, poiché ha aumentato le risposte della corteccia visiva alla presentazione di uno stimolo.

5. DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Riportiamo ora uno schema riassuntivo dove andiamo ad mostrare, per ogni condizione di svolgimento dei test, i dati normalizzati. La normalizzazione è ottenuta confrontando i risultati ottenuti nelle diverse condizioni con i risultati del pretest. Successivamente abbiamo sottratto ai risultati normalizzati delle condizioni O, S, OS i risultati normalizzati della condizione N.

CONFRONTO TRA RISULTATI DELLE CONDIZIONI O E N

O-N	AMBLIOPE	OO	DOMINANTE
acuità di Sloan	-0,66229508	0,41847826	0,135555556
acuità di vernier	0,04772234		
Gratings Motion	0,37979917		
Plaid motion	-0,53125	0,36144578	-0,29597701
TNO		0	
Random Dots		0,12679426	
Stereo random Dots		-0,35279188	
CSC 1cpd	-0,77393562	-0,31728778	0,037037037
CSC 3 cpd	-0,37505771	-0,30107291	-0,20789474
CSC 5 cpd	-0,42463006	-0,0386578	0,188414364
CSC 7 cpd	0,07697274	-0,03846154	-0,16339869
CSC 9 cpd	-0,20901639	-0,78104199	-0,51635514
CSC 11 cpd	-0,35049692	-0,11775735	-0,36258471

La tabella mostra la differenza tra i risultati normalizzati della condizione O (con occhialini) e la condizione N (senza occhialini e senza stimolazione).

Per quanto riguarda l'acuità visiva di Sloan, i risultati ottenuti dal test, sono migliori sia in condizione binoculare sia in condizione monoculare dominante e ambliope.

Nel caso dell'acuità visiva di Vernier i risultati ottenuti non sono migliori rispetto a quelli ottenuti in condizione N e nemmeno nel test Grating Motion.

Nel Plaid Motion test è stato ottenuto un risultato migliore in condizione binoculare, specchio di un possibile miglioramento nell'integrazione visiva tra i due occhi.

Nel TNO i risultati ottenuti sono i medesimi per la condizione O e N.

Nel test della sensibilità al contrasto sono stati ottenuti risultati migliori in condizione O rispetto a N: per la condizione binoculare a tutte le frequenze spaziali; per l'occhio ambliope per le frequenze spaziali di 1, 3, 5, 9, 11 CPD; per l'occhio dominante alle frequenze spaziali 3, 7, 9, 11 CPD.

CONFRONTO TRA RISULTATI DELLE CONDIZIONI S E N

S-N	AMBLIOPE	OO	DOMINANTE
acuità di Sloan	-0,78688525	0,26086956	-0,01481481
acuità di vernier	0,03904555		
Gratings Motion	-0,04016539		
Plaid motion	0,0625	0,31626506	-0,30747126
TNO		0	
Random Dots		-0,05023923	
Stereo random Dots		0,13197969	
CSC 1 cpd	-0,66514044	-0,37681159	-0,30555556
CSC 3 cpd	0,03867769	0,00919641	-0,09652632
CSC 5 cpd	-0,24282662	-0,33245709	0,110831979
CSC 7 cpd	0,46313379	0,08974358	-0,41969356
CSC 9 cpd	0,01019825	-0,82985711	-0,49691589
CSC 11 cpd	-0,24995003	-0,04687428	-0,23235637

La tabella mostra la differenza tra i risultati normalizzati della condizione S (con stimolazione) e la condizione N (senza occhiali e senza stimolazione).

Per quanto riguarda l'acuità visiva di Sloan, i risultati ottenuti dal test, sono migliori sia in condizione binoculare sia in condizione monoculare ambliope, ma non in condizione dominante.

Nel caso dell'acuità visiva di Vernier i risultati ottenuti non sono migliori rispetto a quelli ottenuti in condizione N.

Nel test per la sensibilità al contrasto Grating Motion, i risultati ottenuti dall'occhio ambliope sono migliori di quelli ottenuti in condizione N.

Nel Plaid Motion test è stato ottenuto un risultato migliore in condizione binoculare e in condizione monoculare ambliope, e di conseguenza risultati peggiori ottenuti dal solo occhio dominante.

Nel TNO i risultati ottenuti sono i medesimi per la condizione O e N.

Nel test della sensibilità al contrasto sono stati ottenuti risultati migliori in condizione O rispetto a N: per la condizione binoculare alle frequenze spaziali 1, 5, 11; per l'occhio ambliope per le frequenze spaziali di 1, 3, 5, 9, 11 CPD; per l'occhio dominante alle frequenze spaziali 1, 3, 7, 9, 11 CPD.

CONFRONTO TRA RISULTATI DELLE CONDIZIONI OS E N

OS-N	AMBLIOPE	OO	DOMINANTE
acuità di Sloan	-0,80459016	0,30054348	0,262962963
acuità di vernier	-0,23210412		
Gratings Motion	-0,02658004		
Plaid motion	0,28125	0,34337349	-0,353448276
TNO		0	
Random Dots		-0,00956937	
Stereo random Dots		-0,27918782	
CSC 1cpd	-0,47837081	-0,17740683	-0,377314814
CSC 3 cpd	-0,21622671	-0,06568863	-0,334210526
CSC 5 cpd	-0,29017654	-0,56440389	-0,199497562
CSC 7 cpd	-0,02959341	-0,125	-0,050894674
CSC 9 cpd	-0,286504	-0,86314015	-0,364485981
CSC 11 cpd	-0,31678238	0,06059359	-0,367980316

La tabella mostra la differenza tra i risultati normalizzati della condizione OS (con occhialini e stimolazione) e la condizione N (senza occhialini e senza stimolazione).

Per quanto riguarda l'acuità visiva di Sloan, i risultati ottenuti dal test, sono migliori sia in condizione binoculare sia in condizione monoculare ambliope e dominante.

Nel caso dell'acuità visiva di Vernier i risultati ottenuti sono migliori rispetto a quelli ottenuti in condizione N.

Nel test per la sensibilità al contrasto Grating Motion, i risultati ottenuti dall'occhio ambliope sono migliori di quelli ottenuti in condizione N.

Nel Plaid Motion test è stato ottenuto un risultato migliore in condizione binoculare e in condizione monoculare ambliope, e di conseguenza risultati peggiori ottenuti dal solo occhio dominante.

Nel TNO i risultati ottenuti sono i medesimi per la condizione O e N.

Nel test della sensibilità al contrasto sono stati ottenuti risultati migliori in condizione O rispetto a N: per la condizione binoculare alle frequenze spaziali 1, 3, 5, 7, 9; per l'occhio ambliope e per il dominante a tutte le frequenze spaziali.

6. CONCLUSIONI

in questo elaborato sono stati studiati gli effetti dell'allenamento percettivo utilizzando il tetris nei soggetti ambliopi adulti, rivelatosi utile grazie alla plasticità sinaptica presente. Dai risultati ottenuti nello studio, il training si è rivelato efficace poiché ha permesso di ottenere risultati migliori (seppur modesti) nelle capacità visive in tutti i soggetti inclusi nello studio. In particolare i miglioramenti più significativi sono stati registrati nella settimana di training in visione dicoptica e dicoptica combinata alla stimolazione transcranica non invasiva, andando quindi a rafforzare la nostra ipotesi appresa dagli studi presenti in letteratura citati in questo elaborato. Nelle ricerche successive sarebbe utile raccogliere un campione maggiore di soggetti per poter valutare statisticamente gli effetti del training combinando nelle diverse situazioni possibili le settimane di allenamento. Sarebbe inoltre utile poter valutare gli effetti del training nel tempo, svolgendo quindi un follow-up che permetta di capire se gli effetti ottenuti durante l'allenamento percettivo si mantengono nel tempo oppure si annullano per tornare alla condizione iniziale.

BIBLIOGRAFIA

Aaen-Stockdale C, Ledgeway T, Hess RF. Second-order optic flow deficits in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5532–5538.

Algaze A, Roberts C, Leguire L, Schmalbrock P, Rogers G. Functional magnetic resonance imaging as a tool for investigating amblyopia in the human visual cortex: a pilot study. *J AAPOS*. 2002;6:300–308.

Antal, A., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2006). Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Research Bulletin*, 68(6), 459–463.

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

Baker, Meese, Mansouri, and Hess, “Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 48, no. 11, pp. 5332–5338, 2007.

Barnes GR, Hess RF, Dumoulin SO, Achtman RL, Pike GB. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J Physiol*. 2001;533:281–297.

Barollo, M., Contemori, G., Battaglini, L., Pavan, A., & Casco, C. (2017). Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(5), 483–496.

Baroncelli L, Maffei L, Sale A. New perspectives in amblyopia therapy on adults: A critical role for the excitatory/inhibitory balance. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2011;5:25.

Barrett BT, Pacey IE, Bradley A, Thibos LN, Morrill P. Nonveridical visual perception in human amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(4):1555–1567.

Bavelier D, Levi DM, Li RW, Dan Y, Hensch TK. Removing brakes on adult brain plasticity: From molecular to behavioral interventions. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(45):14964–14971.

Bedell HD, Flom MC. Monocular spatial distortion in strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20:263–268.

Bedell HE, Flom MC. Normal and abnormal space perception. *American Journal of Optometry & Physiological Optics*. 1983;60:426–435.

Bedell HE, Yap YL, Flom MC. Fixational drift and nasal-temporal pursuit asymmetries in strabismic amblyopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1990;31:968–976.

Bi H, Zhang B, Tao X, Harwerth RS, Smith EL, 3rd, Chino YM. Neuronal responses in visual area V2 (V2) of macaque monkeys with strabismic amblyopia. *Cerebral Cortex*. 2011;21(9):2033–2045.

Biederer T. Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06511, US

Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*. 2016;9:641–61.

Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1033–4.

BINDMAN, L. J., LIPPOLD, O. C., & REDFEARN, J. W. (1962). Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature*, 196, 584–585

Birch EE. Amblyopia and binocular vision. *Progress in Retinal and Eye Research B*. 2013:67–84.

Bonneh YS, Sagi D, Polat U. Spatial and temporal crowding in amblyopia. *Vision Research*. 2007;47:1950–1962.

Bonneh YS, Sagi D, Polat U. Local and non-local deficits in amblyopia: acuity and spatial interactions. *Vision Research*. 2004;44:3099–3110.

Bradley A, Freeman RD. Contrast sensitivity in anisometropic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1981;21(3):467–476.

Bradley A, Rabin J, Freeman RD. Non-optical determinants of aniseikonia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1983;24:507–512.

Cass K, Tromans C. A biometric investigation of ocular components in amblyopia. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2008;28:429–440.

Chandna A, Pennefather PM, Kovács I, Norcia AM. Contour integration deficits in anisometropic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2001;42:875–878.

Cherici C, Kuang X, Poletti M, Rucci M. Precision of sustained fixation in trained and untrained observers. *Journal of Vision*. 2012;12:31.1–31.16.

Choi MY, Lee KM, Hwang JM, Choi DG, Lee DS, Park KH, Yu YS. Comparison between anisometropic and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1052–1056.

Ciuffreda KJ, Levi DM, Selenow A. *Amblyopia: Basic and clinical aspects*. Butterworth-Heinemann; Stoneham, MA: 1991.

Ciuffreda KJ, Kenyon RV, Stark L. Fixational eye movements in amblyopia and strabismus. *Journal of the American Optometric Association*. 1979;50:1251–1258.

Clavagnier, S., Dumoulin, S.O. & Hess, R.F. (2015). Is the cortical deficit in amblyopia due to reduced cortical magnification, loss of neural resolution, or neural disorganization? *Journal of Neuroscience* 35, 14740–14755.

Cleary, Moody, Buchanan, Stewart, and Dutton, “Assessment of a computer-based treatment for older amblyopes: The glasgow pilot study,” *Eye*, vol. 23, no. 1, pp. 124–131, 2007.

Conner IP, Mendola JD. What does an amblyopic eye tell human visual cortex J Vis. 2005;5:295.

Conner IP, Odom JV, Schwartz TL, Mendola JD. Monocular activation of V1 and V2 in amblyopic adults measured with functional magnetic resonance imaging. *J AAPOS*. 2007;11:341–350.

CREUTZFELDT, O. D., FROMM, G. H., & KAPP, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5, 436– 452.

Demanins R, Hess RF. Positional loss in strabismic amblyopia: interrelationship of alignment threshold, bias, spatial scale and eccentricity. *Vision Research*. 1996;36:2771–2794.

Demanins R, Wang YZ, Hess RF. The neural deficit in strabismic amblyopia: sampling considerations. *Vision Res*. 1999;39:3575–3585.

Demer JL, von Noorden GK, Volkow ND, Gould KL. Imaging of cerebral blood flow and metabolism in amblyopia by positron emission tomography. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:337–347.

Ditchburn RW, Ginsborg BL. Involuntary eye movements during fixation. *Journal of Physiology*. 1953;119:1–17

Dobson V, Miller JM, Clifford-Donaldson CE, Harvey EM. Associations between anisometropia, amblyopia, and reduced stereoacuity in a school-aged population with a

gish prevalence of astigmatism. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008a;49:4427–4436.

Donzis PB, Rappazzo JA, Burde RM, Gordon M. Effect of binocular variations of Snellen's visual acuity on Titmus stereoacuity. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101:930–932.

Epelbaum, C. Milleret, P. Buisseret, and J. L. Dufier, "The sensitive period for strabismic amblyopia in humans," *Ophthalmology*, vol. 100, pp. 323–327, 1993.

Farzin F, Norcia AM. Impaired visual decision-making in individuals with amblyopia. *Journal of Vision*. 2011;11(14)

Flom MC, Bedell HE. Identifying amblyopia using associated conditions, acuity, and nonacuity features. *American Journal of Optometry & Physiological Optics*. 1985;62(3):153–160.

Flom MC, Weymouth FW, Kahneman D. Visual resolution and contour interaction. *Journal of the Optical Society of America*. 1963;53:1026–1032.

Flynn JT, Cassady JC. Current trends in amblyopia therapy. *Ophthalmology*. 1978;85(5):428–450.

Friedman DS, Repka MX, Katz J, Giordano L, Ibironke J, Hawse P, Tielsch JM. Prevalence of amblyopia and strabismus in white and African American children aged 6 through 71 months the Baltimore Pediatric Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2128–2134. e2121–2122.

Fronius M, Sireteanu R, Zubcov A. Deficits of spatial localization in children with strabismic amblyopia. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;242(10):827–839.

González EG, Wong AMF, Niechwiej-Szwedo E, Tarita-Nistor L, Steinbach MJ. Eye position stability in amblyopia and in normal binocular vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53:5386–5394.

Goodyear BG, Nicolle DA, Humphrey GK, Menon RS. BOLD fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia. *J Neurophysiol*. 2000;84:1907–1913.

Gottlob, I., & Stangler-Zuschrott, E. (1990). Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.

Hamm, L.M., Black, J., Dai, S. & Thompson, B. (2014). Global processing in amblyopia: A review. *Frontiers in Psychology* 5, 583.

Harvey BM, Dumoulin SO. The relationship between cortical magnification factor and population receptive field size in human visual cortex: constancies in cortical architecture. *J Neurosci.* 2011;31:13604–13612.

Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience.* 2005;6(11):877–888.

Hess RF. Eye movements and grating acuity in strabismic amblyopia. *Ophthalmic Research.* 1977;9:225–237.

Hess RF. Contrast sensitivity assessment of functional amblyopia in humans. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom.* 1979;99(3):391–397.

Hess RF, Babu RJ, Clavagnier S, Black J, Bobier W, Thompson B. The iPod binocular home-based treatment for amblyopia in adults: Efficacy and compliance. *Clinical and Experimental Optometry.* 2014;97(5):389–398.

Hess, R. & Bradley, A. *Nature* **287**, 463–464 (1980).

Hess RF, Campbell FW, Greenhalgh T. On the nature of the neural abnormality in human amblyopia; neural aberrations and neural sensitivity loss. *Pflugers Arch.* 1978;377:201–207.

Hess, R., Campbell, F. & Zimmern, R. *Vision Res.* **20**, 295–306 (1980).

Hess RF, Demanins R. Contour integration in anisometropic amblyopia. *Vision Research.* 1998;38:889–894.

Hess RF, Holliday IE. The spatial localization deficit in amblyopia. *Vision Research.* 1992;32:1319–1339.

Hess RF, Howell ER. The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification. *Vision Res.* 1977;17:1049–1055.

Hess, Mansouri, and Thomson, “A binocular approach to the treatment of amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development,” *Restorative Neurol. Neurosci.*, 2010.

Hess RF, Pointer JS. Differences in the neural basis of human amblyopia: the distribution of the anomaly across the visual field. *Vision Res.* 1985;25:1577–1594.

Hess RF, Thompson B, Baker DH. Binocular vision in amblyopia: Structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2014;34(2):146–162.

Hess RF, Thompson B, Gole G, Mullen KT. Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *European Journal of Neuroscience*. 2009;29:1064–1070.

Hess, Thomson, and Mansouri, “A binocular approach to the treatment of amblyopia,” *Optometry Vis. Sci.*, 2010.

Hess RF, Jacobs RJ. A preliminary report of acuity and contour interactions across the amblyope’s visual field. *Vision Research*. 1979;19:1403–1408.

Huang, Y. Zhou, and Lu, “Broad bandwidth of perceptual learning in the visual system of adults with anisometropic amblyopia,” *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 10, p. 4068, 2008.

Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*. 1977;278(961):377–409.

Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol*. 1965;28:1041–1059.

Hung LF, Crawford ML, Smith EL. Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys. *Nature Medicine*. 1995;1(8):761–765.

Hussain Z, Svensson C, Besle J, Webb B, Barrett B, McGraw P. Estimation of cortical magnification from positional error in normally sighted and amblyopic subjects. *J Vis*. 2015;15(2):25.

Huynh SC, Wang XY, Ip J, Robaei D, Kifley A, Rose KA, Mitchell P. Prevalence and associations of anisometropia and aniso-astigmatism in a population based sample of 6 year old children. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(5):597–601.

Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1–10.

Kabasakal L, Devranoğlu K, Arslan O, Erdil TY, Sönmezoğlu K, Uslu I, Tolun H, Isitman AT, Ozker K, Onsel C. Brain SPECT evaluation of the visual cortex in amblyopia. *J Nucl Med*. 1995;36:1170–1174.

Kiorpes L. Visual processing in amblyopia: Animal studies. *Strabismus*. 2006;14:3–10.

Kiorpes L, Kiper DC, O'Keefe LP, Cavanaugh JR, Movshon JA. Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J Neurosci*. 1998;18:6411–6424.

Kiorpes L, Boothe RG, Hendrickson AE, Movshon JA, Eggers HM, Gizzi MS. Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. I. Behavioral observations. *Journal of Neuroscience*. 1987;7(5):1318–1326.

Kiorpes L, Wallman J. Does experimentally-induced amblyopia cause hyperopia in monkeys? *Vision Research*. 1995;35(9):1289–1297.

Knudsen EI. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2004;16:1412–1425.

Körtvélyes, J., Bankó, É., Andics, A., Rudas, G., Németh, J., Hermann, P., & Vidnyánszky, Z. (2012). Visual cortical responses to the input from the amblyopic eye are suppressed during binocular viewing. *Acta Biologica Hungarica*, 63(Supplement 1).

Kovacs I, Polat U, Pennefather PM, Chandna A, Norcia AM. A new test of contour integration deficits in patients with a history of disrupted binocular experience during visual development. *Vision Research*. 2000;40(13):1775–1783.

Krauskopf J, Cornsweet TN, Riggs LA. Analysis of eye movements during monocular and binocular fixation. *Journal of the Optical Society of America*. 1960;50:572–578.

Kumar G, Chung STL. Characteristics of fixational eye movements in people with macular disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55:5125–5133.

Imamura K, Richter H, Fischer H, Lennerstrand G, Franzén O, Rydberg A, Andersson J, Schneider H, Onoe H, Watanabe Y, Långström B. Reduced activity in the extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neurosci Lett*. 1997;225:173–176.

Ingram RM. Refraction as a basis for screening children for squint and amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*. 1977;61(1):8–15.

Ingram RM, Barr A. Refraction of 1-year-old children after cycloplegia with 1% cyclopentolate: comparison with findings after atropinisation. *British Journal of Ophthalmology*. 1979a;63(5):348–352.

Lagreze WD, Sireteanu R. Two-dimensional spatial distortions in human strabismic amblyopia. *Vision Research*. 1991;31(7-8):1271–1288.

Legge GE, Gu YC. Stereopsis and contrast. *Vision Research*. 1989;29:989–1004.A

Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: A mini-review. *Vision Research*. 2009;49(21):2535–2549.

Levi DM. Prentice award lecture 2011: Removing the brakes on plasticity in the amblyopic brain. *Optometry and Vision Science*. 2012;89(6):827–838.

Levi DM. Linking assumptions in amblyopia. *Visual Neuroscience*. 2013;30:277–287.

Levi DM. Spatial vision in amblyopia. In: Regan D, editor. *Vision and visual dysfunction*. Houndmills, UK: Macmillan; 1991. pp. 212–238.

Levi DM, Polat U. Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(13):6830–6834.

Levi DM. Visual processing in amblyopia: Human studies. *Strabismus*. 2006;14(1):11–19.

Levi DM, Klein SA. Hyperacuity and amblyopia. *Nature*. 1982;298:268–270.

Levi DM, Klein SA. Spatial localization in normal and amblyopic vision. *Vision Research*. 1983;23:1005–1017.

Levi DM, Klein SA. Vernier acuity, crowding and amblyopia. *Vision Research*. 1985;25:979–991.

Levi DM, Klein SA, Aitsebaomo AP. Detection and discrimination of the direction of motion in central and peripheral vision of normal and amblyopic observers. *Vision Research*. 1984;24:789–800.

Levi DM, Klein S. Differences in vernier discrimination for grating between strabismic and anisometropic amblyopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1982a;23(3):398–407.

Levi DM, Yu C, Kuai SG, Rislove E. Global contour processing in amblyopia. *Vision Research*. 2007;47:512–524.

Levi DM, Harwerth RS. Spatio-temporal interactions in anisometropic and strabismic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1977;16(1):90–95.

Levi DM. The Glenn A. Fry award lecture: the “spatial grain” of the amblyopic visual system. *American Journal of Optometry & Physiological Optics*. 1988;65(10):767–786.

Levi DM, McKee SP, Movshon JA. Visual deficits in anisometropia. *Vision Research*. 2011;51:48–57.

Li SL, Jost RM, Morale SE, Stager DR, Dao L, Stager D, et al. A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye*. 2014

Li X, Dumoulin SO, Mansouri B, Hess RF. Cortical deficits in human amblyopia: their regional distribution and their relationship to the contrast detection deficit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007b;48:1575–1591.

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238–2247.

Lillard AS, Erisir A. Old dogs learning new tricks: Neuroplasticity beyond the juvenile period. *Developmental Review*. 2011;31(4):207–239.

Mansouri B, Hansen BC, Hess RF. Disrupted retinotopic maps in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3218–3225.

Mansouri, Thompson, and Hess, “Intact binocular interaction in amblyopia: A new gateway to treatment of amblyopia,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 49, no. 2594, 2008.

McKean-Cowdin R, Cotter SA, Tarczy-Hornoch K, Wen G, Kim J, Borchert M, et al. Prevalence of amblyopia or strabismus in asian and non-Hispanic white preschool children: Multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*. 2013;120:2117–2124.

McKee SP, Levi DM, Movshon JA. The pattern of visual deficits in amblyopia. *Journal of Vision*. 2003;3:380–405

Menon V, Bansal A, Prakash P. Randot stereoacuity at various binocular combinations of Snellen acuity. *Indian Journal of Ophthalmology*. 1997;45:169–171.

Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1702–1712.

Morishita H, Hensch TK. Critical period revisited: Impact on vision. *Current Opinion in Neurobiology*. 2008;18(1):101–107.

Morrison, N. J. Palmer, R. B. Sinatra, and S. Donahue, “Severe amblyopia of the sound eye resulting from atropine therapy combined with optical penalization,” *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, vol. 42, no. 1, pp. 52–53, 2005.

Movshon JA, Van Sluyters RC. Visual neural development. *Annual Review of Psychology*. 1981;32:477–522.

Muckli L, et al. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Research*. 2006;46:506–526.

Nachmias J. Determiners of the drift of the eye during monocular fixation. *Journal of the Optical Society of America*. 1961;51:761–766.

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>

O'Connor AR, Birch EE, Anderson S, Draper H, Group FR. The functional significance of stereopsis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51(4):2019–2023.

O'Donoghue L, McClelland JF, Logan NS, Rudnicka AR, Owen CG, Saunders KJ. Profile of Anisometropia and aniso-astigmatism in children: prevalence and association with age, ocular biometric measures and refractive status. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;21(1):602–8.

Polat U, Bonneh Y, Ma-Naim T, Belkin M, Sagi D. Spatial interactions in amblyopia: effects of stimulus parameters and amblyopia type. *Vision Research*. 2005;45(11):1471–1479.

Polat, T. Ma-Naim, M. Belkin, and D. Sagi, "Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning," *Proc. Nat. Acad. Sci.*, vol. 101, no. 17, p. 6692, 2004.

Pugh M. Visual distortion in amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*. 1958;42(8):449–460.

Qin XJ, Margrain TH, To CH, Bromham N, Guggenheim JA.

Anisometropia is independently associated with both spherical and cylindrical ametropia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(11):4024–4031.

Rabin J, Bradley A, Freeman RD. On the relation between aniseikonia and axial anisometropia. *American Journal of Optometry & Physiological Optics*. 1983;60(7):553–558.

Ratliff F, Riggs LA. Involuntary motions of the eye during monocular fixation. *Journal of Experimental Psychology*. 1950;40:687–701.

Raviola E, Wiesel TN. Effect of dark-rearing on experimental myopia in monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1978

Reinecke RD. Stereoacuity assessment in amblyopia. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*. 1979;99(3):398–400.

Reinhard J, Messias A, Dietz K, MacKeben M, Lakmann R, et al. Quantifying fixation in patients with Stargardt disease. *Vision Research*. 2007;47:2076–2085.

Repka MX, Holmes JM. Lessons from the amblyopia treatment studies. *Ophthalmology*. 2012;119(4):657–658.

Ribic A. Department of Neuroscience, Tufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA.

Robaei D, Rose KA, Ojaimi E, Kifley A, Martin FJ, Mitchell P. Causes and associations of amblyopia in a population-based sample of 6-year-old Australian children. *Archives of Ophthalmology*. 2006;124(6):878–884.

Sansbury RV, Skavenski AA, Haddad GM, Steinman RM. Normal fixation of eccentric targets. *Journal of the Optical Society of America*. 1973;63:612–614.

Searle, P. Norman, R. Harrad, and K. Vedhara, “Psychosocial and clinical determinants of compliance with occlusion therapy for ambly-opic children,” *Eye*, vol. 16, no. 2, pp. 150–155, 2002.

Sengpiel F, Blakemore C. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond)* 1996;10:250–258.

Sharma V, Levi DM, Coletta NJ. Sparse-sampling of gratings in the visual cortex of strabismic amblyopes. *Vision Res*. 1999;39:3526–3536.

Sharma V, Levi DM, Klein SA. Undercounting features and missing features: Evidence for a high-level deficit in strabismic amblyopia. *Nature Neuroscience*. 2000;3(5):496–501.

Shaw DE, Fielder AR, Minshull C, Rosenthal AR. Amblyopia--factors influencing age of presentation. *Lancet*. 1988;2(8604):207–209.

Shooner C, Hallum LE, Kumbhani RD, Ziemba CM, Garcia-Marin V, Kelly JG, Majaj NJ, Movshon JA, Kiorpes L. Population representation of visual information in areas V1 and V2 of amblyopic macaques. *Vision Res*. 2015;114:56–67.

Schor C, Hallmark W. Slow control of eye position in strabismic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1978;17:577–581.

Schor CM, Flom MC. Eye position control and visual acuity in strabismus and amblyopia. In: Lennerstrand G, Bach-y-Rita P, editors. *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications*. New York: Pergamon Press; 1975. pp. 555–559.

Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Survey of Ophthalmology*. 2005;50(2):123–166.

Smith EL, 3rd, Harwerth RS, Crawford ML. Spatial contrast sensitivity deficits in monkeys produced by optically induced anisometropia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1985;26(3):330–342.

Smith EL, 3rd, Hung LF. The role of optical defocus in regulating refractive development in infant monkeys. *Vision Research*. 1999;39(8):1415–1435.

Sireteanu R, Thiel A, Fikus S, Iftime A. Patterns of spatial distortions in human amblyopia are invariant to stimulus duration and instruction modality. *Vision Research*. 2008;48(9):1150–1163.

Sireteanu R, Tonhausen N, Mickli L, Zanella FE, Singer W. Cortical site of amblyopic deficit in strabismic and anisometropic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:s909.

Song S, Levi DM, Pelli DG. A double dissociation of the acuity and crowding limits to letter identification, and the promise of improved visual screening. *Journal of Vision*. 2014;14(5) article number 3.

Sorsby A, Leary GA, Richards MJ. The optical components in anisometropia. *Vision Research*. 1962b;2:43–51.

Levi DM, Knill DC, Bavelier D. Stereopsis and amblyopia: A mini-review. *Vision res* 2015

Scheiman, R. W. Hertle, R. W. Beck, A. R. Edwards, E. Birch, S. A. Cotter, E. R. Crouch, Jr, O. A. Cruz, B. V. Davitt, S. Donahue, J. M. Holmes, D. W. Lyon, M. X. Repka, N. A. Sala, D. I. Silbert, D. W. Suh, and S. M. Tamkins, “Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 123, pp. 437–447, 2005.

Stager DR, Everett ME, Birch EE. Comparison of crowding bar and linear optotype acuity in amblyopia. *Am Orthopt J* 1990.

Steinman RM, Haddad GM, Skavenski AA, Wyman D. Miniature eye movement. *Science*. 1975;181:810–819.

Subramanian V, Jost RM, Birch EE. A quantitative study of fixation stability in amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54:1998–2003.

Tao X, Zhang B, Shen G, Wensveen J, Smith EL, 3rd, Nishimoto S, Ohzawa I, Chino YM. Early monocular defocus disrupts the normal development of receptive-field structure in V2 neurons of macaque monkeys. *J Neurosci*. 2014;34:13840–13854.

Tarita-Nistor L, Brent MH, Steinbach MJ, González EG. Fixation stability during binocular viewing in patients with age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:1887–1893.

- Tong L, Saw SM, Chia KS, Tan D. Anisometropia in Singapore school children. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(3):474–479.
- Von Noorden GK. In: *Binocular Vision and Ocular Motility Theory and Management of Strabismus*. Campos EC, editor. 2002.
- Webber AL, Wood J. Amblyopia: Prevalence, natural history, functional effects and treatment. *Clinical and Experimental Optometry*. 2005;88:365–375.
- Westheimer G, McKee SP. Stereogram design for testing local stereopsis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1980;19:802–809.
- Wiesel T. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature*. 1982;299:583–591.
- Wiesel TN, Raviola E. Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature*. 1977;
- Wiesel TN, Hubel DH. Single-Cell Responses in Striate Cortex of Kittens Deprived of Vision in One Eye. *Journal of Neurophysiology*. 1963;26:1003–1017.
- Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *Journal of Neurophysiology*. 1965;28(6):1029–1040.
- Williams C, Northstone K, Howard M, Harvey I, Harrad RA, Sparrow JM. Prevalence and risk factors for common vision problems in children: Data from the ALSPAC study. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92:959–964.
- Wong AM. New concepts concerning the neural mechanisms of amblyopia and their clinical implications. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2012;47:399–409.
- Woodruff G, Hiscox F, Thompson JR, Smith LK. The presentation of children with amblyopia. *Eye (Lond)* 1994;8(Pt 6):623–626. doi: 10.1038/eye.1994.156.
- Zhang B, Stevenson SB, Cheng H, Laron M, Kumar G, Tong J, Chino YM. Effects of fixation instability on multifocal VEP (mfVEP) responses in amblyopes. *Journal of Vision*. 2008;8(3):16.1–16.14. Zhang B, Stevenson SB, Cheng H, Laron M, Kumar G, Tong J, Chino YM. Effects of fixation instability on multifocal VEP (mfVEP) responses in amblyopes. *Journal of Vision*. 2008;8(3):16.1–16.14.

APPENDICE

CONSENSO INFORMATO

L'obiettivo della ricerca è quello di indagare gli effetti positivi dell'allenamento dicoptico, sull'integrazione dell'informazione visiva dei due occhi, in soggetti adulti affetti da ambliopia. Si definisce l'ambliopia come una diminuzione dell'acutezza visiva non dovuta ad alterazioni o anomalie strutturali dell'occhio. Nonostante la bassa acuità visiva sia il principale dei sintomi, la letteratura nel campo ha dimostrato che i soggetti con ambliopia presentano una ridotta visione globale ed una scarsa integrazione delle informazioni dei due occhi. Lo scopo di questo studio è quello di raccogliere misurazioni specifiche per la funzionalità visiva attraverso la somministrazione di una batteria di test, e su queste effettuare un confronto tra i dati ottenuti prima e dopo l'allenamento dicoptico in un gruppo di bambini con diagnosi di ambliopia ed un gruppo di controllo. L'allenamento dicoptico consiste nel far svolgere al partecipante un gioco al tablet dove l'informazione visiva dell'occhio destro e sinistro è separata grazie all'uso di occhiali anaglifici rosso/blu. Al fine di svolgere correttamente il gioco l'informazione dei due occhi deve essere utilizzata allo stesso tempo. Questo tipo di allenamento è stato dimostrato essere efficace nel ridurre la soppressione che l'occhio dominante esercita sull'occhio ambliope (Li, J., Thompson, B., Deng, D., Chan, L. Y. L., Yu, M., & Hess, R. F., 2013). L'allenamento con il videogioco sarà della durata di circa due ore al giorno per cinque giorni alla settimana per quattro settimane, sarà effettuato con un tablet e sarà totalmente non invasivo. Per agevolare lo svolgimento dell'allenamento i partecipanti allo studio potranno svolgerlo a casa in completa autonomia. Il gioco scelto è il Tetris, un gioco divertente e di facile utilizzo. La batteria di test di valutazione verrà ripetuta a metà ed alla fine del periodo di allenamento per monitorare e valutare l'andamento e l'efficacia del trattamento. Potranno partecipare al gruppo sperimentale soltanto soggetti adulti con diagnosi di ambliopia effettuata da un medico accreditato e che attualmente non soffrono di strabismo. Infatti, la riduzione della soppressione in caso di strabismo potrebbe portare ad una indesiderata ma transitoria diplopia. La procedura nel complesso non prevede controindicazioni ed i partecipanti possono ritirarsi in qualsiasi momento chiedendo il non utilizzo e la cancellazione dei dati raccolti. I dati verranno trattati in forma confidenziale ed al solo scopo di ricerca. I test da somministrare sono al computer e totalmente non invasivi. Nel complesso l'intera batteria di test ha durata di circa due ore (continue o no), tenendo conto anche delle pause necessarie per evitare affaticamento. Tutti i test che compongono la valutazione (tranne uno) sono computerizzati e verranno svolti su di un computer portatile. Consistono in:

- Test di acuità visiva con lettere di Sloan (riconoscimento di lettere)
- Test di sensibilità al contrasto con reticoli sinusoidali (gratings) statici, in movimento ed in controfase (detezione di linee chiaroscure sullo schermo a contrasto variabile)
- Test di detezione di stimoli luminosi in movimento Random Dots (discriminazione di direzione di movimento di nuvole di pallini luminosi)
- Test di detezione di stimoli luminosi in movimento Stereo Plaid Motion (discriminazione di direzione di movimento di reticoli sinusoidali rossi e verdi)

Inoltre, per la valutazione della stereopsi verrà utilizzato un test cartaceo standardizzato specifico per i bambini che consiste nell'individuare delle figure

all'interno di immagini stereoscopiche attraverso l'uso di occhialini anaglifici rosso/verdi, conosciuto come "Tavole del TNO".

L'allenamento dicoptico avverrà su di un tablet utilizzando l'applicazione "Lazyeye Tetris" e degli occhialini anaglifici rosso/verdi forniti dagli sperimentatori.

L'allenamento verrà svolto autonomamente a casa, secondo le istruzioni impartite dagli sperimentatori da un minimo di un ora ad un massimo di due al giorno (non consecutive) per cinque giorni alla settimana per quattro settimane.

Il risultato atteso è un miglioramento della performance visiva inteso come una riduzione della soppressione nell'occhio ambliope ed un generale aumento della capacità di integrare l'informazione visiva dei due occhi. Questo dovrebbe portare ad un conseguente miglioramento nella percezione della sensibilità al contrasto e del movimento globale. Trattandosi di una procedura sperimentale il miglioramento visivo a seguito del trattamento non è garantito.

La informiamo che la partecipazione allo studio è volontaria e che il partecipante ha diritto di interromperla in qualsiasi momento, senza fornire alcuna motivazione e senza alcuna penalizzazione, ottenendo il non utilizzo dei Suoi dati.

Le prove che verranno proposte sono facili, piacevoli e non hanno fine diagnostico. I dati ricavati dalla ricerca non indagheranno le caratteristiche del singolo soggetto, verranno trattati in maniera confidenziale e saranno analizzati a livello di gruppo per comunicazioni scientifiche (scritte e/o orali).

Al termine della partecipazione verranno esposti i risultati relativi all'andamento del singolo soggetto. Inoltre, su vostra richiesta al termine delle analisi può essere concordato un incontro per informarvi sui risultati generali dello studio.

Le/Vi chiediamo di sottoscrivere il consenso informato alla ricerca. Il/la sottoscritto/a, esprime il suo consenso a partecipare allo studio sopra indicato.

- So che lo studio in questione fa parte di un progetto di ricerca il cui scopo generale è l'approfondimento delle conoscenze sulla funzionalità visiva e sul trattamento di soggetti adulti affetti da ambliopia e che per qualsiasi domanda inerente alla ricerca potrò rivolgermi al responsabile della ricerca: Prof.ssa Clara Casco - Dipartimento di Psicologia Generale - Università degli Studi di Padova - via Venezia, 8 - 35131 – Padova (PD) e-mail: clara.casco@unipd.it tel: 049/8276611.
- So che mi verrà richiesto di svolgere tre semplici compiti di discriminazione direzioni di movimento e due di acuità visiva al computer che non hanno alcun fine diagnostico.
- So che mi verrà richiesto di svolgere due ore al giorno per cinque giorni per quattro settimane una versione del gioco del Tetris che prevede l'uso di un tablet e degli occhialini anaglifici (rosso/blu).
- So che ho la possibilità di ritirarsi dalla ricerca in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo, comunicandolo allo sperimentatore/trice, senza penalizzazione alcuna e ottenendo il non utilizzo dei suoi dati.

- So che solo le persone che conducono la ricerca potranno avere accesso ai miei risultati limitatamente ai fini della loro elaborazione e pubblicazione a fine scientifico.
- So che tutti i materiali verranno raccolti e conservati in forma confidenziale nel pieno rispetto della privacy (Dlgs. n. 196/2003) e che i miei dati nei protocolli verranno sostituiti da un codice numerico conosciuto solo dallo sperimentatore/trice.

Data.....

NOME e COGNOME del ricercatore che ha raccolto il consenso:

Firma.....

NOME e COGNOME del partecipante:

Firma.....