

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

FENOMENI ENTOPTICI E STUDIO DELLE RIPERCUSSIONI PRATICHE NELLA VISIONE

Relatore: Prof.ssa Dominga Ortolan

Correlatore: Prof. Gianluca Ruffato

Laureando: Caichiolo Federico

Matricola: 1203740

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

ABSTRACT.....	1
INTRODUZIONE.....	2
1. MIODESOPSIE VITREALI.....	3
1.1 Il corpo vitreo	3
1.2 Eziologia e caratteristiche del fenomeno entoptico.....	6
1.3 Modello matematico	9
1.4 Impatto psicosociale e ripercussioni sulla qualità visiva.....	13
1.5 Gestione e trattamento	19
2. BLUE FIELD AND BLUE ARCS	23
2.1 Eziologia e percezione degli archi blu (blue arcs).....	23
2.2 Eziologia e percezione del campo blu (blue field)	25
2.3 Introduzione al fenomeno di Purkinje	27
3. ALBERO VASCOLARE DI PURKINJE	27
3.1 Eziologia e caratteristiche del fenomeno entoptico.....	27
3.2 L'evoluzione dei metodi contemporanei in vivo	30
3.3 La percezione visiva	33
4. FOSFENI.....	34
4.1 Eziologia e caratteristiche del fenomeno.....	34
4.2 La percezione visiva	38

5. DISSOLVENZA DI TROXLER.....	40
5.1 Eziologia e caratteristiche del fenomeno entoptico.....	40
6. SPAZZOLE DI HAIDINGER.....	44
6.1 Cenni di anatomia retinica	44
6.2 Eziologia e caratteristiche del fenomeno entoptico.....	47
6.3 La percezione visiva	50
7. DESCRIZIONE E ANALISI DEL QUESTIONARIO	53
7.1 Descrizione del questionario.....	53
7.2 Analisi dei dati	55
8. CONCLUSIONE	67
BIBLIOGRAFIA.....	70

ABSTRACT

Argomento principale di questa tesi sono i *fenomeni entoptici*, particolari effetti visivi che originano dall'interazione della luce con la struttura anatomica dell'occhio stesso.

Nella prima parte del lavoro vengono passati in rassegna i fenomeni entoptici più comuni, soffermandosi su aspetti quali la loro natura, l'eziologia, l'eventuale trattamento e l'impatto che possono avere nella visione, evidenziandone, inoltre, le possibili applicazioni nella pratica clinica.

Nella seconda parte si analizza un questionario che ha visto la partecipazione di 350 soggetti, dove si va a evidenziare la conoscenza o meno dei principali fenomeni entoptici al di fuori dei professionisti della visione. Si valuta la percezione di tali fenomeni nella vita quotidiana dei soggetti e la possibile indisposizione che possono creare nella visione.

In conclusione, si andrà a discutere delle principali connessioni tra fenomeni entoptici e visione, e delle possibili applicazioni future. Discutendo i risultati del questionario si farà una riflessione sulla conoscenza e percezione dei fenomeni entoptici.

INTRODUZIONE

L'occhio umano, oltre a raccogliere la luce che arriva dall'esterno e trasformarla in segnali per donarci il senso della vista, è in grado di formare delle percezioni visive al proprio interno, ovvero senza la necessità di un oggetto esterno che produca o diffonda la luce.

Queste percezioni prendono il nome di *fenomeni entoptici*. Il punto di partenza di questa tesi è lo studio di tali fenomeni entoptici, termine che indica una serie di sensazioni visive di luce, forma e colore che possono avere origine all'interno dell'occhio. Hanno sempre costituito uno scenario di grande stupore, anche se il campo della ricerca è ancora poco conosciuto. Hanno reso possibile, però, la scoperta di numerose strutture oculari, e il relativo studio e aggiornamento negli anni futuri.

Tra i principali si analizzano: le miodesopsie, o mosche volanti, che sono corpi mobili che fluttuano all'interno del corpo vitreo creando una serie di ombre a livello retinico, il fenomeno entoptico del campo blu e degli archi blu retinici, l'albero vascolare di Purkinje, i fosfeni, la dissolvenza di Troxler, infine le spazzole di Haidinger.

Le percezioni create possono avere effetti negativi sulla visione, oppure possono fornire spunti importanti per possibili studi futuri, o ancora meglio possono essere di grande aiuto nella pratica preventiva.

1. MIODESOPSIE VITREALI

1.1 Il corpo vitreo

La struttura vitreale comporta studi impegnativi in quanto sembra essere una ricerca per vedere l'invisibile.

Redslob confermò la difficoltà nella descrizione dettagliata della morfologia vitreale a causa della notevole quantità di acqua al suo interno, rendendo l'istologia standard piena di artefatti. Risultarono quindi teorie e descrizioni divergenti, partendo da Zinn che propose una "teoria lamellare", a Demours che formulò la "teoria alveolare", e infine Hannover con la "teoria dei settori radiali". Infine, la descrizione più accurata arrivò da Bowman (1848) con la "teoria fibrillare" (Sebag, 2020).

È quindi possibile descrivere il corpo vitreo come una struttura gelatinosa che riempie tutta la cavità vitreale; contrae rapporti con tutte le strutture che si affacciano alla camera vitrea, mantenendo una stretta connessione posteriore con lo strato retinico più interno (memb. limitante interna) e con il nervo ottico. Viene generalmente suddiviso in tre porzioni principali: la base del vitreo, la parte centrale e la corticale. Nella giovane età la corteccia vitreale è vista come una struttura membranosa continua dall'ora serrata al polo posteriore dove non si evidenzia una dispersione significativa di luce al suo interno a eccezione del canale di Cloquet, residuo dell'arteria ialoide fetale. Istologicamente è formato principalmente da fibrille collagenosimili, acido ialuronico, ialociti, proteine solubili, elettroliti e acqua. Il corpo vitreo è una struttura viscosa, elastica e trasparente, con pressione oncotica pari a zero e un peso specifico molto simile all'umor acqueo.

La trasparenza vitreale è data dal suo elevato contenuto di acqua ($\pm 95\%$) con una percentuale legata ai glicosamminoglicani (GAG), dalla presenza di componenti solidi inferiori alla lunghezza d'onda della luce visibile e dalla

sua capacità fisiologica di barriera al passaggio di sostanze all'interno della cavità.

Le due importanti macromolecole strutturali sono l'acido ialuronico (HA) e il collagene. La viscosità deriva dall'HA viscoelastico, mentre la componente di collagene deriva dalle cortecce vitreali anteriore e posteriore. L'HA è di grande rilevanza anche per le proprietà antinfiammatorie e anticicatriziali, favorendo così la trasparenza.

L'HA è un polimero lungo non ramificato a elica lineare di frazioni ripetute di acido glucuronico, e al variare della configurazione dell'elica si presentano differenze volumetriche della molecola di HA idratato e non idratato. Lo stato di idratazione del corpo vitreo può, quindi, avere un'importante influenza sulla configurazione e dimensione della rete molecolare di HA.

La sintesi del collagene vitreale viene attribuita a due strutture diverse, e inizia dal primo trimestre nella zona anteriore della camera vitrea; il collagene viene infine sintetizzato da due strutture diverse: la porzione anteriore/centrale grazie al corpo ciliare mentre quella posteriore viene sintetizzata dalla retina.

La concentrazione di collagene è maggiore alla base vitreale, in relazione alla sintesi. È composto da fibrille sottili, uniformi ed eterotipiche (tipo II, tipo IX, e ibridi di tipo V/XI). Queste fibrille aggiungono resistenza alla trazione e stabilità meccanica.

Sono presenti numerose proteine, tra cui la fibrillina che conferisce un contributo strutturale significativo, le fibuline che hanno un ruolo di ponte nell'assemblaggio della matrice extracellulare, il versican e l'opticina che è l'unico membro delle molecole della matrice extracellulare che è stato definitivamente identificato nel vitreo. Ha oltretutto importanza nell'assemblaggio di fibrille collagene e nel prevenire l'aggregazione di tali fibrille adiacenti.

Nel vitreo troviamo una notevole quantità di elettroliti, indice di alti scambi metabolici. È presente il sodio a concentrazione più bassa rispetto al plasma, mentre il potassio è più concentrato nel vitreo rispetto all'umore acqueo e aumenta nei primi quattro giorni dopo la morte, tanto che tale fenomeno è considerato una prova medico legale sul momento della morte. Sono inoltre presenti, in quantità maggiore rispetto all'umore acqueo, bicarbonati il cui tasso è minore nella parte posteriore del vitreo in cui tamponano prodotti metabolici acidi (lattati e piruvati) di provenienza retinica, formando anidride carbonica. Nel vitreo troviamo zuccheri (soprattutto glucosio) in concentrazione all'incirca della metà rispetto al plasma, in gran parte utilizzati dal metabolismo retinico e del cristallino. L'acido ascorbico, invece, presenta nel vitreo una concentrazione molto più alta rispetto al sangue; viene trasportato dall'epitelio ciliare verso l'umore acqueo della camera posteriore e da qui, per diffusione, in camera vitrea. L'acido ascorbico dimostra, in vitro, la capacità di depolimerizzare l'acido ialuronico. Da ciò viene ritenuto un depolimerizzante biologico importante per il ricambio dell'acido ialuronico.

Le caratteristiche anatomiche e fisico-chimiche del vitreo gli permettono di svolgere numerose funzioni. Esso è un mezzo di rifrazione, contribuisce al mantenimento della tensione oculare e interviene nel metabolismo della lente e della retina. Le sue proprietà viscoelastiche gli consentono di resistere a improvvise deformazioni tale da renderlo funzionalmente simile a un cuscinetto, preservando la retina e il cristallino da eventuali traumi contusivi. Il vitreo presenta, inoltre, un effetto di barriera (barriera vitreo-ematica o vitreo-retinica) dovuto soprattutto al reticolo collageno-simile e all'acido ialuronico che bloccano efficacemente il movimento di cellule o di macromolecole verso la cavità vitreale. Questa caratteristica consente di mantenere fisiologicamente trasparente la cavità vitrea permettendo così la normale incidenza dei raggi luminosi sulla retina.

La stabilità del volume vitreale, come detto in precedenza, è mantenuta dalla neutralizzazione delle cariche negative dell'HA che avviene grazie alle macromolecole proteiche e ioni sodio (Bucci, M. G., 1993).

1.2 Eziologia e caratteristiche del fenomeno entoptico

I floaters vitreali, definiti anche come *miodesopsie* (dal greco) o *muscae volitantes* (dal latino), non sono strutture interne al corpo vitreo, bensì immagini entoptiche che creano fenomeni visivi. Sono causati da opacità vitreali che producono ombreggiature lineari dal colore grigiastro, con noduli o macchie scure (Milston et al., 2016).



Fig. 1.1 disegno semplificato di floaters vitreali

Queste opacità possono derivare dalla liquefazione del vitreo, che ha origine dalla naturale degenerazione dovuta all'età, con variazioni nei rapporti tra le molecole d'acqua, l'acido ialuronico, le glicoproteine e le fibrille collagene. Hanno una possibile origine anche da un distacco posteriore del vitreo con conseguente presenza di un anello definito "anello di Weiss", oppure da un'emorragia da infiammazione. Possono derivare inoltre dalla perdita di trasparenza del vitreo o dal suo collasso.

Si presentano quindi floaters primari derivanti da strutture endogene, con fasci impacchettati di fibrille collagene che formano fibre visibili con una configurazione lineare nella parte centrale del vitreo. Con l'avanzare dell'età questi fasci risultano più numerosi, ispessiti e irregolari; si presenta, inoltre, una liquefazione del corpo vitreo con formazione di lacune che interferiscono con la trasmissione dei fotoni alla retina. In questo caso si avrà una dispersione della luce anteriormente al piano retinico, creando così un apprezzamento di linee scure mobili e macchie all'interno del campo visivo. Questi disturbi definiti "primari" possono essere accentuati in presenza della sindrome di Stickler e della malattia di Wagner (Edwards, 2008). Le mutazioni sono variabili a seconda del genotipo specifico, ad esempio, il gene del collagene provoca un aspetto membranoso in sindrome di Stickler di tipo 1 (COL2A1) rispetto alle fibrille e "perline" nella sindrome di Stickler di tipo 2 (COL11A1 e COL11A2) (Snead & Yates, 1999).

I floaters sono ovviamente più evidenti quando si trovano nel cammino dell'asse visivo. Queste opacità, quando aumentano notevolmente in numero e dimensione, sono sintomatiche e provocano fastidi sufficientemente gravi per un periodo di tre mesi, causando disturbi visivi significativi e una riduzione dell'acuità visiva tanto da portare il soggetto alla valutazione di opzioni terapeutiche (Garcia-Aguirre et al., 2022). Il distacco posteriore del vitreo (PVD) porta a un'insorgenza improvvisa di miodesopsie a seguito della separazione dell'interfaccia vitreo-retinica, evidenziando la formazione dell'anello di Weiss, facendo percepire al soggetto un'ombra circolare o semicircolare.

I floaters "secondari" possono essere così definiti in quanto la loro origine non è correlata ad alterazioni del corpo vitreo, bensì a cause esogene costituite principalmente da proteine, amiloide o cellule; per lo più associate a un'insorgenza di un'emorragia pre-retinica o vitreale correlata a un PVD con trazione sui vasi sanguigni retinici, rotture retiniche con coinvolgimento dei vasi e condizioni ischemiche che portano alla neo vascolarizzazione della

retina o del disco ottico, neoplasie e ad alcune anomalie come la sindrome di Stickler. Il tessuto retinico avulso può anche indurre il sintomo di miodesopsia a seguito di PVD anomala con rottura della retina senza distacco (Johnson, 2010). La ialosi asteroidale è un accumulo benigno di sfere di pirofosfato di calcio all'interno del corpo vitreo che solitamente causa disturbi lievi della vista.

Si possono presentare floaters secondari anche dopo iniezioni intraoculari in chirurgia vitreo-retinica con conseguenti residui di perfluorocarburi, bolle di olio di silicone o bolle d'aria, come nei trattamenti anti-VEGF, per gli agenti iniettati che compromettono le macromolecole vitreali alterandone la struttura. Vengono definiti floaters secondari anche quelli derivanti da condizioni infiammatorie o neoplasie maligne.

L'incidenza e la prevalenza dei floaters vitreali non sono del tutto note, ma in una revisione retrospettiva condotta in Svezia si evidenzia che in pazienti sottoposti a vitrectomia si ha un'incidenza stimata in 3.1/100.000 (Schulz-Key et al., 2011). In questo studio si tiene in considerazione il fatto che i pazienti hanno cercato attivamente un trattamento chirurgico. In un altro sondaggio elettronico somministrato a utenti di smartphone relativamente giovani (età media 29,5 anni) si è rilevato che una percentuale del 76% vedeva i floaters, e una percentuale del 33% riferiva un disturbo significativo della visione associato alla presenza dei floaters (Webb et al., 2013).

Come visto in precedenza, l'improvvisa comparsa del fenomeno delle miodesopsie viene attribuita alla PVD. In letteratura viene però utilizzato questo termine per riferirsi a tutte le opacità presenti all'interno del corpo vitreo, dove sarebbe quindi auspicabile una maggiore precisione linguistica nella descrizione del fenomeno. Nelle prime pubblicazioni su Scientific American di White e Levitan nel 1962 veniva attribuito il fenomeno esclusivamente all'emorragia vitreale. Successivamente si è verificato che essa rappresenta una causa minore, rispetto alle ombre proiettate dall'anello di Weiss, agli aggregati di fibre centrali e all'alterazione della

corteccia vitreale posteriore tutti derivanti da PVD di stadio avanzato e non da PVD perifoveale (Sebag, 2020) (Johnson, 2010).

Più recentemente si è identificato collagene di tipo IV nel vitreo posteriore di occhi con PVD (Fincham et al., 2018), e questo molto probabilmente deriva dalla ILM (membrana limitante interna), suggerendo un'adesione tra la corteccia vitreale posteriore e appunto l'ILM anteriore che porta a una scissione delle lamelle dell'ILM in molti casi di PVD. Provocando così una separazione delle lamelle anteriori dell'ILM dal vitreo posteriore con conseguente aumento della dispersione della luce inducendo ulteriori floaters (Henrich et al., 2012).

La superficie vitreale posteriore, una volta distaccata dalla retina, aumenta la liquefazione che si traduce in uno spostamento anteriore del vitreo portando la superficie vitreale esterna a occupare un'area ridotta, inducendo così più ripiegamenti che portano a un aumento della dispersione della luce.

Il corpo vitreo potrebbe inoltre svolgere un ruolo importante nello sviluppo della miopia. Infatti, Sebag (2018) affermò che la seconda causa principale di miodesopsia potrebbe essere proprio la miopia, ma si conosce troppo poco la biochimica e la morfologia vitreale del soggetto miope.

1.3 Il modello matematico

Per analizzare un modello matematico del fenomeno dei floaters vitreali, come studiato recentemente da Harmer e colleghi, bisogna prendere in considerazione il modello ottico di Fourier di un occhio umano semplificato associato a un modello matematico della visione umana implementato grazie al software MATLAB (Harmer et al., 2022).

Il modello ottico è basato sulla soluzione dell'equazione di Helmholtz nel limite parassiale. Il limite parassiale è una buona approssimazione per l'occhio umano in quanto si ha una stretta relazione con il diametro pupillare di entrata con deviazioni angolari dell'asse visivo comprese tra 4° e 14°. L'opacità vitrea, che funge da oggetto diffusore, è rappresentata da complessi coefficienti di riflessione e trasmissione di un singolo strato dielettrico planare. Nel modello utilizzato nella referenza citata, l'opacità è specificata dall'indice di rifrazione complesso $n'+in''$; dallo spessore assiale e larghezza di questo strato; dall'indice di rifrazione del vitreo; dalla distanza retina-oggetto; dalla lunghezza focale del sistema ottico e dallo spettro incidente della luce, qui assunto in bianco.

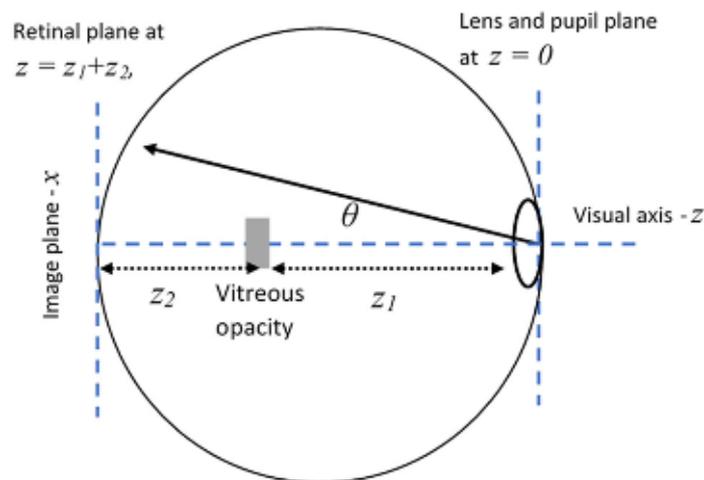


Fig. 1.2 Diagramma semplificato dell'occhio umano in riferimento al modello matematico preso in considerazione. La distanza dalla parte anteriore del cristallino alla retina è $z=z_1+z_2$ considerata di 22,3mm (Bhardwaj, 2013).

L'equazione di Helmholtz descritta è:

$$\nabla^2 E + K_0^2 n^2 E = 0$$

dove E è il campo elettrico, $K_0 = 2\pi/\lambda$ è il vettore d'onda in aria, λ è la lunghezza d'onda in aria, n è l'indice di rifrazione del mezzo dove l'onda si

sta propagando. Nel modello il vitreo si assume un indice di rifrazione n_a e un indice di rifrazione dell'opacità n_b . Viene sviluppato quindi un modello bidimensionale utilizzando z per rappresentare la distanza lungo l'asse visivo e x per lo spostamento sul piano retinico. Risulta così l'equazione:

$$E(x, z) = \int_{-\infty}^{\infty} F(K_x) e^{i(K_x x + K_x z)} dK_x$$

dove $K_0^2 n^2 = K^2 = K_x^2 + K_z^2$ con K_x e K_z sono rispettivamente le componenti laterali e assiali. Con l'utilizzo delle approssimazioni parassiali e applicando la trasformazione inversa dell'equazione di Fourier $\mathfrak{N}^{-1}\{K_x\} \int_{-\infty}^{\infty} A(K_x) e^{iK_x x} dK_x$ con la distribuzione di campo nel piano $z = 0$ si ottiene la distribuzione di campi di input con l'equazione:

$$F(K_x) = \mathfrak{N}\{E(x, 0)\}$$

assumendo per semplicità l'input alla pupilla d'entrata come un'onda piana e che l'occhio riceva luce da una sorgente puntiforme posta all'infinito.

All'interno dell'occhio si ha una propagazione di un'onda sferica con un angolo θ rispetto all'asse visivo (z) con una modifica della distribuzione del campo immediatamente dopo la pupilla e il cristallino. Questo campo viene quindi propagato dalla pupilla ($z=0$) al piano di opacità ($z=z_1$) con l'equazione:

$$E(x, z) = e^{ikz_1} \sqrt{\frac{k}{i2\pi z_1}} (P(x)A(x)L(x)) \otimes D(x, z_1)$$

dove \otimes rappresenta l'operazione di convoluzione spaziale unidimensionale.

$D(x, z) = e^{i\frac{kx^2}{2z}}$. A livello della pupilla il campo di input è dato dall'onda piana $A(x) = e^{ik_0 x n_a \sin\theta}$, dove per semplicità si assume un'ampiezza di una luce puntiforme posta all'infinito. All'interno dell'occhio l'onda si propaga con un angolo θ rispetto all'asse visivo (asse z). La distribuzione di campo E viene moltiplicata per la funzione pupilla $P(x)$, definita dall'unità della pupilla

(raggio a) e $z=0$, e ancora moltiplicata per la funzione di lente sottile

$$L(x) = e^{-i\frac{kx^2}{2f}} \text{ dove } k = k_0 n_a.$$

Nel punto dell'opacità il campo incidente è parzialmente riflesso dall'opacità e parzialmente trasmesso attraverso quest'ultima. Si presenta così una suddivisione in due campi di diffusione, back scattering (R) e forward scattering (T), che si ottengono moltiplicando la distribuzione di campo dell'equazione appena vista per un'ulteriore funzione di diffusione nel piano di opacità.

Si dovrebbe notare che l'indice di rifrazione dell'opacità risulta essere un numero complesso e quindi la distribuzione dopo l'opacità risulta essere:

$$E(x, z) = e^{ikz1} \sqrt{\frac{k}{i2\pi z1}} (P(x)A(x)L(x)) \otimes D(x, z1)T(x)$$

mentre la distribuzione del campo elettrico riflessa dall'opacità è data da:

$$E(x, z) = e^{ikz1} \sqrt{\frac{k}{i2\pi z1}} (P(x)A(x)L(x)) \otimes D(x, z1)R(x)$$

Infine, la distribuzione del campo sul piano $z=h1+h2$ si ottiene dall'equazione della distribuzione dopo l'opacità come distribuzione del campo di input e applicando opportunamente l'equazione del campo dalla pupilla ($z=0$) al piano di opacità ($z=z1$), per dare così il campo diffuso in avanti E_f sul piano retinico.

$$E_f(x) = E(x, z2) = e^{ik(z1+z2)} \frac{k}{i2\pi\sqrt{z1z2}} \left(\left((P(x)A(x)L(x)) \otimes D(x, z1) \right) T(x) \right) \otimes D(x, z2)$$

Allo stesso modo per il campo sparso sul piano della lente E_b ($z=0$).

Questi calcoli vengono utilizzati in studi dove viene analizzata la visione umana media, in quanto non si hanno ancora dati precisi per calcolare piccole variazioni del sistema oculare come la variazione della funzione della

sensibilità al contrasto o le variazioni del liquido cerebrospinale che cambiano da occhio a occhio.

Il codice Matlab può essere riassunto prendendo un'onda planare incidente e focalizzandola attraverso un sistema ottico rifrattivo che presenta lunghezza focale f . La distribuzione dell'ampiezza viene propagata al piano in cui si trova l'opacità, dove vengono applicati i coefficienti di riflessione e trasmissione di Fresnel, per calcolare le ampiezze dirette e retro diffuse. Queste ampiezze vengono quindi propagate sui piani della retina e del cristallino, per fornire le distribuzioni di ampiezza utilizzate per calcolare gli effetti dell'opacità del vitreo.

1.4 Impatto psicosociale e ripercussioni sulla qualità visiva

Il modello matematico può essere anche descritto con alcuni grafici per rendere immediata la rappresentazione delle funzioni in relazione alla presenza o meno dell'opacità. Le due figure di seguito (1.2-1.3) mostrano la point spread function (PSF), la funzione del trasferimento di modulazione (MTF) e la sensibilità al contrasto (CSF) calcolate per un occhio senza opacità e per un occhio con opacità di dimensione $25 \mu\text{m}$, situata a 2mm dal piano retinico. La terza figura (1.4) rappresenta la differenza tra due funzioni di sensibilità al contrasto con e senza opacità, differenziata anche in bassa, media e alta frequenza spaziale (Harmer et al., 2022).

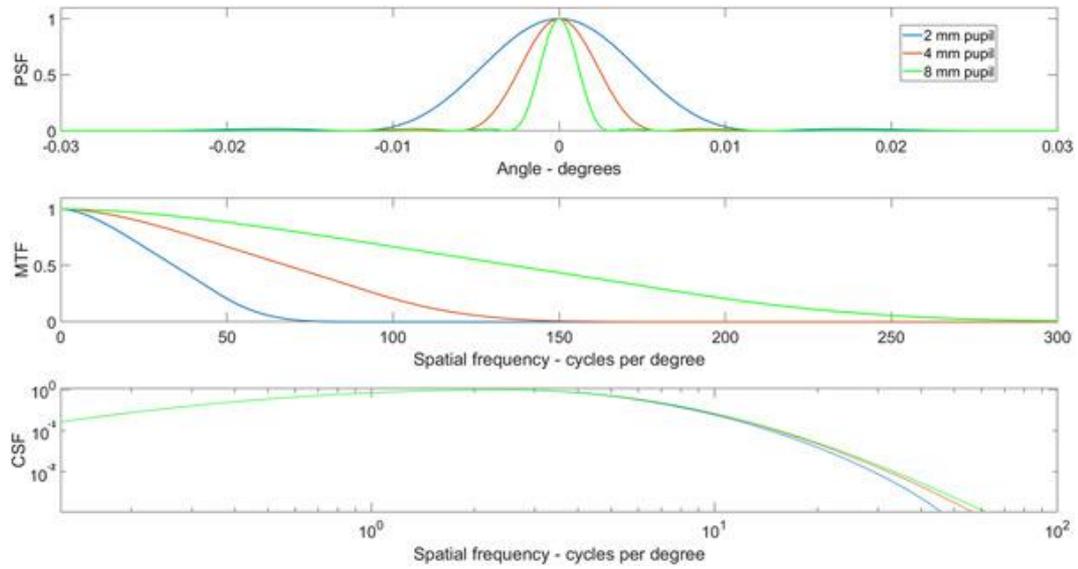


Fig. 1.3 PSF, MTF e CSF previste dal modello per un occhio umano emmetrope senza opacità vitreale per diversi diametri pupillari.

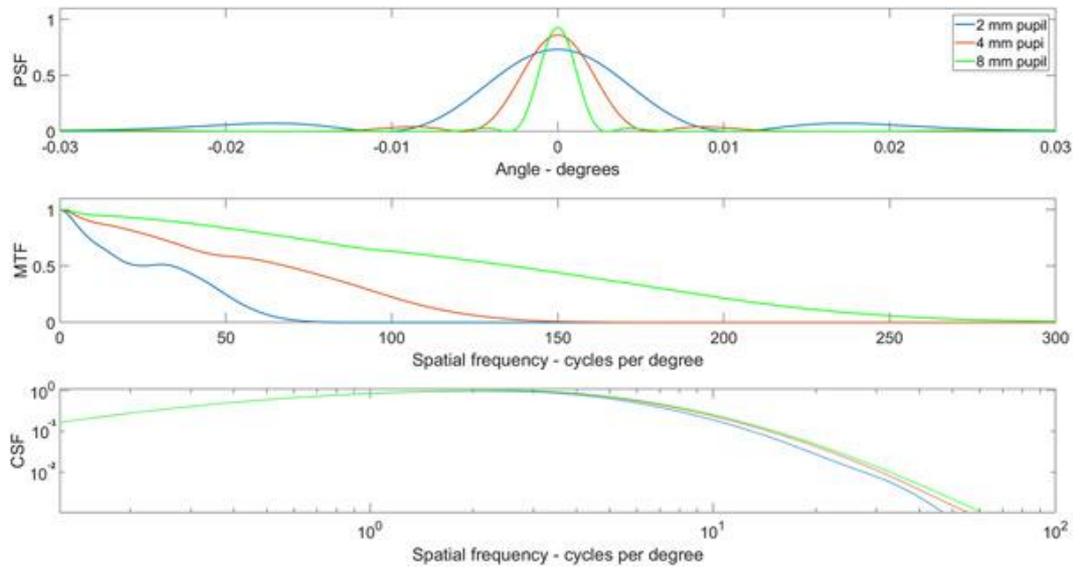


Fig. 1.4 PSF, MTF e CSF previste dal modello per un occhio umano emmetrope con opacità vitreale di $25 \mu\text{m}$ situata a 2 mm dal piano retinico e in simmetria con l'asse visivo, per diversi diametri pupillari.

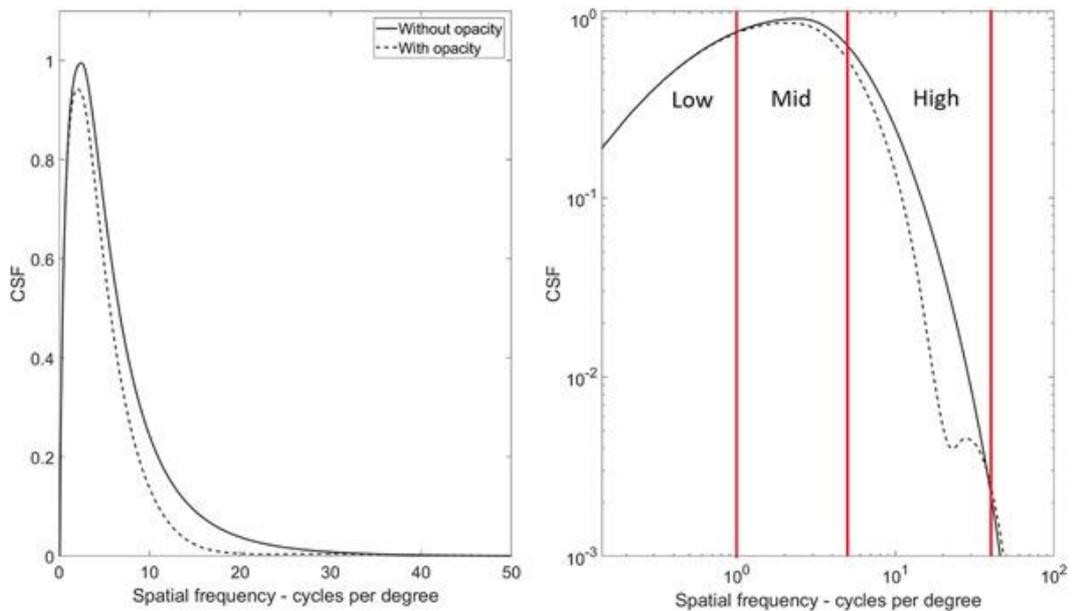


Fig. 1.5 Differenza tra due funzioni di sensibilità al contrasto, con e senza opacità. Viene modellato un occhio con diametro pupillare di 2 mm e opacità di 50 μm a 2 mm dal piano retinico. Le funzioni sono riportate in spazio lineare (sinistra) e in spazio log-log (destra).

Il modello descritto è stato eseguito su una gamma di pupille con diametro variabile da 2,4 mm a 8 mm; una gamma di opacità da 10 μm a 96 μm con step di 5 μm ; e una gamma di separazioni di opacità dal piano retinico che andava da 1 mm fino a 19 mm con step di 1 mm (Watson & Yellott, 2012).

Già da questi grafici è facilmente intuibile cosa può succedere in presenza di miodesopsie. Questi sono esempi di presentazioni comuni agli oftalmologi e optometristi. In alcuni casi l'arrivo improvviso di pazienti con opacità può essere correlato a un distacco del vitreo posteriore acuto e di altre patologie retiniche potenzialmente pericolose. Invece, l'opacità vitreale persistente anche in assenza di patologia retinica è comune e può causare disfunzioni visive e una riduzione della qualità di vita.

I soggetti riferiscono, per la maggior parte delle volte, la sensazione di ombre ben definite nel campo visivo che si muovono assieme ai movimenti oculari. Durante la rotazione della testa e nelle saccadi oculari c'è movimento delle opacità vitreali che inducono miodesopsie caratterizzate prima da un ritardo

e poi da un overshoot prima di fermarsi. Il disturbo più frequente si riscontra durante la lettura, soprattutto in videotermini retroilluminati e alla guida. Il movimento del corpo vitreo è stato studiato anche secondo modelli matematici, e quantificando successivamente tale movimento e la viscosità in vivo è stato rilevato che il vitreo di alcuni soggetti di età inferiore ai 46 anni ha dimostrato una densità di macchie inferiore, e meno tempo di overshoot, rispetto ai soggetti più anziani (Walton et al., 2002).

Questi risultati sono coerenti con l'esperienza di soggetti più anziani con distacco acuto del vitreo i cui sintomi derivano sia da opacità del vitreo centrale sia dal distacco della corteccia vitreale posteriore. Queste risultano essere considerazioni importanti in quanto la visione è un processo dinamico ma i nostri metodi di valutazione della struttura oculare e della funzionalità visiva sono generalmente troppo statici. Una migliore valutazione e gestione dei disturbi potrebbe arrivare con un cambiamento verso valutazioni sempre più dinamiche (Sebag et al., 2016).

Il fastidio che creano queste ombreggiature dipende sia dalla dimensione dell'opacità sia dalla distanza che presentano dal piano retinico. È comodo pensare infatti che una maggior ombreggiatura sia data da un'opacità di grandi dimensioni. È facile intuire, inoltre, che l'opacità sospesa vicino alla retina produce una maggior zona di ombreggiatura rispetto alla stessa opacità situata con distanza maggiore dalla retina. Tuttavia, è giusto ricordare che essendo all'interno di una camera buia e definita, un'opacità più vicina alla retina produce ombre con dimensioni angolari inferiori rispetto alla stessa opacità posta a una distanza maggiore dal piano retinico. Con la presenza di un'opacità vicino alla retina ci si può quindi aspettare un'ombreggiatura a margini definiti e significativi, a differenza di un'ombreggiatura situata più lontana dalla retina che può creare un effetto di annebbiamento generale significativo ma con margini diffusi. È presente una correlazione anche con il diametro pupillare, e le pupille strette sembrano causare effetti maggiori rispetto alle pupille più dilatate. Ci si

aspetta quindi un peggioramento dei sintomi in condizioni di elevata illuminazione dove si presenta una miopia indotta che aumenta la profondità dell'ombra percepita dell'opacità vitreale (Maqsood, 2017).

Sono stati compiuti vari studi dove si va ad analizzare l'acuità visiva pre e post vitrectomia. In uno studio a breve termine condotto da Manson nel 2014 si trovò un miglioramento di acuità visiva da 20/40 preoperatorio a 20/25 postoperatorio (Mason et al., 2014).

Sebag e colleghi, nel 2018 hanno fatto uno studio a lungo termine su 195 soggetti dove riscontravano un miglioramento dell'acuità da $0,68 \pm 0,21$ preoperatoria a $0,77 \pm 0,19$ postoperatoria, con una media mantenuta per una durata di 5 anni di follow-up (Sebag et al., 2018).

Tuttavia, Khan e colleghi nel 2018 dopo uno studio in 69 pazienti operati con vitrectomia 27G per opacità vitreali non hanno riscontrato alcun miglioramento dell'acuità visiva nel periodo postoperatorio (Khan et al., 2018).

Va quindi sottolineato che sebbene i miglioramenti postoperatori dell'acuità visiva fossero statisticamente significativi, si è visto che in alcuni studi non erano clinicamente significativi.

Come visto in precedenza nel modello matematico, anche la funzione di sensibilità al contrasto (indice di Weber: $\%W = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max}} \times 100$) occupa un ruolo importante nella qualità della visione e della vita in soggetti con miodesopsie anche in presenza di un'acuità visiva soddisfacente. Su tale aspetto è stato condotto uno studio interessante che ha valutato il CSF in occhi con PVD scoprendo che il CSF era peggiore del 51,2% in occhi con PVD rispetto a nessun controllo del PVD. Ciò che è stato sorprendente è che nel gruppo con PVD c'era un CSF peggiore con l'aumentare dell'età che era statisticamente significativo; ciò è comprensibile dato l'aumento della densità vitreale osservata in questi pazienti (Garcia et al., 2018).

Anche le opacità dei mezzi oculari possono causare un aumento della luce all'interno dell'occhio con una diffusione della luce intorno a una fonte intensa, creando sensazioni di abbagliamento, di nebbia e relativa diminuzione del colore e del contrasto. Questa luce diffusa è influenzata dalla pigmentazione e aumenta con l'età. Si è studiato questo fenomeno in 15 soggetti con floaters vitreali unilaterali, utilizzando misure di acuità visiva, OCT e Straylight. Le misure Straylight (luce diffusa) sono ottenute secondo il principio del confronto di compensazione, grazie al misuratore di luce diffusa C-Quant. La quantità viene poi espressa in unità logaritmiche (base 10) del valore Straylight (s), ovvero $\log(s)$, dove valori più alti indicano una diffusione maggiore della luce.

Si trovò che la luce vagante era $1,426 \pm 0,23 \log(s)$ rispetto a $1,275 \pm 0,23 \log(s)$ dei soggetti definiti sani. Questo può essere un dato statisticamente significativo ma non è chiaro se una piccola differenza attorno al 10% possa essere clinicamente significativa. È stato comunque osservato un miglioramento nelle misurazioni in soggetti testati successivamente a vitrectomia per miodesopsie (Castilla-Marti et al., 2015) (Mura et al., 2011).

La qualità di vita di ogni singolo individuo sta diventando sempre più correlata alla propria salute, con un aumento della consapevolezza nell'essere consumatori di assistenza sanitaria. Con l'aumento dei costi per le cure si è introdotto da alcuni anni il concetto di "valore" nell'assistenza sanitaria, che è un metodo per consentire una valutazione oggettiva della qualità funzionale della vita associata a uno specifico stato di malattia. Questo valore passa da 1,0 (stato di salute perfetto) a 0 (morte).

Questi valori possono essere presi in considerazione anche per la salute oculare. Infatti, è stato impiegato questo approccio a Singapore per uno studio su 266 soggetti (età media 53 anni) che presentavano miodesopsie (Wagle et al., 2011). Nella prima parte si valuta quanti anni di vita un soggetto è disposto a scambiare per un ripristino della visione perfetta, e nella seconda parte la percentuale di rischio che sono disposti a correre per

l'ipotetica cura. Lo studio rileva che i soggetti sono disposti a scambiare 1,1 anni su 10 per essere completamente senza miodesopsie, correndo un rischio di cecità pari al 7%. Dati paragonabili ai valori di utilità della degenerazione maculare, della retinopatia diabetica e della miopia. Interessante evidenziare che metà dei soggetti avevano miodesopsie da PVD e non hanno riportato valori di utilità diversi dai soggetti con miodesopsie sintomatiche di lunga durata.

In un piccolo studio italiano si è visto come variano nei singoli individui i modi di sperimentare e reagire alle miodesopsie, in base alla percezione della malattia, alla spiegazione personale fornita dallo specialista, dalle soluzioni provate, dall'autocostruzione e convinzione, dalla dispersione della dipendenza e dalla fiducia riposta nella medicina (Cipolletta et al., 2012). Come percepito dalla maggior parte dei medici, e comunque abbastanza evidente, si può affermare che le miodesopsie sono percepite dal soggetto come un importante problema di salute e non come un semplice fastidio.

1.5 Gestione e trattamento delle miodesopsie

L'obiettivo del professionista è quello di garantire che le opacità vitreali degenerative non rappresentino una minaccia immediata per la vista e che non vi sia alcun rischio di perdita di quest'ultima. La decisione per intraprendere un trattamento dipende dall'entità dei disturbi soggettivi, e dalle menomazioni nella vita quotidiana. Non ci sono quindi linee guida all'unanimità sulla selezione dei pazienti che dovrebbero intraprendere un trattamento chirurgico (Broadhead et al., 2020).

Tra i metodi di trattamento troviamo la vitreolisi con Yag laser per l'eliminazione delle opacità vitreali. Sfortunatamente non sono presenti numerosi studi che analizzano l'efficacia e gli effetti molecolari di questo trattamento sul vitreo. Si è notato in alcuni studi un aumento del contenuto

proteico, dell'indice di rifrazione e della viscosità, concludendo che lo Yag laser dovrebbe avere un utilizzo limitato al vitreo anteriore per evitare effetti indesiderati sullo stato del gel vitreale, che nella maggior parte dei casi è già liquefatto (Abdelkawi et al., 2014).

Con l'arrivo della vitrectomia sono stati fatti numerosi passi avanti anche per il trattamento delle miodesopsie, definendo questa tecnica molto più efficace dello yag laser. In uno studio più recente si è evidenziata l'alta efficacia di questo trattamento e il basso tasso di complicanze, con una percentuale di rischio inferiore al 2% (Sebag et al., 2018).

È stata fatta anche una considerazione legata al rapporto costi-efficacia della vitrectomia, valutando i risultati di un questionario (NEI VFQ-39) e le misurazioni di BCVA (best corrective visual acuity) e CSF pre e post-intervento. I dati del post-intervento riportati sono decisamente migliorati dalla condizione iniziale, con miglioramento in percentuale del BCVA del 13,5%, del CSF del 53% e un aumento del VFQ-39 medio del 19%, e un miglioramento della visione generale del 27% per l'intero gruppo e del 37% per PVD non miopico. Inoltre, si è evidenziato un miglioramento della vita del 14,4%, con un rapporto costi-utilità migliore a confronto dei principali interventi come la chirurgia della cataratta, distacco di retina e terapia dell'ambliopia. Oltre all'efficacia e alla sicurezza, anche l'aspetto economico sembra essere a favore della vitrectomia (Rostami et al., 2019). Nonostante ciò, lo sviluppo dei trattamenti è stato ripetutamente ostacolato dal rifiuto della classe medica ad accettare questa condizione come una vera e propria malattia degna di considerazione terapeutica. Per la maggior parte dei casi, infatti, si consiglia ai soggetti di far fronte ai sintomi poiché questi dovrebbero diminuire di gravità nel tempo, ma ad oggi non sono presenti studi scientifici che lo confermino.

Una prospettiva futura per portare cambiamenti significativi nella diagnostica sembra essere quella di aumentare la distribuzione di questionari auto-somministrati. Inoltre, ampliare le tecniche e misure della

quantità e qualità della visione fatte fino ad oggi principalmente con l'acuità e la sensibilità al contrasto, con altri aspetti della visione e l'esplorazione di aree ancora poco conosciute.

Ciò che potrebbe svolgere un ruolo importante nei trattamenti futuri è un nuovo approccio sviluppato dal Dott. Sauvage e dal Dott. De Smedt con l'utilizzo di una nanotecnologia per una fotoablazione che si basa sulle proprietà plasmoniche superficiali delle nanoparticelle d'oro (AuNP). Con l'utilizzo di illuminazione laser pulsata al nanosecondo, si avrà un riscaldamento delle nanoparticelle facendo evaporare l'acqua nell'area di trattamento per formare così nanobolle di vapore attorno alla superficie delle particelle. Queste nanobolle si espandono creando un'onda d'urto ad alta pressione migliorando l'aderenza delle nanoparticelle d'oro al collagene vitreo e aumentando la diffusione della luce attraverso il vitreo (Sauvage et al., 2019). Lo studio in vitro ha portato risultati entusiasmanti, ma c'è ancora del lavoro da fare per assicurare l'efficacia in vivo.

Un approccio fisiologico al fenomeno potrebbe essere il neuroadattamento. Utilizzando l'ottica adattiva nei pazienti si è visto che il neuroadattamento può essere un importante meccanismo compensatorio per le aberrazioni oculari. Due fenomeni visivi in grado di cancellare gli stimoli visivi dalla consapevolezza cosciente sono la rivalità binoculare e l'affollamento visivo. La soppressione di quest'ultimi comporta una riduzione dell'attività neurale (Blake et al., 2006), ma si conosce ancora troppo poco sugli aspetti psicologici del paradigma di coping per le miodesopsie. È presente anche un importante legame tra personalità che creano dipendenza e incapacità di accettare e adattarsi ai cambiamenti visivi. Infatti, l'impressione di molti clinici è la presenza di un profilo di personalità in molti soggetti che presentano miodesopsie. Questo profilo di personalità non deve essere però un fattore determinante nel processo decisionale relativo alla terapia.

Anche la branca della farmacoterapia sta ottimizzando degli studi per le miodesopsie. C'è un crescente interesse per il ruolo del vitreo come deposito

di antiossidanti protettivi e come la nutrizione può essere utilizzata per modulare i livelli intravitreali per prevenire e trattare le miodesopsie (Ankamah et al., 2019).

La correzione ottica è stata continuamente rivalutata per poter alleviare i sintomi creati dalle miodesopsie. Gli occhiali scuri limitano parecchio, però peggiorano anche la qualità della vista; stesso discorso per le lenti gialle, promosse in egual modo, ma che in alcune occasioni non portano benefici, come il riconoscimento dei segnali semaforici, il riconoscimento dei pedoni e l'abbagliamento dei fari nella guida notturna.

Per rendere possibile la correzione ottica delle miodesopsie bisognerebbe identificare e caratterizzare adeguatamente le aberrazioni ottiche specifiche, e studiare nel dettaglio il modello di diffrazione di Fresnel. L'approccio finora utilizzato nei banchi ottici ha visto impiegato un modulatore di luce spaziale a cristalli liquidi per implementare una tecnica di modellazione del fronte d'onda che si basa sul feedback di diverse risoluzioni spaziali di mappe di fase del correttore. In futuro questa tecnica potrebbe portare a risultati gratificanti.

Si afferma che la prevenzione sia la medicina del futuro. Per questo gioca un ruolo fondamentale, soprattutto nelle vitreopatie miopiche. Il collagene, infatti, svolge un ruolo fondamentale per la formazione di strutture di diffusione della luce che causano miodesopsie. È del tutto possibile quindi che la prevenzione della miopia prevenga la vitreopatia miopica e le conseguenti miodesopsie vitreali.

2. BLUE ARCS AND BLUE FIELD

2.1 Etiologia e percezione degli archi blu (blue arcs)

Se un soggetto osserva attentamente in visione monocolare una debole luce in una stanza buia vede in quella parte del campo visivo, corrispondente alla regione della sua retina che si estende tra la fovea e il nervo ottico, un debole doppio arco bluastro. Questo fenomeno viene definito degli "archi blu retinici" (o sfondo blu). Lo schema di questa percezione concorda esattamente con lo schema dei fasci di fibre nervose arcuate che si estendono appunto con una forma ad arco tra la fovea e la papilla. Questo fenomeno si viene a creare nel momento in cui la luce colpisce in modo usuale la retina, che l'attività risultante di alcune fibre nervose arcuate produce un'eccitazione secondaria di quella porzione retinica che circonda immediatamente le fibre. Se lo stimolo iniziale si trova a livello foveale il fenomeno sembra non si presenti. Da questo è possibile dedurre che la percezione del fenomeno deriva dall'attivazione dei soli bastoncelli a livello retinico. Questa idea è stata smentita in altri studi portando delle differenze sperimentali che sono sempre difficili da valutare data la possibile differenza della condizione dell'esatta fissazione foveale. Una seconda ragione per attribuire la percezione del fenomeno all'attivazione dei soli bastoncelli è che l'unico spettro d'azione per la soglia di visibilità del fenomeno sia in visione quasi esclusivamente scotopica (Sinclair et al., 1989a).

Gli archi vengono percepiti meglio al buio dopo un adattamento di circa 2/3 minuti con la luce della stanza, ma risulta ancora impreciso il meccanismo di come viene generato il fenomeno. Generalmente gli archi si presentano con diverse tonalità di blu a seconda del periodo di adattamento al buio. Questo colore blu si pensa sia correlato all'attivazione del sistema di opposizione blu-giallo quando si presentano stimoli a retina parzialmente adattata.

Gli studi elettrofisiologici indicano che i bastoncelli e i coni a lunghezza d'onda corta (blu) forniscono un input inibitorio alla porzione di retina periferica del campo ricettivo delle cellule ganglionari di opposizione di colore blu/giallo, mentre i coni a lunghezza d'onda lunga (rossi) e media (verdi) contribuiscono positivamente all'attività neuronale centrale giallo-on. Immediatamente dopo aver spento le luci, per un soggetto adattato, c'è una stimolazione residua nel centro del campo da parte dei coni rossi e verdi e un'inibizione periferica da parte dei bastoncelli. La stimolazione simultanea centro-periferia spegne i coni rosso e verde e attiva i coni blu. Con la presentazione dello stimolo nel primo periodo di adattamento al buio, l'input inibitorio dei bastoncelli accompagnato dall'attivazione di coni blu e del loro assone specifico delle cellule ganglionari provoca il fenomeno entoptico dell'arco blu. L'estinzione del fenomeno avviene per la mancata richiesta della porzione centrale ricettiva di input inibitori periferici da parte di coni a lunghezza d'onda corta (Pasquale & Brusie, 2013).

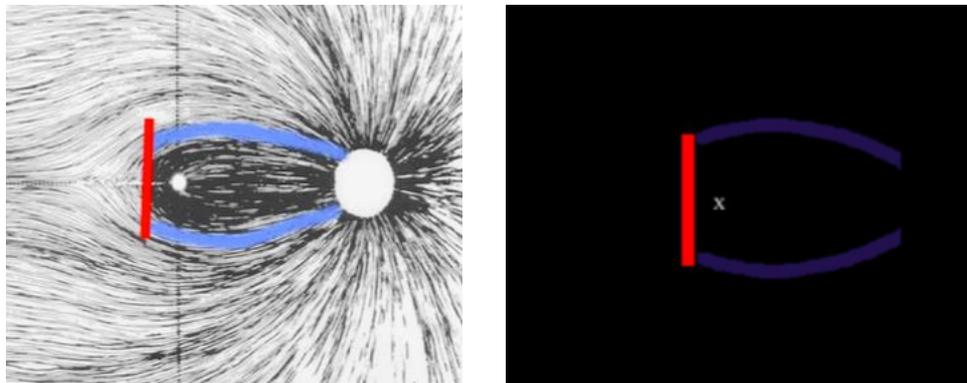


Fig. 2.1 Simulazione della percezione del fenomeno entoptico degli archi blu retinici.

2.2 Etiologia e percezione del campo blu (blue field)

Il fenomeno entoptico del campo blu è caratterizzato dalla presenza di minuscoli puntini luminosi che si muovono rapidamente all'interno del campo visivo centrale. Questo fenomeno è conosciuto anche come "fenomeno di Scheerer", dal nome dell'oculista tedesco Richard Scheerer, che attirò per primo l'attenzione clinica su di esso nel 1924.

Questi puntini bianchi non sono altro che i globuli bianchi che si muovono all'interno dei capillari retinici (Sinclair et al., 1989b). La luce blu che colpisce la superficie retinica presenta una lunghezza d'onda ottimale di 430 nm (picco di sensibilità per i coni corti), e viene assorbita dai globuli rossi all'interno dei capillari. I capillari formano quindi delle linee d'ombra che il cervello cancella dell'immagine grazie al processo di adattamento. I globuli bianchi però, che sono più grandi dei globuli rossi, ma anche più rari, non assorbono la luce blu e creano lacune nel flusso sanguigno che appaiono quindi come puntini luminosi. Questi spazi vuoti creati non sono perfettamente sferici, in quanto il globulo bianco tende ad avere una forma allungata all'interno del capillare per le sue dimensioni. I leucociti appaiono con una coda più scura e si muovono in fila indiana con percorsi curvi e ricorrenti. Presentano una velocità pulsatile, in fase con il ciclo cardiaco: si muovono rapidamente in avanti durante la sistole e più lentamente durante la diastole.

Non essendoci vasi sanguigni nella zona foveale questo pattern non si presenterà mai nella zona perfettamente centrale, ma generalmente entro 15° dal punto di fissazione. Questo fenomeno viene distinto dalla "visual snow sindrome" in quanto quest'ultima è costantemente presente in tutte le condizioni di luce compreso il buio, ed è generalmente un segno di qualche disfunzione a livello neurologico.

Oltretutto è diverso anche dalle miodesopsie, in quanto se l'occhio smette di muoversi i puntini si susseguono istantaneamente e non hanno l'apparenza dell'inerzia essendo contenuti nei vasi retinici e non nell'umor vitreo (Riva & Petrig, 1980).



Fig. 2.2 Simulazione della percezione del blue field effect

Questo fenomeno si presenta, come già accennato, quando si guarda il cielo azzurro oppure dopo uno sforzo fisico importante. I puntini luminosi si muovono rapidamente lungo linee ondulate nel campo visivo, e generalmente seguono il battito cardiaco facendo così notare velocità differenti nella percezione. Hanno quindi durata molto breve, di circa un secondo, muovendosi casualmente in brevi distanze. Possono presentarsi anche con una forma più allungata simile a piccoli vermi. L'occhio destro e l'occhio sinistro sperimentano due percezioni diverse, che si sovrappongono tra loro.

2.3 Introduzione al fenomeno di Purkinje

Come accennato in precedenza questo fenomeno può essere utilizzato per la stima del flusso sanguigno retinico. Il problema di questa misurazione è che la percezione e le misurazioni della velocità del flusso sono soggettive.

La velocità dei leucociti è direttamente proporzionale alle variazioni del flusso ematico maculare. A livello retinico si presenta una variazione del diametro dei capillari in base alla concentrazione di ossigeno.

Questa variazione del diametro dei capillari nella rete vascolare retinica può avere delle ripercussioni anche sul fenomeno entoptico dell'albero vascolare di Purkinje, che viene descritto di seguito.

3. ALBERO VASCOLARE DI PURKINJE

3.1 Eziologia e caratteristiche del fenomeno entoptico

Riguardo al fenomeno entoptico dell'albero vascolare di Purkinje non sono presenti numerosi studi riguardanti l'eziologia del fenomeno, bensì ci si focalizza maggiormente sull'evoluzione nell'utilizzo di questo fenomeno nella pratica clinica.

Siamo a conoscenza che una sottile rete di vasi retinici fornisce sangue alla retina interna, con il diametro dei vasi che decresce verso la zona foveale. Questa rete vascolare si trova anteriormente allo strato dei fotorecettori retinici. Nel momento in cui i fasci luminosi entrano all'interno dell'occhio e raggiungono la superficie retinica, vengono a scontrarsi con la presenza di questi vasi molto sottili, creando così delle zone di penombra caratterizzate dalla forma che richiama un mosaico. La presenza di questo mosaico è

maggiormente visibile in quella porzione della retina dove la luce arriva in modo diretto dall'esterno. I coni posizionati direttamente sotto ai vasi sanguigni giacciono quindi in una zona di ombra profonda; a differenza dei coni adiacenti che sperimentano una condizione di ombra parziale. Questa condizione di ombra del sistema vascolare, essendo stabilizzata sulla retina, non viene percepita in condizioni di visione normali per l'eliminazione a livello corticale delle immagini retiniche fisse.

Agli inizi del 1800 il fisiologo Purkinje scoprì che muovere una candela attraverso il campo visivo poteva consentirgli di osservare i propri vasi sanguigni retinici. Antepoendo una luce diffusa osservò “un modello scuro di vasi su sfondo arancione, che ha origine dal nervo ottico e ha due rami principali verso l'alto e verso il basso che si ramificano e poi si ripiegano”. Questi vasi sono l'arteria centrale retinica e la vena centrale retinica. Osservò un modello simile nell'altro occhio abbozzando le loro proiezioni (Fig. 2.1). Questo metodo, spostando l'ombra dei vasi e rompendo la stabilizzazione, produceva così la percezione entoptica che prese il nome di “albero vascolare di Purkinje”.

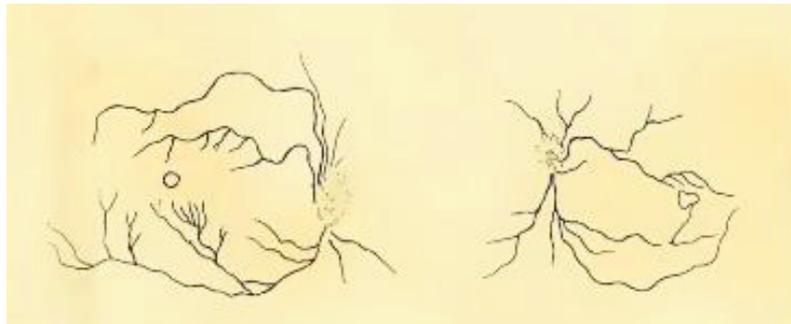


Fig. 3.1 I disegni di Purkinje dei suoi vasi sanguigni retinici.

L'utilizzo di una sorgente a luce blu migliora la visibilità dei vasi a causa del maggior assorbimento da parte dell'emoglobina delle lunghezze d'onda corte. Data la minor densità di fotorecettori nella retina periferica, i vasi

sanguigni in questa posizione presentano una difficoltà maggiore per essere visualizzati.

Purkinje ha descritto tre metodi per visualizzare la vascolarizzazione retinica. L'illuminazione trans-sclerale, l'illuminazione parziale attraverso il foro pupillare e l'illuminazione trans-pupillare. Alcuni autori però suggerirono delle modifiche per poter osservare in modo più dettagliato anche i vasi più sottili. In tutti questi casi il movimento della sorgente luminosa o dell'occhio è indispensabile per evitare una condizione sbiadita della percezione entoptica, dovuta alla stabilizzazione dell'immagine retinica, che potrebbe verificarsi entro 80 msec (Werner et al., 2022). Facendo ruotare la sorgente luminosa, i vasi si muovono nella stessa direzione in un'area centrale che va da 30° a 50°. Più piccolo quindi è il punto focale sulla sclera, migliore sarà il dettaglio dei vasi.

Nel secondo metodo, viene effettuato un movimento in avanti e indietro e in verticale o orizzontale della sorgente luminosa mentre si osserva uno sfondo scuro. In questo modo la luce entra parzialmente dalla pupilla. Con i movimenti laterali si vedranno meglio i vasi verticali, a differenza di un movimento verticale che accentua i vasi orizzontali. Muller suggerì che, nel caso in cui non si formasse un'ombra a mezzaluna scura dal bordo della fossetta foveale, questo soggetto potrebbe presentare una fossetta foveale meno profonda della norma. Questo però non è mai stato sufficientemente dimostrato.

Il terzo metodo richiede di guardare, attraverso una fessura stretta che viene spostata avanti e indietro, uno sfondo chiaro e luminoso. In questo modo i vasi paralleli al movimento saranno quasi invisibili, e i vasi perpendicolari al movimento sono facilmente visibili.

Adams e Horton (Adams & Horton, 2003) hanno fatto però delle considerazioni a riguardo. Essendo che un'ombra proiettata da un vaso retinico non è uniforme, ogni vaso illuminato da una sorgente luminosa non

puntiforme produce la propria ombra con una struttura complessa. Quest'ultima è costituita da un'ombra centrale, o piena, circondata da una zona di penombra. La larghezza totale dell'ombra vascolare, quindi, è composta dalla somma di queste due. Inoltre, la diffusione della luce e la larghezza dell'ombra dipendono dalle dimensioni della sorgente luminosa e dalla distanza del vaso dallo strato dei fotorecettori. Detto ciò, se il vaso è abbastanza piccolo o la pupilla abbastanza grande, le ombre proiettate saranno composte solo dalla penombra. Se, invece, il vaso risulta più grande allora darà origine a un'ombra visibile.

Nel dettaglio si può affermare quindi che la luce che passa attraverso l'emoglobina viene filtrata spettralmente. Di conseguenza i coni che si trovano nell'ombra dei vasi hanno una sensibilità spettrale alterata rispetto ai coni adiacenti in campo aperto.

Questo ha portato, con il passare degli anni, a un utilizzo sempre maggiore di tecniche cinetiche per spostare le ombre create dai vasi retinici, per la visualizzazione della vascolarizzazione, contribuendo così anche allo sviluppo nella scienza della visione. Grazie a questo Heinrich Müller (1820-1864) ha dedotto la posizione dello strato fotorecettivo nella retina, portando così ulteriori varietà nell'applicazione clinica sviluppando un approccio più quantitativo ai fenomeni entoptici descritti da Purkinje (Werner et al., 2022).

3.2 L'evoluzione dei metodi contemporanei in vivo

La visualizzazione entoptica della vascolarizzazione retinica, descritta da Purkinje e perfezionata da Müller, ha riscontrato un certo successo quando è stata messa a confronto con le fotografie del fondo oculare più recenti.

Il fenomeno dell'albero vascolare assieme alle immagini più recenti che sfruttano l'iniezione di un colorante fluorescente, sono caratterizzati dalla

bidimensionalità. Come detto in precedenza con una visualizzazione bidimensionale non è possibile effettuare una stima sulla distanza tra vasi retinici e fotorecettori per svariati motivi. Grazie all'arrivo dell'angiografia con tomografia a coerenza ottica (OCT) è stato possibile avere una visualizzazione tridimensionale in vivo e in situ. L'OCT fornisce un imaging in sezione ad alta risoluzione della struttura laminare retinica in modo non invasivo, analizzando immagini strutturali della morfologia retinica che concordano con l'istologia (Xie et al., 2018). La visualizzazione della rete vascolare resta di per sé limitata, ma il contrasto può essere migliorato con l'utilizzo di diversi metodi di angiografia che rilevano il flusso sanguigno (esempio (Migacz et al., 2019)). Oltretutto con l'aiuto di tecniche di ottica adattiva incorporate negli OCT, è possibile ottenere risoluzione di imaging isotropo (2-3 μm) per visualizzare dettagliata delle singole cellule. Questa conoscenza ci porta sempre di più verso una misurazione precisa della distanza da uno strato qualsiasi alla rete vascolare.

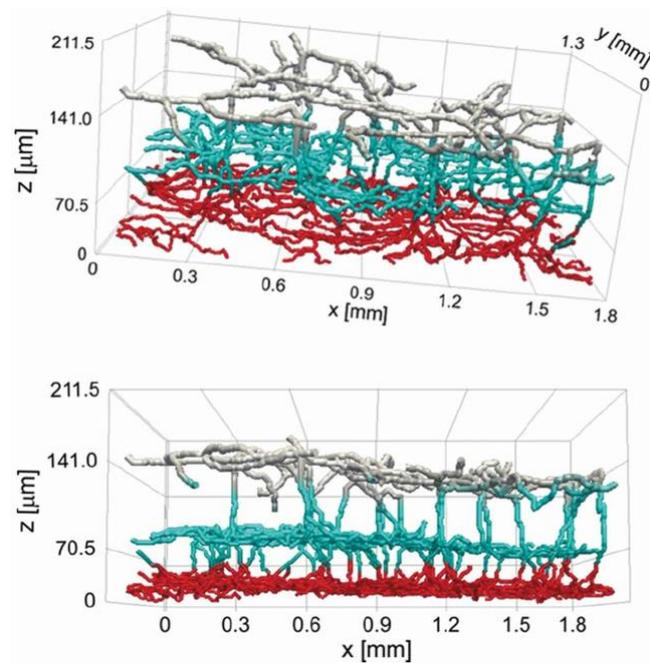


Fig. 3.2 Rappresentazione volumetrica della vascolarizzazione retinica in angiografia OCT. Strato superficiale (grigio), plesso capillare interno (verde), plesso capillare esterno (rosso). (Gorczyńska et al., 2016).

Nelle immagini entoptiche non è possibile avere la certezza di quali vasi si prendono in considerazione, data la disposizione a più strati e l'analisi svolta in due dimensioni. In alcune revisioni (Werner et al., 2022) risulta però molto chiaro che queste descrizioni entoptiche rientrano nella gamma di valori misurati utilizzando tecniche di analisi e strumentazioni avanzate in tridimensionalità. I dati, tenendo in considerazione i metodi soggettivi e le fonti di errore, risultano essere incredibilmente accurati. Questo attesta la validità delle immagini entoptiche, utilizzate per lo sviluppo nella scoperta e nella conoscenza attuale.

In alcuni studi è stato dimostrato un nuovo metodo per la visualizzazione dell'albero di Purkinje. La sensibilità spettrale differenziale dei coni in campo aperto e in penombra consente a queste due popolazioni di essere selettivamente mirate utilizzando il metodo della sostituzione silenziosa (Estévez & Spekrijse, 1982), con modulazioni spettrali adattate. Si è osservato inoltre che lo stimolo selettivo dei coni L e M, e non dei coni S, suscita una chiara percezione dei vasi sanguigni retinici se osservata a 16 Hz. Questo metodo, a differenza di altri, analizza lo spettro di uno stimolo spazialmente uniforme.

Questo cambiamento nello spettro, piuttosto che nel movimento dell'ombra, stimola i coni in penombra in modo differente dai coni adiacenti in campo aperto creando una percezione maggiore dell'albero vascolare; questa tecnica potrebbe essere utilizzata per studiare percezioni derivanti da immagini stabilizzate a livello retinico o per studiare lo sfuocamento della percezione dell'albero che si osserva per stimoli che scorrono in modo continuo (Spitschan et al., 2015).

3.3 La percezione visiva

La percezione entoptica dell'albero vascolare di Purkinje è stata talvolta utilizzata anche per determinare clinicamente la potenziale acuità visiva, dove la mancata percezione dei vasi suggeriva fortemente una scarsa acuità visiva. Il test identificava correttamente il 91% degli occhi con una buona funzione maculare, e se non si fosse percepito il pattern vascolare sarebbe stato indice di una compromissione della funzione maculare. Questo metodo è stato messo in discussione da alcuni autori, i quali affermavano la poca utilità dello studio dei vasi retinici nell'applicazione clinica (Mark, 2014).

Con gli studi più recenti, come quello di Spitschan (2015), dove si è visto che la stimolazione selettiva dei coni in penombra si traduce in una percezione visiva, è possibile affermare che la rappresentazione corticale ridotta descritta in passato non è così estrema da rendere inoperativi i coni in penombra o da eliminare la possibilità di visione spaziale mediata da questi coni. In un individuo con occhio normale, si percepisce un modello scuro e ramificato che corrisponde ai vasi retinici e ai capillari parafoveali, che si muove leggermente da un lato all'altro su uno sfondo rosso-arancio. Nella regione della fovea si nota un sottile schema granulare di punti o archi che si muovono in direzione opposta alle ombre dei vasi. La percezione normale del pattern è ben correlata con un campo visivo intatto, e la normale percezione del pattern granulare foveale è ben correlata con una ragionevole funzione foveale.

In uno studio (Murillo-Lopez et al., 2000) è stata valutata la funzionalità visiva correlata alla percezione dell'albero vascolare di Purkinje. Se i soggetti testati avessero percepito le ombre vascolari avrebbero avuto una possibilità del 72% di avere una buona visione, e una possibilità del 21% di avere una visione scadente. Se un occhio, invece, non avesse percepito le ombre vascolari, la possibilità che avesse una visione scadente si sarebbe alzata al 92%. La capacità di predire una buona acuità visiva (20/40 o

superiore) in questa condizione è stata valutata in base al grado di sensibilità e specificità dei test effettuati. La sensibilità è rappresentata dalla proporzione di occhi con buona visione che hanno percepito il fenomeno, e la specificità è la percentuale di occhi che non hanno avuto una buona visione, che non hanno percepito il fenomeno. È risultato che la percezione delle ombre vascolari di Purkinje aveva una sensibilità del 99% ma una specificità molto bassa del 21%. Si presenta quindi una debole associazione tra la percezione delle ombre vascolari e una buona acuità visiva, mentre la non percezione è associata il più delle volte a scarsa qualità visiva.

Si può affermare quindi che il fenomeno entoptico dell'albero vascolare di Purkinje è una risposta soggettiva e dipende dalla cooperazione e dalla capacità percettiva del soggetto. Sicuramente stimolando la percezione di questo fenomeno più volte, si presenta un significativo miglioramento della percentuale di pazienti in grado di osservare il fenomeno.

4. FOSFENI

4.1 Eziologia e caratteristiche del fenomeno entoptico

Il sistema visivo non solo media le informazioni sull'ambiente circostante, ma è anche in grado di generare luci e immagini di mondi visivi inesistenti all'interno del cervello. Queste prendono il nome di postimmagini, illusioni, immagini sogno, immagini visive e fosfeni (Bókkon, 2008).

In questo caso trattiamo nel dettaglio la percezione entoptica dei fosfeni.

I fosfeni sono sensazioni sperimentate di luce in assenza di stimoli luminosi esterni. Quest'ultimi possono essere prodotti da diversi stimoli di natura meccanica, magnetica ed elettrica. I fosfeni possono essere osservati anche

da soggetti sani, ma possono diventare un sintomo precoce in condizioni di patologia retinica o delle vie visive (Ashtari et al., 2014). La comparsa di questo fenomeno può essere correlata anche all'intossicazione da droghe, alcol o a determinate condizioni psicologiche (Cervetto et al., 2007). I fosfeni possono presentarsi anche da soggetti ciechi ma che hanno un'esperienza visiva precoce, necessaria per mantenere una minima funzione visiva residua.

La percezione dei fosfeni si forma nell'emisfero visivo controlaterale all'emisfero corticale stimolato, riflettendo l'organizzazione retinotopica della corteccia visiva. Bókkon (Bókkon, 2008) affermava che l'emissione di fotoni ultradeboli o biofotoni può diventare cosciente se tale emissione supera una soglia distinta. Negli anni successivi, come si analizza di seguito, riuscì a descrivere questo processo di collegamento tra fosfeni ed emissione di fotoni. L'emissione di fotoni ultra-deboli (UPE) è una componente del processo metabolico di qualsiasi sistema vivente, e avviene durante i processi metabolici come tutte le sostanze ultra-deboli. Questa emissione può essere causata da reazioni biochimiche, prevalentemente attraverso reazioni radicali di specie reattive all'ossigeno e specie reattive all'ossigeno non radicali. Quest'ultime portano all'ossidazione di biomolecole, all'auto-ricombinazione di radicali organici e al trasferimento dell'energia di eccitazione ai cromofori (Shanei et al., 2017). È bene ricordare, inoltre, che lo spettro delle lunghezze d'onda dei fotoni emessi comprende la gamma dell'infrarosso, del visibile e dell'ultravioletto (200-800 nm). Il termine UPE (emissione di fotoni ultradeboli) in letteratura è talvolta contestato in quanto si potrebbe interpretare che l'emissione dei fotoni nei sistemi biologici non abbia alcun significato per i processi cellulari, ma sia un sottoprodotto del metabolismo cellulare. Come analizzeremo più avanti l'UPE misurato esternamente in diverse cellule proviene principalmente da processi di ossidazione naturali, come le reazioni mediate da ROS (specie reattive all'ossigeno) nelle aree di superficie delle membrane cellulari.

In futuro verranno sviluppati metodi per misurare l'emissione di fotoni all'interno dei tessuti cellulari per avere una stima reale dell'intensità. Nel mentre, si ipotizza che questa intensità sia superiore all'UPE misurato esternamente e che questo possa essere utilizzato per giustificare il cambiamento dell'attività elettrica nella corteccia occipitale per creare fosfeni. Inoltre, l'aumento di prove sperimentali e teoriche che le percezioni dei fosfeni sono dovute all'UPE che si verifica nel sistema visivo dovrebbe essere considerato come un meccanismo scientificamente adeguato e dimostrabile in futuro.

Analizziamo ora le diverse condizioni per cui si verifica il fenomeno entoptico dei fosfeni.

I fosfeni possono essere il risultato di un aumento dell'UPE dovuto alla perossidazione lipidica associata ai ROS nei fotorecettori. È già stato affermato che l'induzione di fosfeni può essere causata da numerosi fattori, come effetti meccanici sul sistema visivo, stimolazione elettrica, stress, radiazioni ionizzanti ad alta energia e farmaci. Tuttavia, questi fattori hanno una caratteristica in comune, ovvero che possono generare una sovrapposizione non guidata di radicali liberi e biomolecole eccitate in varie parti del sistema visivo modificando l'attività neurale del cervello (Bókkon, 2008). Questa sovrapposizione transitoria e aspecifica può causare un eccesso di UPE nel sistema visivo, e se supera un valore soglia distinto può causare il fenomeno dei fosfeni. I ROS inducono la perossidazione lipidica nei fotorecettori, che presentano nel segmento esterno un'altissima concentrazione di acidi grassi polinsaturi che si ossidano facilmente, causando così la gamma ottica visiva dell'UPE. Narici e colleghi (Narici et al., 2009, 2013) hanno utilizzato irradiazioni degli ioni ^{12}C per stimolare la produzione, la propagazione e la ricombinazione di radicali liberi che hanno prodotto la fotoluminescenza. Questo effetto può essere correlato alla percezione di fosfeni da parte degli astronauti nello spazio. Infine, la corteccia cerebrale ha una soglia molto più alta nella rilevazione di fosfeni

indotti da particelle ionizzanti rispetto alla retina. La superficie retinica resta quindi la principale fonte di fosfeni indotti da radiazioni ionizzanti (Bókkon & Vimal, 2009).

La generazione dei fosfeni può avvenire anche nella corteccia visiva mediante un accesso di UPE prodotti da ROS e indotto dal glutammato.

Il glutammato risulta essere il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel cervello che può attivare due tipi di recettori: recettori del glutammato ionotropi e metabotropici. Il glutammato induce la formazione dei ROS nei neuroni, che possono essere sintetizzati essenzialmente da NADPH e dai mitocondri. Dopo l'attivazione neuronale dei recettori metabotropici del glutammato si ha un aumento di NADPH ossidasi, fonte chiave della produzione di superossido (O_2^-). I canali protonici svolgono un ruolo fondamentale nella generazione di UPE, e così l'equilibrio NADPH-NADP⁺ avrà un ruolo chiave nei processi redox e ROS-mediati che sono alla base dei processi di emissione dei fotoni (Blacker et al., 2014).

L'intensità dell'UPE endogeno, indotta dal glutammato, riflette la trasmissione dei fotoni lungo gli assoni e i circuiti neurali. Grazie a questo si sono studiate le basi neurochimiche della percezione del fosfene misurando livelli basali di acido γ -aminobutirrico (GABA) e glutammato nella corteccia visiva primaria (V1) mediante spettroscopia in risonanza magnetica (MRS). Successivamente sono stati prodotti fosfeni grazie all'applicazione della stimolazione magnetica transcranica (TMS) alla corteccia occipitale (Terhune et al., 2015a). Grazie a questi studi si è trovato che la soglia del fosfene era correlata negativamente con le concentrazioni di glutammato basale in V1. Successivamente si è concluso che i fosfeni corticali possono essere dovuti anche all'eccesso di UPE correlato al glutammato nella corteccia occipitale.

L'eccesso di UPE può essere anche causato da un'augmentata produzione di ROS innescata da una condizione febbrile.

I processi di membrana neuronale e le risposte sinaptiche dipendono anche dalla temperatura corporea. Il rilascio, la ricaptazione e la diffusione dei neurotrasmettitori cambiano quando la temperatura del cervello viene alterata. Anche il glutammato, essendo distribuito in modo capillare, subisce variazioni di diffusione e tossicità in relazione alla temperatura attraverso i recettori ionotropici NMDA. La formazione di ROS, l'UPE e la perossidazione lipidica sono processi dipendenti dalla temperatura. I fosfeni sono effetti collaterali comuni della febbre, e si sostiene che la febbre induca un'elevata produzione di glutammato che, a sua volta, attiva gli NMDA. Gli NMDA inducono un aumento dell'attività della NADPH ossidasi e della produzione secondaria di radicali liberi mitocondriali. Questo porta ad un eccesso di produzione di radicali liberi che generano un eccesso di UPE nei sistemi visivi creando sensazioni di fosfene nel soggetto con temperatura corporea elevata.

In base alle varie condizioni analizzate, si può concludere che i fosfeni sono dovuti alla UPE indotta dal glutammato e legata al redox (radicali liberi) nella corteccia visiva. Bókkon (2008) ha proposto che i fosfeni retinici e corticali possano avere meccanismi simili, entrambi dovuti all'eccesso di UPE naturale legato al redox. I fosfeni retinici derivano dall'eccesso di radicali liberi della perossidazione lipidica nei fotorecettori, che generano un eccesso di UPE nel campo visivo. I fosfeni corticali, invece, possono avere origine da processi redox indotti dal glutammato.

4.2 La percezione visiva

Esiste un'importante richiesta di comprendere meglio gli aspetti fisiologici del fenomeno dei fosfeni, per poter descrivere in modo più dettagliato la sensazione visiva del soggetto. Negli astronauti, per esempio, possono presentare un problema significativo nei viaggi di lunga durata che va a perturbare anche il sonno. I fosfeni inoltre possono essere simili ad alcune

allucinazioni create da moltissimi farmaci, ma possono essere anche un segno precoce di varie malattie (Császár et al., 2016).

I fosfeni sono sensazioni sperimentate di luce, quando non è la luce esterna all'occhio a provarle. Rappresentano quindi la sensazione percepita di lampi di luce in assenza di stimolazione visiva. Possono presentarsi come punti, macchie, barre o strutture caotiche di luce colorate o incolore.

I risultati di uno studio condotto nel 2015 forniscono prove del substrato neurale alla base della variabilità delle soglie dei fosfeni, e suggerisce che la percezione del fosfene e le concentrazioni di glutammato si riferiscono a differenze individuali nella consapevolezza visuospatiale (Terhune et al., 2015b). La relazione osservata tra le soglie del fosfene e le concentrazioni di glutammato della corteccia visiva suggerisce che le differenze individuali nella percezione del fenomeno sono fortemente guidate dall'eccitazione di glutammato basale nella corteccia visiva primaria. Non sono state osservate invece relazioni tra le soglie motorie e concentrazioni di glutammato della corteccia motoria.

In generale, le ricerche sui correlati elettrofisici e cognitivi della percezione del fosfene suggeriscono che l'ipereccitabilità della corteccia visiva tra i sinesteti è associata a un miglioramento dei processi visivi in quella popolazione (Barnett et al., 2008). Un collegamento ulteriore tra l'eccitabilità corticale e la percezione visiva suggerisce che c'è una ridotta capacità di sperimentare fosfeni in soggetti con ridotta funzionalità visiva.

I fosfeni sono stati maggiormente evocati in soggetti vedenti e raramente in soggetti ciechi. Un ulteriore campo di utilizzo potrebbe essere nella visione protesica artificiale, basata sull'idea che i modelli di fosfeni possano essere utilizzati per trasmettere informazioni visive ai soggetti non vedenti.

Un problema spesso trascurato riguardo la generazione di fosfeni è che la mappa topografica di V1 è ancorata agli occhi e non alla testa o al corpo. Una conseguenza è che la posizione percepita di un fosfene corticale indotto può

cambiare con i movimenti oculari. Anche la profondità di percezione del fosfene può essere influenzata dall'angolo di vergenza degli occhi. Questa relazione tra la localizzazione del fosfene evocato e l'ordine topografico della corteccia è spesso scarsa nei pazienti non vedenti. Avere quindi un controllo preciso sui movimenti oculari dovrebbe migliorare le stime di quanto V1 può codificare per la posizione dei fosfeni nello spazio tridimensionale.

Le neuroprotesi retiniche sono l'unica opzione terapeutica approvata dalla FDA per accecare le malattie degenerative. E una delle principali sfide è sviluppare un modello computazionale in grado di prevedere con precisione le percezioni visive dei fosfeni attraverso una gamma di stimoli elettrici (Granley & Beyeler, 2021).

5. DISSOLVENZA DI TROXLER

Gli stimoli visivi svaniscono dalla consapevolezza sotto stabilizzazione retinica o attenta fissazione, un fenomeno documentato da Troxler più di 200 anni fa. La ricerca sulla dissolvenza visiva durante la normale fissazione è stata limitata a forme semplici e discrete.

5.1 Etiologia e caratteristiche del fenomeno entoptico

Il fenomeno venne interpretato inizialmente da Troxler, e studiato per i decenni successivi, affermando appunto che gli stimoli visivi svaniscono dalla consapevolezza sotto stabilizzazione retinica o attenta fissazione.

Lo sbiadimento di stimoli complessi può verificarsi in condizioni di completa stabilizzazione dell'immagine a livello retinico, come quando gli effetti dei

movimenti oculari vengono eliminati tramite movimenti compensatori dell'immagine. L'immagine visiva sbiadita durante la normale fissazione è solitamente limitata a forme discrete, semplici, a basso contrasto presentate in periferia su sfondo uniforme, e generalmente uno sfuocamento completo richiede una fissazione stabile e prolungata. Un rapido sfuocamento può avvenire anche successivamente a diminuzione del contrasto periferico rispetto allo sfondo modificando la luminanza del bersaglio o dello sfondo. In tutti questi casi si considera la dissolvenza di piccoli stimoli periferici. Tuttavia, anche gli stimoli retinici centrali possono svanire. Ad esempio, un disco centrale circondato da un anello può sfumare in una tonalità uniforme che corrisponde all'anello, in particolare quando la luminanza del disco e dell'anello subiscono variazioni. L'effetto di dissolvenza di Troxler è caratterizzato da un effetto di dissolvenza coerente e omogeneo. Si osservano generalmente stimoli periferici che scompaiono più velocemente di quello centrale.

Alcuni studi sono coerenti con le precedenti descrizioni del fenomeno in termini di adattamento sensoriale locale che si verifica nella retina o nei centri inferiori delle vie visive. Il peso delle evidenze esistenti, tuttavia, suggerisce che la dissolvenza percettiva e il riempimento rivelano l'elaborazione delle informazioni visive di medio livello che culmina nel completamento della superficie ed è influenzata, come anticipato, dal raggruppamento percettivo, dall'attenzione selettiva e dalla modulazione uditiva cross-modale. Quando infatti gli osservatori sono istruiti per occuparsi di bersagli di un determinato colore o forma, presentano una maggiore probabilità di dissolvenza, e segnali uditivi ripetitivi possono migliorare selettivamente la visibilità dei bersagli (Sheth & Shimojo, 2004).

I fenomeni di dissolvenza sono il risultato dell'interazione tra l'adattamento dei meccanismi di rappresentazione dei confini e i processi di interpolazione che sono progettati per contenerli. Si è poi dimostrato che l'ordinamento

della profondità del bersaglio rispetto al suo sfondo è un fattore determinante della durata totale della dissolvenza.

Un aspetto che può essere evidenziato ma che finora ha attirato poca attenzione da parte della ricerca è che lo sbiadimento percettivo avviene più velocemente e più frequentemente in condizioni di visione monoculare rispetto alla visione binoculare (González et al., 2007). Questa è un'osservazione importante in quanto suggerisce che la soppressione oculare, piuttosto che l'adattamento locale, potrebbero essere coinvolti nell'effetto Troxler in visione monoculare. A sostegno di questa interpretazione González ha riportato una significativa riduzione dell'effetto Troxler nei soggetti che avevano un occhio soltanto (enucleati) rispetto a soggetti normali che guardavano con un occhio solo. La riduzione del fenomeno della dissolvenza nei soggetti enucleati è stata attribuita alla mancanza di soppressione dell'occhio controlaterale. Oltre alla valutazione della soppressione interoculare nella condizione monoculare, grazie all'effetto Troxler è possibile studiare se la visione binoculare indebolisca o migliori l'adattamento in ciascun canale monoculare.

Negli osservatori che fissano in binoculare i tempi di dissolvenza sono più lunghi rispetto a una visione monoculare, ma i tempi di dissolvenza degli osservatori solamente con visione monoculare (enucleati) sono lunghi tanto quanto quelli degli osservatori definiti normali. Questo è coerente con l'idea che i campi omogenei esercitano un'influenza inibitoria sulle informazioni provenienti dall'occhio di osservazione, anche se la mancanza di contorni li rende più deboli di quelli strutturati a produrre rivalità. Le microsaccadi monoculari aumentano di magnitudine e probabilità prima che si verifichi la dissolvenza. Nei soggetti in visione binoculare, invece, le microsaccadi hanno un ruolo più forte nel contrastare lo sbiadimento periferico. Analizzando la dissolvenza associata al diametro pupillare, si può affermare che la leggera miosi che si presenta nei soggetti enucleati indica che il sistema visivo

piuttosto di imitare la risposta pupillare consensuale, opta per una maggiore profondità di campo riducendo le aberrazioni dell'occhio rimanente.

I soggetti enucleati sembrano presentare prestazioni maggiori di dissolvenza su compiti definiti dal contrasto, come acuità visiva, sensibilità al contrasto e rilevazione di modelli di frequenza radiante a basso contrasto. L'assenza di interazioni binoculari inibitorie può portare un vantaggio ai soggetti enucleati. Considerando che oltre alla binocularità le interazioni inibitorie sono una caratteristica importante delle aree visive primarie e secondarie, che sono alla base della regolazione della disparità e della rivalità binoculare, la rimozione per enucleazione di questo sistema inibitorio intracorticale può rendere i singoli neuroni più sensibili al contrasto. Se le prestazioni visive più elevate degli osservatori enucleati, specialmente a basso contrasto, sono dovute in parte all'assenza di rivalità, i processi binoculari inibitori dovrebbero influenzare maggiormente la percezione quando gli stimoli sono vicini alla soglia. È noto quindi che gli stimoli dicoptici a basso contrasto producono una somma stabile tra le due immagini che avranno rivalità maggiore all'aumentare del contrasto. È nota anche l'esistenza di una correlazione tra stereoacuità e tasso di rivalità binoculare. Come visto esistono prove anche di una correlazione tra il tasso di dissolvenza di Troxler e il tasso di rivalità binoculare. Quindi non è del tutto sorprendente scoprire che l'effetto Troxler è correlato con la stereoacuità allo stesso modo della rivalità binoculare. La rivalità binoculare è stata un argomento attivo nella ricerca sulla visione ed è stata studiata per decenni, con opinione diffusa che questa rivalità comporti competizioni in più siti neuronali, compresi i siti che osservano informazioni selettive per gli occhi e siti che si occupano del raggruppamento di stimoli.

L'effetto Troxler è stato considerato per molto tempo un fenomeno diverso, derivante principalmente da adattamenti dello stimolo locale intraoculare. Si è notato tuttavia che il raggruppamento e l'attenzione influenzano tale fenomeno, così come la soppressione della rivalità binoculare.

6. HAIDINGER'S BRUSH

Questo fenomeno venne descritto per la prima volta da Wilhelm Karl Von Haidinger nel 1844, e grazie a esso è possibile analizzare l'angolo di polarizzazione della luce visibile all'occhio umano. L'interazione della luce polarizzata linearmente con il sistema visivo stimola la percezione di una clessidra sbiadita la cui direzione segue quella dell'angolo formato dal piano di polarizzazione (O'Shea et al., 2021).

6.1 Cenni di anatomia retinica

La retina è la più interna delle tre tuniche che costituiscono la parete del bulbo oculare. È deputata alla ricezione degli stimoli luminosi e alla loro trasformazione in segnali nervosi e quindi alla trasmissione verso le strutture cerebrali. Viene strutturalmente distinta in un foglietto esterno costituito da epitelio pigmentato retinico e da un foglietto interno rappresentato dalla retina sensoriale. L'epitelio pigmentato è costituito da un unico strato di cellule di forma poliedrica, unite tra loro da complessi giunzionali tipo zonula adherens e zonula occludens, che impediscono il passaggio di macromolecole, ioni e acqua dalla coroide verso la retina. La retina sensoriale è una membrana sottile trasparente che si estende dal nervo ottico fino all'ora serrata, con uno spessore maggiore in sede maculare (0,23 mm), tranne che a livello della fovea (0,10 mm), e si va assottigliando fino alla periferia (0,14 mm). Presenta aderenze tenaci a livello del nervo ottico e dell'ora serrata, mentre nelle altre porzioni l'adesione è minore. Si distinguono tipicamente fibre nervose a decorso verticale deputate alla trasmissione dell'impulso luminoso ai centri visivi corticali, e fibre a decorso orizzontale che hanno il compito di interconnettere e integrare le informazioni neurosensoriali tra i diversi strati retinici. Nella via delle fibre nervose verticali si trovano quattro neuroni, di cui tre si trovano nella retina

(fotorecettori, cellule bipolari e gangliari) e il quarto si trova nel corpo genicolato laterale del talamo.

La retina viene quindi suddivisa in nove diversi strati, che rispettivamente dall'esterno all'interno sono così suddivisi: strato dei coni e bastoncelli, membrana limitante esterna, strato nucleare esterno, strato plessiforme esterno, strato nucleare interno, strato plessiforme interno, strato delle cellule gangliari, strato delle fibre nervose, membrana limitante interna. I coni (7 milioni) e bastoncelli (120 milioni) deputati alla trasformazione dello stimolo luminoso in impulso elettrico, sono entrambi costituiti di un elemento recettoriale, suddiviso in articolo interno e articolo esterno, e di una fibra lungo cui è presente il nucleo. La membrana limitante esterna è costituita da una serie di aderenze tra le membrane plasmatiche dei fotorecettori e delle cellule di Muller. Lo strato nucleare esterno è composto dai nuclei dei fotorecettori. Lo strato plessiforme esterno è rappresentato dalle sinapsi tra i fotorecettori e i dendriti delle cellule bipolari e orizzontali. Lo strato nucleare interno contiene i corpi cellulari delle cellule citate in precedenza (bipolari, orizzontali, amacrine, di Muller). Lo strato plessiforme interno contiene le sinapsi tra le cellule bipolari e le cellule gangliari, e le terminazioni delle cellule amacrine, con funzione associativa tra cellule bipolari e gangliari, che decorrono parallelamente alla superficie retinica e convergono formando il nervo ottico. Infine, la membrana limitante interna è costituita dalla dilatazione terminale dei processi citoplasmatici delle cellule di Muller.

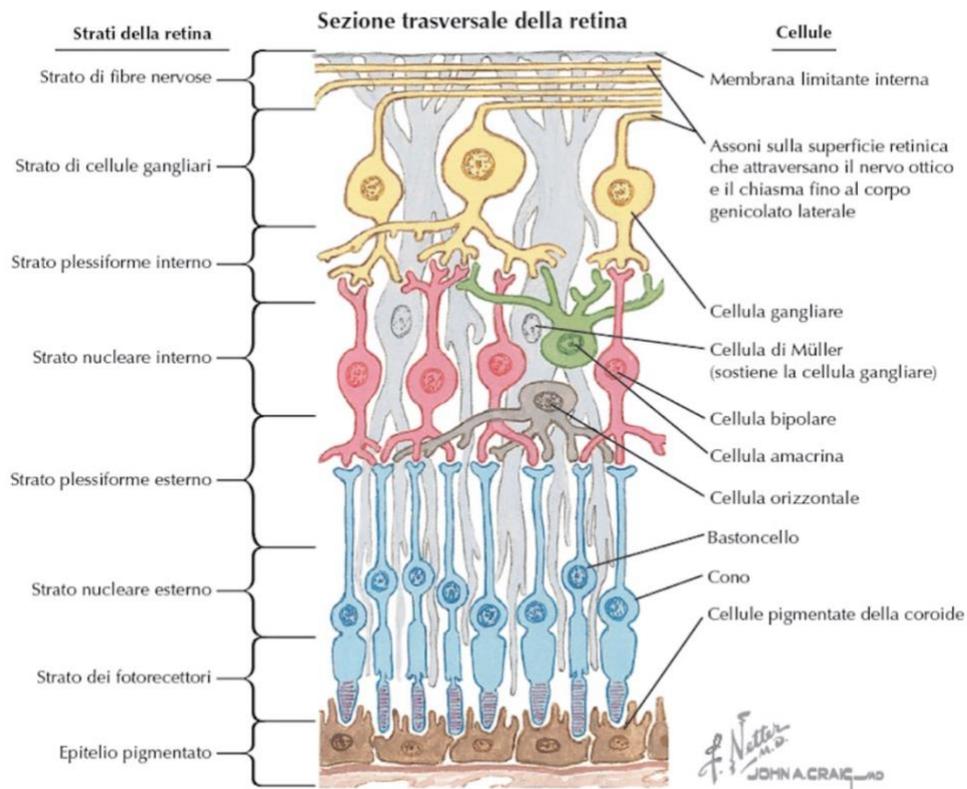


Fig. 6.1 Sezione rappresentativa della retina con strati e cellule.

La retina viene suddivisa in zona centrale (o maculare) deputata alla visione dettagliata e dei colori in condizione fotopica (diurna), e in una zona periferica deputata alla visione scotopica (notturna). Andando infatti dal centro verso la periferia si assiste ad un decremento del numero dei coni e al prevalere dei bastoncelli.

La retina propriamente detta e l'epitelio pigmentato risultano irrorati da un doppio sistema vascolare: retinico e ciliare. L'epitelio e i primi tre strati sono irrorati dalla circolazione coroideale. Gli altri strati retinici sono nutriti dalla circolazione retinica che prende origine dall'arteria centrale della retina, a sua volta ramo dell'arteria oftalmica. L'arteria centrale della retina, dopo la lamina cribrosa, si divide in quattro rami principali (temporale superiore e inferiore, nasale superiore e inferiore). A livello retinico sono presenti due reti capillari, tranne in zona maculare dove si presentano tre reti capillari e nella zona centrale della fovea che risulta avascolare (Bucci, M.G., 1993).

6.2 Etiologia e caratteristiche del fenomeno entoptico

Una delle proposte sul meccanismo che origina il fenomeno è che la retina si comporti proprio come un analizzatore radiale. La direzione di polarizzazione della luce può essere percepita grazie alla conversione dell'angolo di polarizzazione in un cambiamento di luminanza all'interno dello strato recettoriale retinico. Lo strato dei fotorecettori non essendo sensibile alla polarizzazione percepisce una variazione di luminanza facendo osservare il pattern. Il pigmento maculare svolge un ruolo fondamentale. È composto principalmente da carotenoidi come la luteina, zeaxantina e mesozeaxantina i quali assorbono maggiormente la luce quando è polarizzata parallelamente alla molecola. La luteina sembra essere implicata nella percezione delle spazzole di Haidinger grazie alle proprietà dicroiche e alla struttura lineare. I pigmenti maculari presentano una duplice funzione: migliorare l'acuità visiva e proteggere il tessuto retinico dalla fotogenerazione. Il picco di assorbimento dei pigmenti maculari raggiunge i 458 nm e si avvicina molto alla massima sensibilità di lunghezza d'onda per le spazzole di Haidinger. Grazie a queste proprietà della macula e della percezione del fenomeno si è studiato sempre di più il potenziale utilizzo per lo screening nel campo visivo centrale di patologie maculari, strabismi e ambliopia. In questi casi si utilizza l'approccio psicofisico sfruttando la soglia soggettiva di detezione del fenomeno in base al grado di polarizzazione correlato alla quantità di pigmenti maculari presenti. Ci si basa, quindi, sull'assorbimento differenziale della luce polarizzata da parte dei pigmenti stessi. La luteina, grazie alla sua struttura, assorbe la luce maggiormente quando quest'ultima è polarizzata parallelamente all'asse lungo della molecola (Bone & Landrum, 1984). Queste molecole sono posizionate a livello foveale all'interno di una matrice costituita da fibre di Henle che decorrono parallelamente alla superficie retinica verso la periferia. Le fibre di Henle si allontanano radialmente dalla fovea e i pigmenti formano angoli retti con gli assoni dei coni poiché sono lipofili e racchiusi nella doppia

membrana degli assoni. L'allineamento dei pigmenti maculari risulterà tangenziale a cerchi concentrici centrati nella fovea.

Ricordando che i pigmenti maculari assorbono maggiormente lungo l'asse della molecola, se arriva luce polarizzata verticalmente, l'assorbimento maggiore si avrà nell'area in cui le molecole sono parallele alla direzione di polarizzazione. Nell'area in cui le molecole sono poste perpendicolarmente all'asse di polarizzazione l'assorbimento risulta minimo (Le Floch et al., 2010).

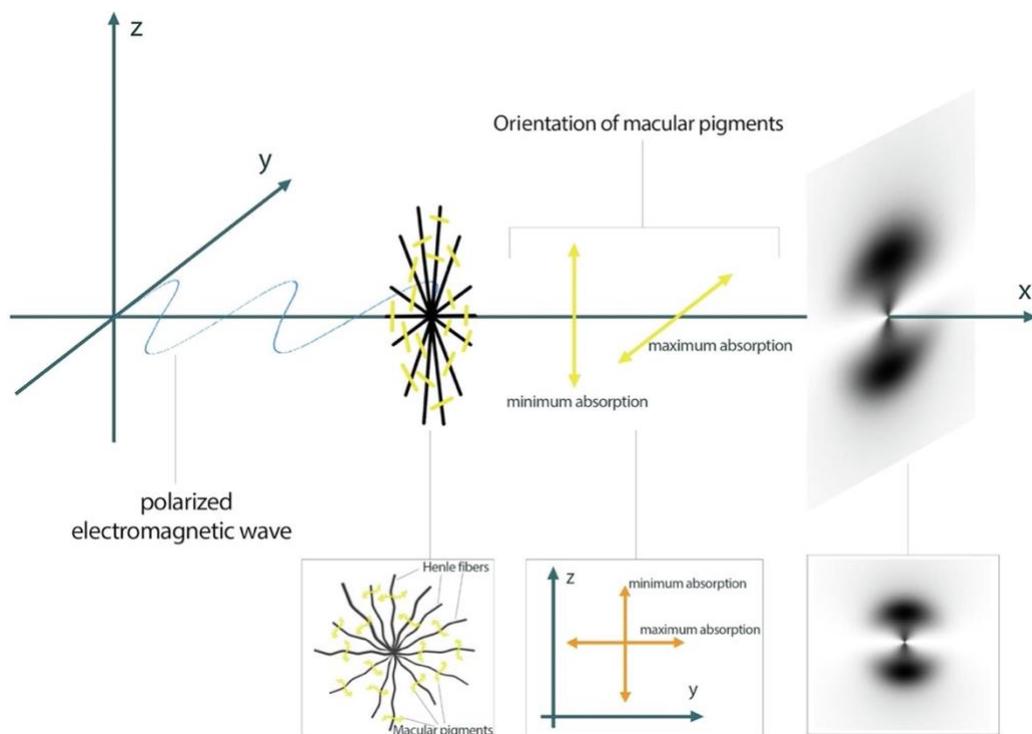


Fig. 6.2 Schema della formazione del pattern delle spazzole di Haidinger a livello maculare.

La cornea gioca un ruolo fondamentale nel passaggio della luce polarizzata incidente e nella variazione del contrasto per le spazzole di Haidinger. Essendo la cornea otticamente anisotropa la propagazione della luce polarizzata dipende sia dalla direzione di polarizzazione, ma anche dallo stato del tessuto corneale. La luce polarizzata si rifrange sulla cornea in due

onde che si propagano lungo due piani perpendicolari tra loro con diversa velocità per due indici di rifrazione diversi. Questa caratteristica prende il nome di birifrangenza e nel caso delle spazzole di Haidinger deve essere tenuta in considerazione in quando può generare un ritardo corneale della luce polarizzata incidente. Ogni lamella presente nella componente principale della cornea, ovvero lo stroma, è costituita da fibrille di collagene parallele. Ogni lamella viene considerata come una piastra birifrangente con l'asse posto lungo la direzione delle fibrille di collagene. Grazie a questa disposizione la cornea presenta una birifrangenza uniassiale (Jaronski & Kasprzak, 2003). Il ritardo corneale nasce dallo sfasamento tra le due onde rifratte dalla cornea, generando due tipi di birifrangenza. La birifrangenza estrinseca, data dalla disposizione delle lamelle in diversi strati, e la birifrangenza intrinseca dovuta alla disposizione di ogni singola fibrilla all'interno delle lamelle. Agendo in questo modo la cornea si presenta come un cristallo birifrangente che trasforma la luce incidente polarizzata linearmente in luce polarizzata ellitticamente, generando un ritardo corneale che influisce sul contrasto del pattern. Questa condizione di birifrangenza determina una corrispondenza non lineare tra l'angolo di luce polarizzata incidente e quello percepito (Temple et al., 2019).

6.3 La percezione visiva

Il sistema visivo umano si è evoluto per la percezione delle proprietà scalari della luce, che si propaga sotto forma di onde elettromagnetiche, come frequenza (lunghezza d'onda) e intensità che inducono la percezione di colori e luminosità. Gli esseri umani non sono quindi consapevoli della possibilità di percepire, in determinate condizioni, anche il grado di polarizzazione. Al contrario, l'abilità di percepire la luce polarizzata è molto diffusa in natura e gioca un ruolo fondamentale nella vita di tanti animali. Questa abilità venne sperimentata e studiata da Haidinger quando notò che osservando il cielo attraverso un polarizzatore si presentava una debole figura simile a un papillon nel campo visivo. Si tiene in considerazione che la rara occorrenza nella routine quotidiana e la debolezza del fenomeno in sé rendono la percezione molto difficile. Il pattern può risultare percettibile fissando una zona bianca su schermo LCD oppure osservando uno spazio di cielo azzurro specie al tramonto o all'alba, a novanta gradi rispetto alla direzione del sole, nei punti in cui la luce diffusa è massimamente polarizzata. A causa, però, dell'adattamento neurale questa figura svanisce velocemente. Per ovviare a questo problema bisogna variare il piano di polarizzazione, ruotando il capo o il polarizzatore. Si ricorda che i pigmenti maculari assorbono per la maggior parte lungo l'asse lungo della molecola. Nel caso in cui ci sia polarizzazione verticale della luce, si avrà un assorbimento massimo nell'area in cui le molecole sono parallele alla direzione di polarizzazione, ovvero a ore 3 e 9. Il papillon che viene a crearsi presenta due colori, blu e giallo, nel quale la direzione della polarizzazione è parallela all'asse blu e perpendicolare all'asse giallo. Il contrasto risulta quindi massimo tra zone chiare e zone scure quando la polarizzazione è lineare. Diminuisce per la polarizzazione ellittica e si annulla in condizioni di polarizzazione circolare.

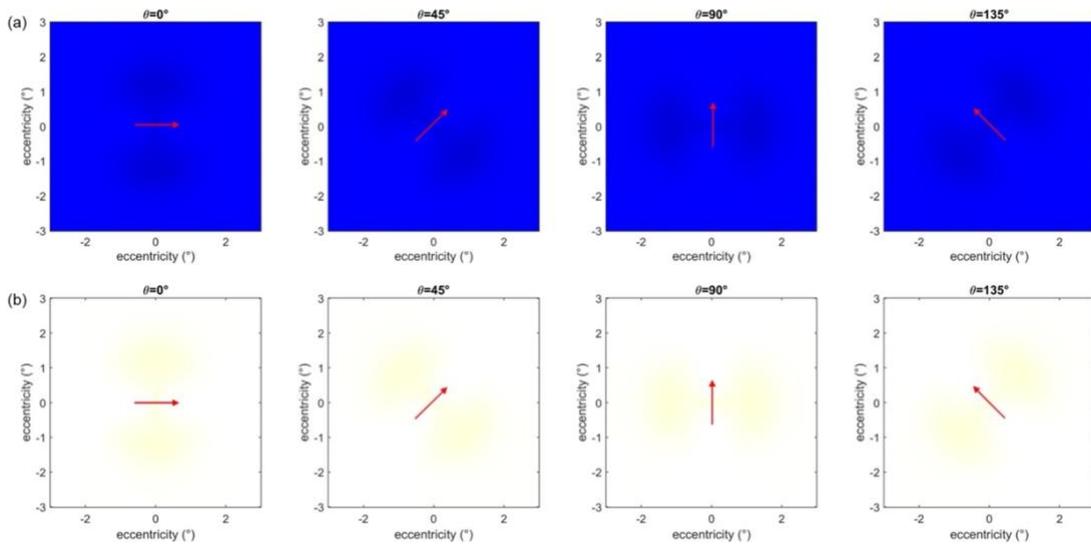


Fig. 6.3 Simulazione del modello dei pannelli di Haidinger in luce blu (a) e in luce bianca (b) con variazione degli angoli di polarizzazione di ingresso con intervallo da 0° a 135° con passo 45° .

Si è a conoscenza che la retina non si comporta come un analizzatore radiale perfetto, in quanto non tutte le molecole di luteina seguono la direzione degli acidi grassi delle membrane lipidiche degli assoni dei fotorecettori. I valori di trasmittanza non sono quindi perfettamente equilibrati come si tiene in considerazione nel modello matematico di riferimento del fenomeno, di conseguenza il pattern reale viene percepito con un contrasto molto ridotto (Misson et al., 2018). Nella percezione delle spazzole di Haidinger va tenuto in considerazione anche un fattore non patologico come la fissazione eccentrica, ovvero quando si forma un'immagine di un oggetto che non cade perfettamente in fovea. La fissazione eccentrica provoca uno spostamento del target nell'occhio interessato rispetto al punto di fissazione, o addirittura non si avrà la percezione del fenomeno se la fissazione eccentrica è dovuta a scotomi foveali. Questo potrebbe essere un problema nel caso in cui si cerchi di utilizzare questo fenomeno in una batteria di test di screening. Si dovrebbe quindi prima procedere con alcuni test per ridurre la fissazione, valutando anche l'utilizzo di appositi strumenti luminosi che permettono di percepire le spazzole di Haidinger con un target centrale apposito per la "rieducazione" della fissazione.

Si prevede che la presenza di patologie legate alla macula possano alterare la normale percezione del fenomeno. Analogamente, una sensibilità alterata della polarizzazione potrebbe essere correlata ad una disfunzione maculare, all'alterazione dello strato dei fotorecettori come nel daltonismo, o a disturbi visivi come dislessia o ambliopia (Le Floch & Ropars, 2017; Sharifzadeh et al., 2014). Questo fenomeno può avere quindi varie applicazioni diagnostiche anche nella pratica dei professionisti della visione.

Dopo alcuni studi che hanno confermato la capacità dell'occhio umano alla percezione della polarizzazione (Mottes et al., 2022; Temple et al., 2015) con l'utilizzo del fenomeno delle spazzole di Haidinger, si pensa ci possano essere varie applicazioni nel campo della prevenzione e della correzione. Come accennato in precedenza, un'applicazione può essere trovata nella diagnosi e correzione della fissazione eccentrica per stimare lo stato di fissazione e rieducare l'occhio ad una visione corretta (Cleary & Thompson, 2001). Questo fenomeno può essere anche utilizzato per capire se esiste un valore di soglia tra condizioni fisiologiche e patologiche, oppure per rilevare valori sospetti che potrebbero suggerire la presenza o meno di una condizione non fisiologica o patologica. L'inserimento di un test non invasivo, semplice e veloce può essere utile, inoltre, per sensibilizzare le persone al rischio di danni a lungo termine della superficie retinica e per prevenire e possibilmente ritardare le condizioni patologiche più gravi.

7. DESCRIZIONE E ANALISI DEI DATI DEL QUESTIONARIO

In questo capitolo verrà prima descritto, e poi analizzato, un questionario che è stato somministrato a un ampio gruppo di persone, per investigare la conoscenza dei principali fenomeni entoptici e le relative ripercussioni sulla visione.

7.1 Descrizione del questionario

Il questionario è stato redatto online, una delle metodologie più popolari al giorno d'oggi. Il costo di utilizzo è relativamente basso e la raccolta dei dati ottenuti molto precisa, comoda ed efficace. L'analisi dei dati risulta precisa in quanto tutte le risposte sono registrate e quindi i dati sono più facili da analizzare anche in tempo reale. Utilizzando la selezione a pulsanti user friendly si registrano risposte in modo semplificato, riuscendo ad abbassare il margine di errore. Un altro vantaggio è la facilità di partecipazione, avendo costantemente accesso a internet. Le persone possono infatti scegliere l'orario e il luogo che più aggrada loro per poter compilare il sondaggio, fattore che favorisce così la partecipazione. L'adesione ad un sondaggio online user friendly è maggiore anche perché non sono presenti domande aperte o a risposta lunga, che andrebbero a stancare la persona. Questa modalità lascia una relativa libertà all'intervistato, che avendo la possibilità di saltare alcune domande magari a loro scomode, riescono a rispondere con più onestà e flessibilità. È stato utilizzato un campionamento casuale dei soggetti, senza limitazioni in range di età, sesso o altre caratteristiche. Le domande presenti all'interno del questionario sono per lo più domande chiuse, per obbligare il soggetto a scegliere tra una serie di risposte ben definite. La lingua scelta nel questionario è stata quella Italiana, in quanto, la popolazione obbiettivo era la popolazione italiana stessa. Questo metodo di indagine presenta numerosi vantaggi, ma anche alcuni svantaggi come un campionamento e disponibilità degli intervistati limitata. Infatti, alcune

fasce della popolazione hanno meno possibilità di partecipazione. La mancanza di un intervistatore può portare a problemi di cooperazione.

Il questionario, completamente anonimo, è stato distribuito mediante link tramite social network (come Facebook, Instagram e WhatsApp), cercando inoltre di sfruttare le connessioni personali dei rispondenti in modo tale da coinvolgere un target più ampio della popolazione. Il tempo di compilazione era breve, attorno ai 2 minuti. Sono state inserite alcune domande principali, come il sesso, l'età, il difetto visivo e la presenza di eventuali patologie e/o alterazioni oculari. Successivamente abbiamo presentato alcune domande sui principali fenomeni entoptici. Dopo una breve descrizione del fenomeno, si chiedeva la conoscenza o meno di tale fenomeno e l'eventuale percezione. I principali fenomeni descritti e inseriti nel questionario sono quelli approfonditi in questo lavoro, ovvero: le miodesopsie (mosche volanti), i fosfeni (fotopsie), il blu field effects, l'albero vascolare di Purkinje, l'effetto Troxler e gli Haidinger's Brush (spazzole di Haidinger). Per le miodesopsie e i fosfeni è stata inserita anche una domanda sull'eventuale livello di disturbo che creano nella vita quotidiana. Per l'effetto Troxler, invece, è stato inserito un test per analizzare l'eventuale percezione della dissolvenza ponendo l'attenzione alla differenza tra la condizione binoculare e monoculare.

Questo questionario è stato redatto con l'obbiettivo di analizzare quanto questi principali fenomeni entoptici siano conosciuti dalla popolazione. Oltretutto, dopo la spiegazione fornita, il questionario ha anche l'obbiettivo di analizzare quanto vengano percepiti questi fenomeni anche se il soggetto non è a conoscenza della loro esistenza.

7.2 Analisi dei dati

Questa sezione ha l'obiettivo di fornire informazioni riguardo alle risposte ottenute dal questionario proposto. Grazie alla tipologia di questionario e alla modalità di condivisione e somministrazione si è arrivati a 350 rispondenti totali, suddivisi in 229 (65,4%) femmine e 121 (34,6%) maschi.

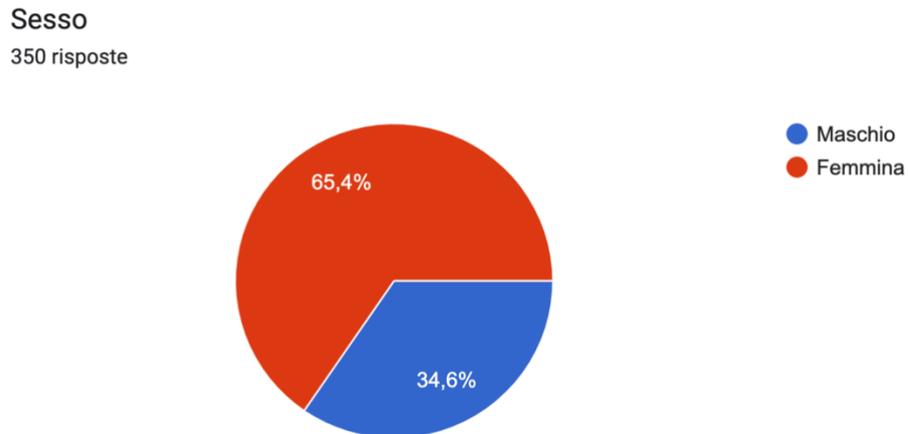


Fig. 7.1 Grafico rappresentante la percentuale del genere dei rispondenti al questionario.

L'età dei rispondenti non è stata limitata, per questo hanno risposto soggetti che vanno dai 13 ai 79 anni. Successivamente sono stati classificati in decadi. La maggior parte di questi, con una percentuale del 36%, sono compresi nella fascia d'età 20-29. I restanti risultano comunque abbastanza distribuiti nelle più alte fasce d'età.

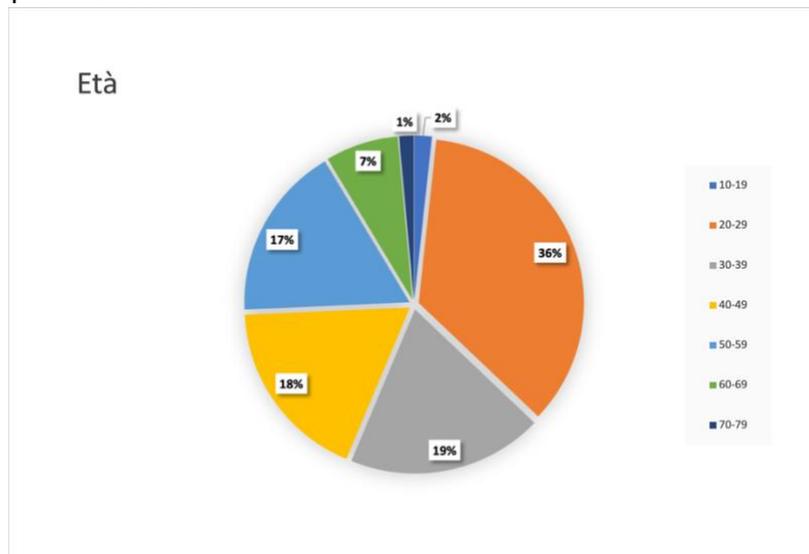


Fig.7.2 Grafico rappresentante la percentuale della fascia d'età dei rispondenti

È stato analizzato il difetto visivo dei soggetti, riscontrando che il 50,0% dei soggetti presenta miopia, il 10,3% sono ipermetropi, il 43,7% presenta una componente astigmatica e il 15,1% sono presbiti, con quest'ultimi due associati anche alla presenza degli altri difetti visivi. Il 21,4%, invece, non è a conoscenza del proprio difetto visivo.

Difetto visivo

350 risposte

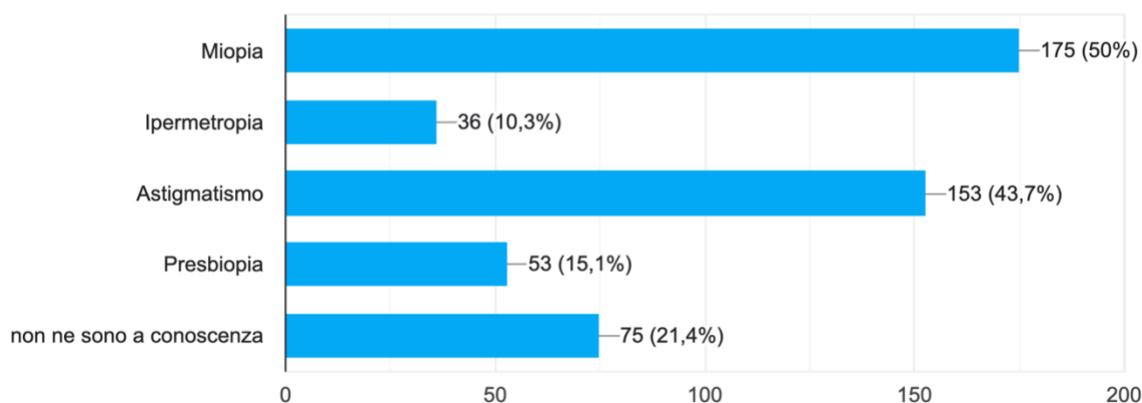


Fig. 7.3 Grafico rappresentante i difetti visivi dei rispondenti

In merito alla presenza di eventuali alterazioni e/o patologie oculari non sono state riscontrate anomalie in percentuali elevate, a parte singoli casi che comprendono ambliopia, distacco di vitreo, cheratocono, daltonismo, maculopatia, pucker maculare, sindrome di Duane, sindrome da dispersione di pigmento, strabismo.

Si sono analizzati successivamente i principali fenomeni entoptici, e grazie a una breve descrizione di ognuno si è cercato di capire quanto i soggetti intervistati fossero a conoscenza di tali fenomeni, se li avessero già percepiti in passato in base alla loro conoscenza o meno e quanto fastidio potessero eventualmente provocare nella vita quotidiana.

Per le miodesopsie (o mosche volanti) il 58% era a conoscenza del fenomeno e il 42% non ne era a conoscenza.

Ne hai mai sentito parlare?

348 risposte

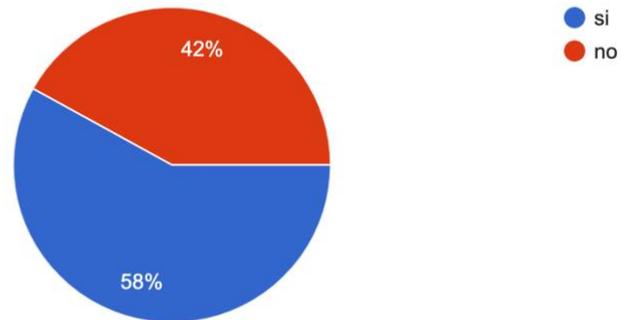


Fig. 7.4 Grafico rappresentante la conoscenza in percentuale delle miodesopsie

La percezione del fenomeno, come ci aspettavamo, è stata sperimentata da una buona percentuale dei rispondenti, pari al 46,8%.

Hai mai percepito questo fenomeno?

344 risposte

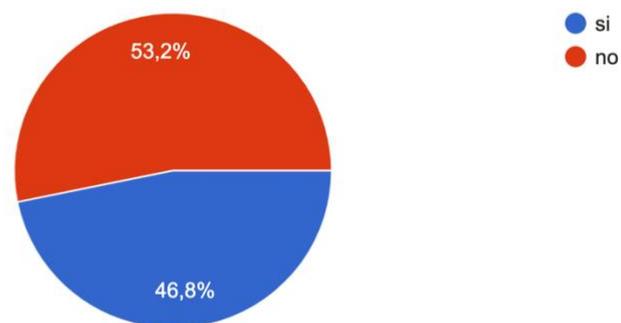


Fig. 7.5 Grafico rappresentante la percentuale di percezione o meno delle miodesopsie

Risulta interessante capire quanto le miodesopsie creino fastidio nella visione e nella vita di tutti i giorni. Per questo abbiamo analizzato il disturbo mediante una scala che va da 1 (minimo) a 5 (massimo), successivamente correlata all'età. Più della metà dei soggetti (53,1%) provano un fastidio minimo (1) alle miodesopsie.

Quanto fastidio provocano nella vita quotidiana?

245 risposte

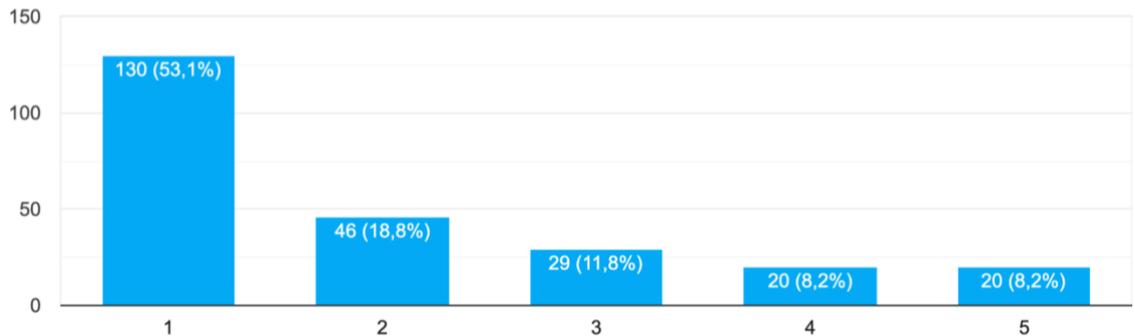


Fig. 7.6 Grafico dei soggetti suddivisi in base all'entità del disturbo percepito delle miodesopsie.

Ora analizziamo la suddivisione del fastidio correlato all'età. Si evidenzia che, come descritto dal grafico precedente, la maggior parte dei soggetti prova un fastidio minimo. Ma si può affermare che il fastidio dovuto dalle miodesopsie aumenta con l'aumentare dell'età. Il coefficiente di Pearson $r=0,19$ descrive una debole correlazione ($0 < r < 0,3$) tra disturbo ed età.

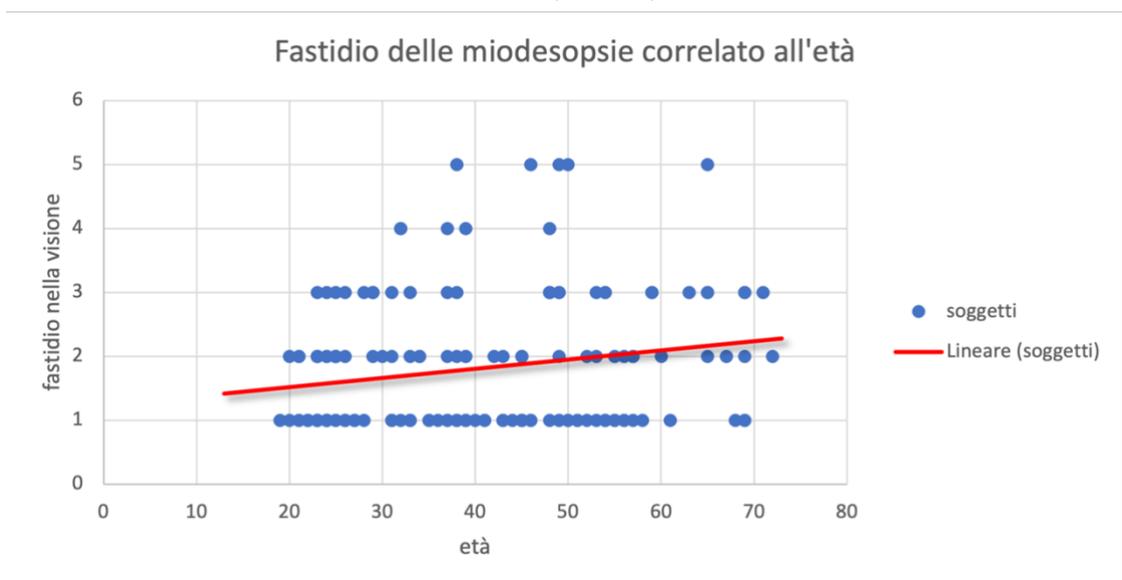


Fig.7.7 Grafico rappresentante il disturbo delle miodesopsie correlato all'età.

Coefficiente di Bravais-Pearson $r=0,19$.

Si è riscontrato che quasi la totalità dei soggetti (93,8%) che presentano miodesopsie non hanno intrapreso un eventuale trattamento. Riguardo i restanti non si presenta un vero e proprio trattamento, bensì alcune terapie palliative suggerite da specialisti come ad esempio bere più acqua, assumere integratori o gocce e aumentare i controlli dal medico oculista. Passiamo ora ad analizzare il fenomeno entoptico dei fosfeni, i quali erano conosciuti dal 38,3% dei soggetti che hanno risposto al questionario in questione.

Ne hai mai sentito parlare?

347 risposte

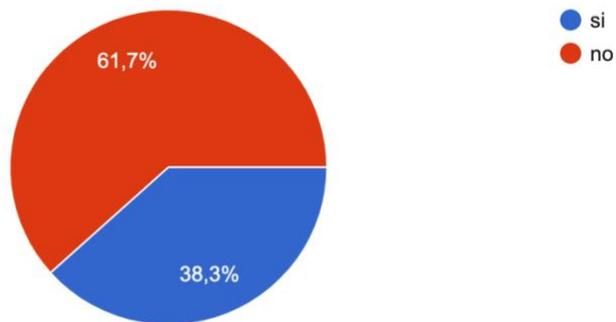


Fig. 7.8 Grafico rappresentante la percentuale di conoscenza dei fosfeni

A differenza delle miodesopsie, nel caso dei fosfeni, è diminuito anche il numero di soggetti che percepiscono il fenomeno, con una percentuale del 28,9%.

Hai mai percepito questo fenomeno?

343 risposte

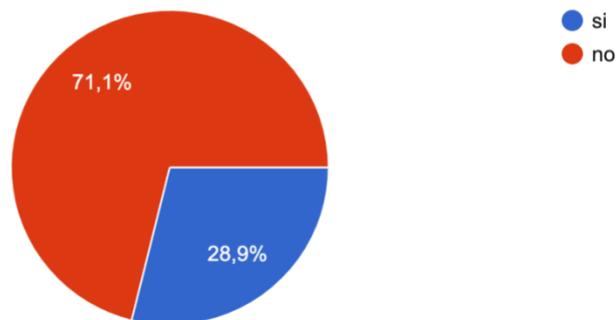


Fig. 7.9 Grafico rappresentante la percentuale di percezione o meno dei fosfeni

Anche per i fosfeni risulta interessante valutare il fastidio nella visione provocato nella vita quotidiana. Anche qui notiamo che l'entità del fastidio è principalmente minimo, come nelle miodesopsie, ma si riscontrano risultati più alti anche negli altri valori di fastidio.

Quanto fastidio provocano nella vita quotidiana?

218 risposte

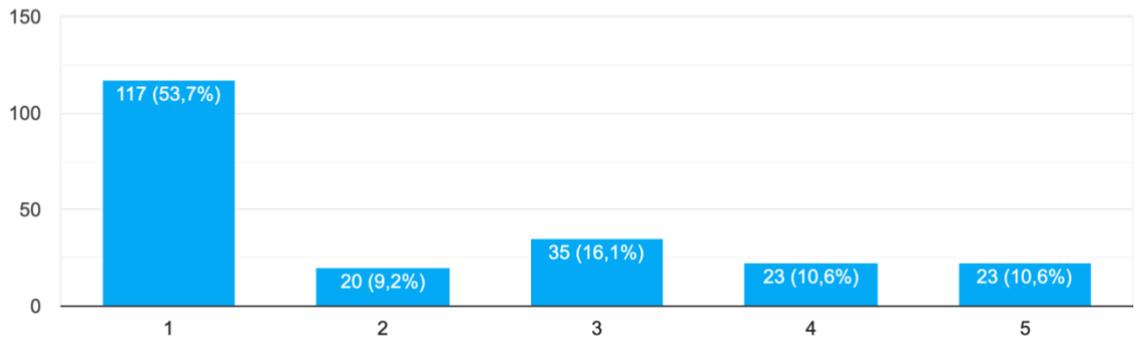


Fig. 7.10 Rappresentazione grafica dei soggetti suddivisi in base all'entità del fastidio percepito dei fosfeni.

Analizziamo il fastidio in relazione all'età. Si nota una retta di correlazione decisamente diversa dalle miodesopsie, con un andamento decrescente più ci si alza con l'età. Il coefficiente di Pearson $r=-0,13$ descrive una debole correlazione ($0 < r < 0,3$). Questo si presume possa accadere in quanto più l'età si alza minore sarà la sensibilità nella percezione del fenomeno.

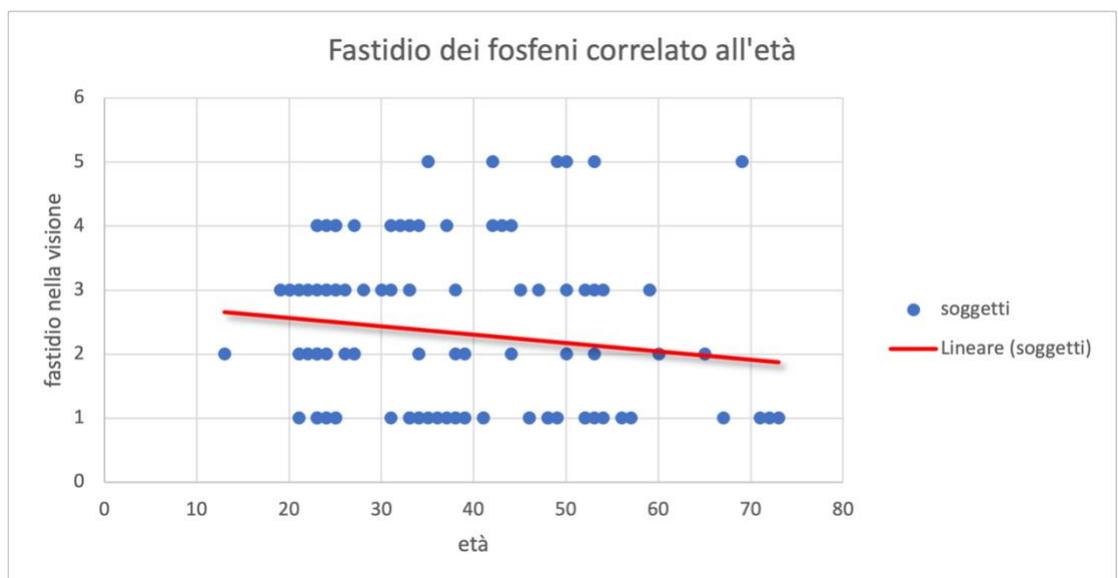


Fig. 7.11 Grafico rappresentante il disturbo dei fosfeni correlato all'età.

Coefficiente di Bravais-Pearson $r=-0,13$.

Anche per i fosfeni è stato chiesto l'eventuale trattamento intrapreso nel caso di percezione dei fosfeni. La maggior parte (96,6%) non ha intrapreso trattamenti specifici. I restanti non hanno identificato un trattamento di riferimento ma hanno riferito di assumere medicinali per il mal di testa, aver subito interventi chirurgici ed effettuato visite di controllo da specialisti.

Analizzando il blue field effect, o fenomeno entoptico del campo blu, si nota che il 37,6% conosce il fenomeno mentre i restanti 62,4% non ne sono a conoscenza.

Ne hai mai sentito parlare?

338 risposte

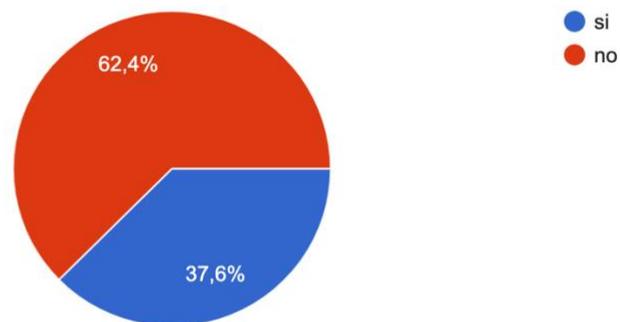


Fig. 7.12 Grafico rappresentante la percentuale di conoscenza del blue field effect

La percezione del blue field effect è percepita dal 52,8% dei rispondenti.

Hai mai percepito questo fenomeno?

339 risposte

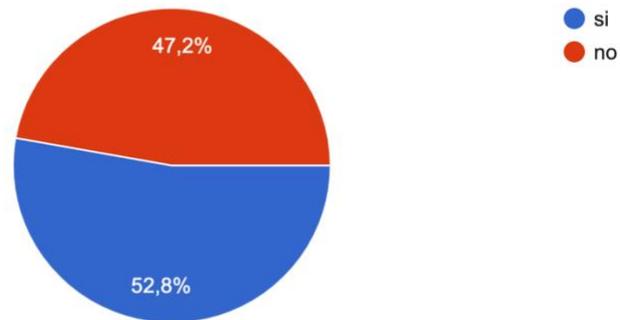


Fig. 7.13 Grafico rappresentante la percentuale di percezione del blue field effect.

Si può notare, dopo aver descritto il fenomeno al soggetto e facendolo guardare il cielo azzurro o ponendo l'attenzione nel momento di uno sforzo importante, come aumenta la percentuale di percezione del fenomeno (59,1%). Questo probabilmente perché un soggetto che non è a conoscenza del fenomeno, o non ci pone la dovuta attenzione, avrà meno possibilità di rispondere positivamente alla percezione di quest'ultimo.

Ora che hai capito in cosa consiste questo fenomeno, guardando il cielo azzurro o quando sei sotto sforzo riesci a percepire questi puntini luminosi?

318 risposte

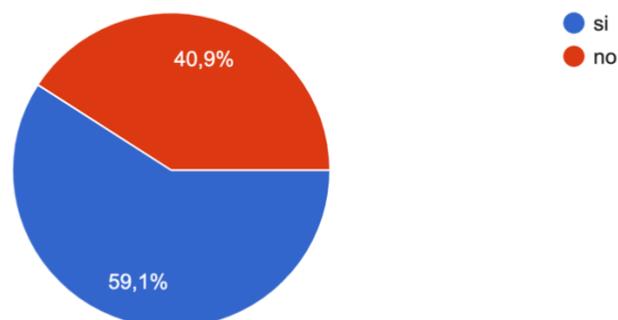


Fig. 7.14 Grafico rappresentante la percezione dopo la descrizione del fenomeno del blue field

Il fenomeno entoptico dell'albero vascolare di Purkinje è conosciuto solamente dal 13,6% dei rispondenti.

Ne hai mai sentito parlare?

346 risposte

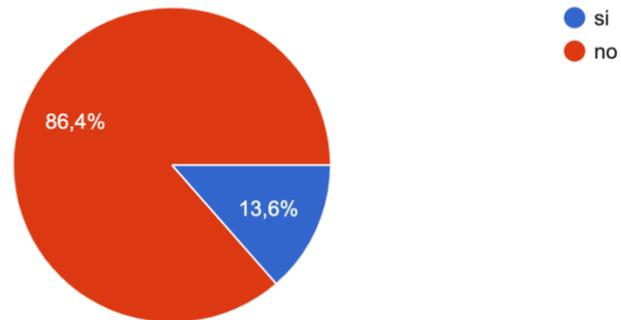


Fig. 7.15 Grafico rappresentante la percentuale di conoscenza dell'albero di Purkinje

L'albero vascolare di Purkinje è stato osservato dal 12,5% dei rispondenti.

Hai mai percepito questo fenomeno?

344 risposte

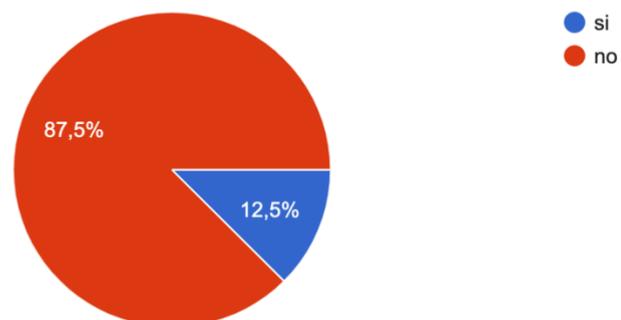


Fig. 7.16 Grafico rappresentante la percentuale di percezione dell'albero di Purkinje

Il fenomeno entoptico dell'effetto Troxler è conosciuto dal 34,7% dei rispondenti.

Ne hai mai sentito parlare?

346 risposte

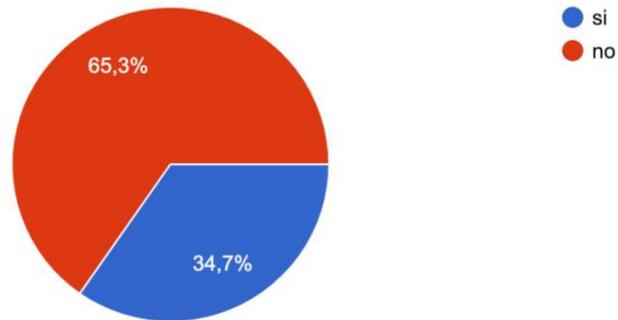


Fig. 7.17 Grafico rappresentante la percentuale di conoscenza dell'effetto Troxler

Anche se la conoscenza del fenomeno non è così radicata tra i rispondenti, la percezione del fenomeno è stata osservata dal 49% di quest'ultimi.

Hai mai percepito questo fenomeno?

341 risposte

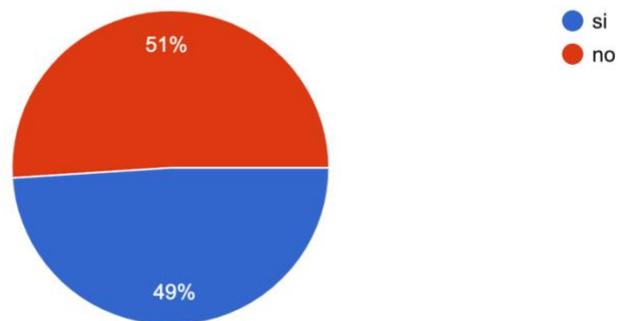


Fig. 7.18 Grafico rappresentante la percentuale di percezione dell'effetto Troxler

Oltre alle eventuali percezioni avute in passato e descritte nel grafico precedente, abbiamo provato a somministrare un piccolo test di dissolvenza. Tenendo in considerazione la probabile difficoltà nel fare il test mediante dispositivi con schermo di dimensioni ridotte, si è riscontrata una buona percentuale di percezione del fenomeno di Troxler, pari al 61% dei soggetti testati.

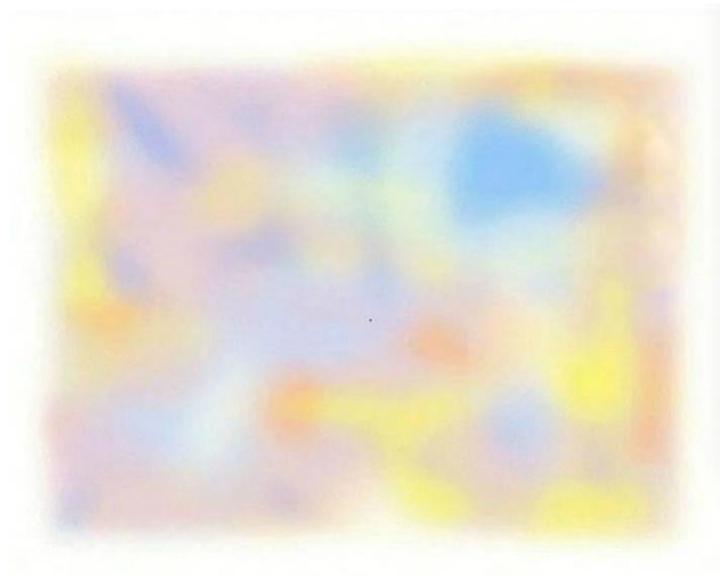


Fig. 7.19 Test somministrato per la percezione dell'effetto Troxler

Il test è stato effettuato prima in visione binoculare e successivamente in monoculare, chiedendo se la percezione risultasse più semplice in visione monoculare. Il 38% dei soggetti non ha percepito differenze, il 36,8% ha risposto positivamente e il 25,2% ha risposto negativamente.

Facendo il test con un occhio alla volta, occultando l'altro, risulta più semplice e veloce?

337 risposte

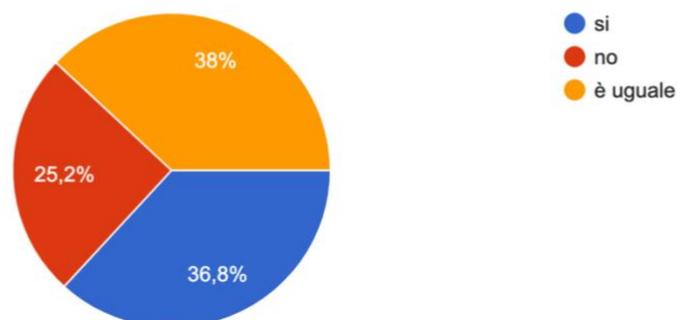


Fig. 7.20 Grafico rappresentante le percentuali del test in monoculare

Nell'ultima sezione del questionario ci siamo focalizzati sul fenomeno entoptico delle spazzole di Haidinger (Haidinger's brush). Si è riscontrata una bassa conoscenza del fenomeno, pari all'11,8% dei rispondenti.

Ne hai mai sentito parlare?

346 risposte

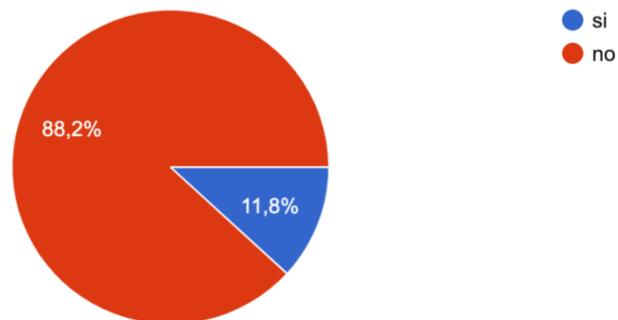


Fig. 7.21 Grafico rappresentante la percentuale di conoscenza delle spazzole di Haidinger

Dei soggetti cui è stato presentato il questionario solamente l'11% ha avuto esperienze di percezione di tale fenomeno.

Hai mai percepito questo fenomeno?

347 risposte

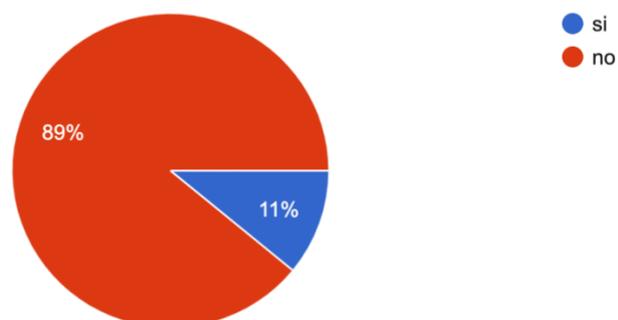


Fig. 7.22 Grafico rappresentante la percentuale di percezione delle spazzole di Haidinger

8. CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi si è fatta una revisione dei principali fenomeni entoptici, cercando di analizzare le relative percezioni visive da parte delle persone e le possibili soluzioni attuali o future nel caso queste percezioni rechino disturbo alla vista. Come ci si aspettava si è notata una bassa conoscenza dei fenomeni entoptici, anche se si è riscontrato un buon numero di soggetti che percepiscono tali fenomeni anche senza esserne a conoscenza.

Le miodesopsie, causate da opacità vitreali che producono ombreggiature a livello retinico, sono tra i più comuni fenomeni entoptici, producendo una sensazione di ombre ben definite nel campo visivo che si muovono assieme ai movimenti oculari. Il soggetto percepisce generalmente questo fenomeno come un importante problema di salute. Grazie al questionario somministrato è stato possibile notare, come ci aspettavamo, un debole aumento del fastidio causato dalle miodesopsie con l'aumentare dell'età (coefficiente di Bravais-Pearson $r=0,19$). L'obiettivo del professionista resta quindi quello di istruire correttamente il soggetto alle possibili soluzioni a riguardo, puntando sempre di più alla prevenzione.

Gli archi blu retinici si presentano quando si guarda una stanza buia dopo alcuni minuti di adattamento, notando uno schema a diverse tonalità di blu concorde con la disposizione dei fasci di fibre nervose arcuate che si estendono ad arco tra la papilla e la fovea. Per questo fenomeno non sono state riscontrate applicazioni significative nella pratica optometrica.

Il fenomeno entoptico del campo blu è caratterizzato dalla presenza di minuscoli puntini luminosi che si muovono nel campo visivo centrale. Questi puntini sono globuli bianchi che si muovono all'interno dei capillari retinici seguendo il battito cardiaco, con percorsi curvi e ricorrenti. Si presentano generalmente guardando il cielo azzurro o dopo uno sforzo fisico importante. Grazie al questionario si nota che anche se la conoscenza del fenomeno non è elevata, si riscontra una buona percentuale di percezione.

Questo fenomeno può essere utilizzato per la stima del flusso sanguigno retinico, ponendo attenzione alla misurazione prettamente soggettiva. La variazione del diametro dei capillari della rete vascolare retinica può comportare alterazioni nella percezione del fenomeno entoptico dell'albero vascolare di Purkinje.

Quest'ultimo consiste nella percezione della trama vascolare retinica grazie all'ombra che produce sullo strato recettoriale sottostante. La percezione dell'albero vascolare è stata utilizzata per anni per determinare clinicamente la potenziale acuità visiva, dove la mancata percezione dei vasi suggeriva una scarsa acuità. Successivamente, dopo la scoperta dell'attivazioni dei recettori in penombra, si è valutata la scarsa funzionalità in questo utilizzo. Grazie a questo fenomeno entoptico è stato possibile studiare nel dettaglio l'imaging retinico, confrontandolo con le nuove strumentazioni, per nuove scoperte e per la pratica professionale.

Uno dei principali fenomeni sul quale vengono creati numerosi effetti ottici è il fenomeno entoptico della dissolvenza di Troxler. Consiste nello sbiadimento dell'immagine in condizioni di completa stabilizzazione dell'immagine a livello retinico. Si nota come un rapido sfuocamento omogeneo successivo a una diminuzione del contrasto periferico rispetto allo sfondo. Questi fenomeni di dissolvenza avvengono per il risultato dell'interazione tra l'adattamento dei meccanismi di rappresentazione dei confini e i processi di interpolazione progettati per contenerli. Questo effetto trova spazio sia nella pratica clinica in correlazione con la stereoacuità e rivalità binoculare, ma anche nella ricerca nei principali gradi della visione binoculare. Come analizzato in letteratura sembra esserci una dissolvenza maggiore quando si effettua un test in visione monoculare. Dall'analisi del questionario somministrato non sembra esserci una differenza significativa nella dissolvenza del target in visione binoculare o monoculare.

Anche i fosfeni risultano tra i fenomeni entoptici di maggior interesse. Queste sensazioni di luce, in assenza di stimoli esterni, derivano principalmente da stimoli di natura meccanica o chimica. Anche per questo

fenomeno è stato interessante analizzare il grado di disturbo provocato in relazione all'età. È stato riscontrato un lieve calo dell'entità del disturbo con l'aumentare dell'età (coefficiente di Bravais-Pearson $r=-0,13$), questo probabilmente dovuto al fatto che soggetti più giovani sono in grado di percepire fosfeni anche di entità minore. Oppure questo risultato può essere utile per analizzare il motivo per cui si presentano queste alterazioni che portano a fosfeni tra soggetti di giovane età. La possibile sfida per il futuro, oltre all'utilizzo di neuroprotesi retiniche, è lo sviluppo di un modello computazionale per prevedere le percezioni dei fosfeni.

Anche le spazzole di Haidinger sembrano essere un tassello importante per la prevenzione nel prossimo futuro. Grazie agli ultimi studi e alle costanti revisioni, questo fenomeno può essere utilizzato per la diagnosi e correzione della fissazione eccentrica. Analogamente si pensa possa essere di aiuto in fase preliminare per analizzare un eventuale presenza di alterazione maculare, o ancora, per prevenire e possibilmente ritardare le condizioni patologiche più gravi di degenerazione maculare.

Questa sembra essere una sfida importante per il prossimo futuro.

9. BIBLIOGRAFIA

- Abdelkawi, S. A., Abdel-Salam, A. M., Ghoniem, D. F., & Ghaly, S. K. (2014). Vitreous Humor Rheology After Nd:YAG Laser Photo Disruption. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *68*(2), 267–274.
- Adams, D. L., & Horton, J. C. (2003). The Representation of Retinal Blood Vessels in Primate Striate Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *23*(14), 5984–5997.
- Ankamah, E., Sebag, J., Ng, E., & Nolan, J. M. (2019). Vitreous Antioxidants, Degeneration, and Vitreo-Retinopathy: Exploring the Links. *Antioxidants*, *9*(1), 7.
- Ashtari, M., Cyckowski, L., Yazdi, A., Viands, A., Marshall, K., Bókkon, I., Maguire, A., & Bennett, J. (2014). fMRI of Retina-Originated Phosphenes Experienced by Patients with Leber Congenital Amaurosis. *PLoS ONE*, *9*(1), e86068.
- Barnett, K. J., Foxe, J. J., Molholm, S., Kelly, S. P., Shalgi, S., Mitchell, K. J., & Newell, F. N. (2008). Differences in early sensory-perceptual processing in synesthesia: A visual evoked potential study. *NeuroImage*, *43*(3), 605–613.
- Bhardwaj, V. (2013). Axial Length, Anterior Chamber Depth-A Study in Different Age Groups and Refractive Errors. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*.
- Blacker, T. S., Mann, Z. F., Gale, J. E., Ziegler, M., Bain, A. J., Szabadkai, G., & Duchon, M. R. (2014). Separating NADH and NADPH fluorescence in live cells and tissues using FLIM. *Nature Communications*, *5*(1), 3936.

- Blake, R., Tadin, D., Sobel, K. V., Raissian, T. A., & Chong, S. C. (2006). Strength of early visual adaptation depends on visual awareness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(12), 4783–4788.
- Bókkon, I. (2008). Phosphene phenomenon: A new concept. *Biosystems*, *92*(2), 168–174.
- Bókkon, I., & Vimal, R. L. P. (2009). Retinal phosphenes and discrete dark noises in rods: A new biophysical framework. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, *96*(3), 255–259.
- Bone, R. A., & Landrum, J. T. (1984). Macular pigment in henle fiber membranes: A model for Haidinger's brushes. *Vision Research*, *24*(2), 103–108.
- Broadhead, G. K., Hong, T., & Chang, A. A. (2020). To Treat or Not to Treat: Management Options for Symptomatic Vitreous Floaters. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, *9*(2), 96–103.
- Castilla-Marti, M., van den Berg, T. J. T. P., & de Smet, M. D. (2015). EFFECT OF VITREOUS OPACITIES ON STRAYLIGHT MEASUREMENTS. *Retina*, *35*(6), 1240–1246.
- Cervetto, L., Demontis, G. C., & Gargini, C. (2007). Cellular mechanisms underlying the pharmacological induction of phosphenes. *British Journal of Pharmacology*, *150*(4), 383–390.
- Cipolletta, S., Beccarello, A., & Galan, A. (2012). A Psychological Perspective of Eye Floaters. *Qualitative Health Research*, *22*(11), 1547–1558.
- Cleary, M., & Thompson, C. M. (2001). Diagnosis of eccentric fixation using a calibrated ophthalmoscope: defining clinically significant limits. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *21*(6), 461–469.

- Császár, N., Scholkmann, F., Salari, V., Szőke, H., & Bókkon, I. (2016). Phosphene perception is due to the ultra-weak photon emission produced in various parts of the visual system: glutamate in the focus. *Reviews in the Neurosciences*, 27(3), 291–299.
- Edwards, A. O. (2008). Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. *Eye*, 22(10), 1233–1242.
- Estévez, O., & Spekreijse, H. (1982). The ‘silent substitution’ method in visual research. *Vision Research*, 22(6), 681–691.
- Fincham, G. S., James, S., Spickett, C., Hollingshead, M., Thrasivoulou, C., Poulson, A. V., McNinch, A., Richards, A., Snead, D., Limb, G. A., & Snead, M. P. (2018). Posterior Vitreous Detachment and the Posterior Hyaloid Membrane. *Ophthalmology*, 125(2), 227–236.
- Garcia, G. A., Khoshnevis, M., Yee, K. M. P., Nguyen, J. H., Nguyen-Cuu, J., Sadun, A. A., & Sebag, J. (2018). The effects of aging vitreous on contrast sensitivity function. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 256(5), 919–925.
- Garcia-Aguirre, G., Henaine-Berra, A., & Salcedo-Villanueva, G. (2022). Visualization and Grading of Vitreous Floaters Using Dynamic Ultra-Widefield Infrared Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy: A Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19).
- González, E. G., Weinstock, M., & Steinbach, M. J. (2007). Peripheral fading with monocular and binocular viewing. *Vision Research*, 47(1), 136–144.
- Gorczyńska, I., Migacz, J. V., Zawadzki, R. J., Capps, A. G., & Werner, J. S. (2016). Comparison of amplitude-decorrelation, speckle-variance and phase-variance OCT angiography methods for imaging the human retina and choroid. *Biomedical Optics Express*, 7(3), 911–942.

- Granley, J., & Beyeler, M. (2021). A Computational Model of Phosphene Appearance for Epiretinal Prostheses. *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 4477–4481.
- Harmer, S. W., Luff, A. J., & Gini, G. (2022). Optical Scattering from Vitreous Floaters. *Bioelectromagnetics*, *43*(2), 90–105.
- Henrich, P. B., Monnier, C. A., Halfter, W., Haritoglou, C., Strauss, R. W., Lim, R. Y. H., & Loparic, M. (2012). Nanoscale Topographic and Biomechanical Studies of the Human Internal Limiting Membrane. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *53*(6), 2561.
- Jaronski, J. W., & Kasprzak, H. T. (2003). Linear birefringence measurements of the in vitro human cornea. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *23*(4), 361–369.
- Johnson, M. W. (2010a). Posterior Vitreous Detachment: Evolution and Complications of Its Early Stages. *American Journal of Ophthalmology*, *149*(3), 371-382.e1.
- Johnson, M. W. (2010b). Posterior Vitreous Detachment: Evolution and Complications of Its Early Stages. *American Journal of Ophthalmology*, *149*(3), 371-382.e1.
- Khan, M. A., Kuley, A., Riemann, C. D., Berrocal, M. H., Lakhanpal, R. R., Hsu, J., Sivalingam, A., Ho, A. C., & Regillo, C. D. (2018). Long-Term Visual Outcomes and Safety Profile of 27-Gauge Pars Plana Vitrectomy for Posterior Segment Disease. *Ophthalmology*, *125*(3), 423–431.
- Le Floch, A., & Ropars, G. (2017). Left-right asymmetry of the Maxwell spot centroids in adults without and with dyslexia. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *284*(1865), 20171380.

- Le Floch, A., Ropars, G., Enoch, J., & Lakshminarayanan, V. (2010). The polarization sense in human vision. *Vision Research*, *50*(20), 2048–2054.
- Maqsood, F. (2017). Effects of varying light conditions and refractive error on pupil size. *Cogent Medicine*, *4*(1), 1338824.
- Mark, H. H. (2014). The entoptic view of the retinal vessels. *Acta Ophthalmologica*, *92*(3), e237–e240.
- Mason, J. O., Neimkin, M. G., Mason, J. O., Friedman, D. A., Feist, R. M., Thomley, M. L., & Albert, M. A. (2014). SAFETY, EFFICACY, AND QUALITY OF LIFE FOLLOWING SUTURELESS VITRECTOMY FOR SYMPTOMATIC VITREOUS FLOATERS. *Retina*, *34*(6), 1055–1061.
- Migacz, J. V, Gorczynska, I., Azimipour, M., Jonnal, R., Zawadzki, R. J., & Werner, J. S. (2019). Megahertz-rate optical coherence tomography angiography improves the contrast of the choriocapillaris and choroid in human retinal imaging. *Biomedical Optics Express*, *10*(1), 50–65.
- Milston, R., Madigan, M. C., & Sebag, J. (2016). Vitreous floaters: Etiology, diagnostics, and management. In *Survey of Ophthalmology* (Vol. 61, Issue 2, pp. 211–227). Elsevier USA.
- Misson, G. P., Temple, S. E., & Anderson, S. J. (2018). Computational simulation of Haidinger’s brushes. *Journal of the Optical Society of America A*, *35*(6), 946.
- Mottes, J., Ortolan, D., & Ruffato, G. (2022). Haidinger’s brushes: Psychophysical analysis of an entoptic phenomenon. *Vision Research*, *199*, 108076.

- Mura, M., Engelbrecht, L. A., de Smet, M. D., Papadaki, T. G., van den Berg, T. J., & Tan, H. S. (2011). Surgery for Floaters. *Ophthalmology*, *118*(9), 1894-1894.e1.
- Murillo-Lopez, F., Maumenee, E. A., & Guyton, D. L. (2000). Perception of Purkinje vessel shadows and foveal granular pattern as a measure of potential visual acuity. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, *26*(2), 260–265.
- Narici, L., De Martino, A., Brunetti, V., Rinaldi, A., Sannita, W. G., & Paci, M. (2009). Radicals excess in the retina: A model for light flashes in space. *Radiation Measurements*, *44*(2), 203–205.
- Narici, L., Paci, M., Brunetti, V., Rinaldi, A., Sannita, W. G., Carozzo, S., & DeMartino, A. (2013). Bovine rod rhodopsin: 2. Bleaching in vitro upon ¹²C ions irradiation as source of effects as light flash for patients and for humans in space. *International Journal of Radiation Biology*, *89*(10), 765–769.
- O’Shea, R. P., Misson, G. P., & Temple, S. E. (2021). Seeing polarization of light with the naked eye. *Current Biology*, *31*(4), R178–R179.
- Pasquale, L. R., & Brusie, S. (2013). The blue arc entoptic phenomenon in glaucoma (an American ophthalmological thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*, *111*, 46–55.
- Riva, C. E., & Petrig, B. (1980). Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *Journal of the Optical Society of America*, *70*(10), 1234.
- Rostami, B., Nguyen-Cuu, J., Brown, G., Brown, M., Sadun, A. A., & Sebag, J. (2019). Cost-Effectiveness of Limited Vitrectomy for Vision-Degrading Myodesopsia. *American Journal of Ophthalmology*, *204*, 1–6.

- Sauvage, F., Fraire, J. C., Remaut, K., Sebag, J., Peynshaert, K., Harrington, M., Van de Velde, F. J., Xiong, R., Tassignon, M.-J., Brans, T., Braeckmans, K., & De Smedt, S. C. (2019). Photoablation of Human Vitreous Opacities by Light-Induced Vapor Nanobubbles. *ACS Nano*, *13*(7), 8401–8416.
- Schulz-Key, S., Carlsson, J.-O., & Crafoord, S. (2011). Longterm follow-up of pars plana vitrectomy for vitreous floaters: complications, outcomes and patient satisfaction. *Acta Ophthalmologica*, *89*(2), 159–165.
- Sebag, J. (2020). Vitreous and Vision Degrading Myodesopsia. *Progress in Retinal and Eye Research*, *79*.
- Sebag, J., Sadun, A. A., & Pierce, E. A. (2016). Paradigm Shifts in Ophthalmic Diagnostics. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, *114*, WP1.
- Sebag, J., Yee, K. M. P., Nguyen, J. H., & Nguyen-Cuu, J. (2018). Long-Term Safety and Efficacy of Limited Vitrectomy for Vision Degrading Vitreopathy Resulting from Vitreous Floaters. *Ophthalmology Retina*, *2*(9), 881–887.
- Shanei, A., Alinasab, Z., Kiani, A., & Nematollahi, M. A. (2017). Detection of Ultraweak Photon Emission (UPE) from Cells as a Tool for Pathological Studies. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, *7*(4), 389–396.
- Sharifzadeh, M., Obana, A., Gohto, Y., Seto, T., & Gellermann, W. (2014). Autofluorescence imaging of macular pigment: influence and correction of ocular media opacities. *Journal of Biomedical Optics*, *19*(9), 096010.
- Sheth, B. R., & Shimojo, S. (2004). Sound-aided recovery from and persistence against visual filling-in. *Vision Research*, *44*(16), 1907–1917.

- Sinclair, S. H., Azar-Cavanagh, M., Soper, K. A., Tuma, R. F., & Mayrovitz, H. N. (1989a). Investigation of the source of the blue field entoptic phenomenon. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *30*(4), 668–673.
- Sinclair, S. H., Azar-Cavanagh, M., Soper, K. A., Tuma, R. F., & Mayrovitz, H. N. (1989b). Investigation of the source of the blue field entoptic phenomenon. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *30*(4), 668–673.
- Snead, M. P., & Yates, J. R. (1999). Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *36*(5), 353–359.
- Spitschan, M., Aguirre, G. K., & Brainard, D. H. (2015). Selective Stimulation of Penumbra Cones Reveals Perception in the Shadow of Retinal Blood Vessels. *PLOS ONE*, *10*(4), e0124328.
- Temple, S. E., McGregor, J. E., Miles, C., Graham, L., Miller, J., Buck, J., Scott-Samuel, N. E., & Roberts, N. W. (2015). Perceiving polarization with the naked eye: characterization of human polarization sensitivity. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *282*(1811), 20150338.
- Temple, S. E., Roberts, N. W., & Misson, G. P. (2019). Haidinger's brushes elicited at varying degrees of polarization rapidly and easily assesses total macular pigmentation. *Journal of the Optical Society of America A*, *36*(4), B123.
- Terhune, D. B., Murray, E., Near, J., Stagg, C. J., Cowey, A., & Cohen Kadosh, R. (2015a). Phosphene Perception Relates to Visual Cortex Glutamate Levels and Covaries with Atypical Visuospatial Awareness. *Cerebral Cortex*, *25*(11), 4341–4350.

- Terhune, D. B., Murray, E., Near, J., Stagg, C. J., Cowey, A., & Cohen Kadosh, R. (2015b). Phosphene Perception Relates to Visual Cortex Glutamate Levels and Covaries with Atypical Visuospatial Awareness. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4341–4350.
- Wagle, A. M., Lim, W.-Y., Yap, T.-P., Neelam, K., & Au Eong, K.-G. (2011). Utility Values Associated With Vitreous Floaters. *American Journal of Ophthalmology*, 152(1), 60-65.e1.
- Walton, K. A., Meyer, C. H., Harkrider, C. J., Cox, T. A., & Toth, C. A. (2002). Age-Related Changes in Vitreous Mobility as Measured by Video B Scan Ultrasound. *Experimental Eye Research*, 74(2), 173–180.
- Watson, A. B., & Yellott, J. I. (2012). A unified formula for light-adapted pupil size. *Journal of Vision*, 12(10), 12.
- Webb, B. F., Webb, J. R., Schroeder, M. C., & North, C. S. (2013). Prevalence of vitreous floaters in a community sample of smartphone users. *International Journal of Ophthalmology*, 6(3), 402–405.
- Werner, J. S., Gorczyńska, I., & Spillmann, L. (2022). Heinrich Müller (1820-1864) and the entoptic discovery of the site in the retina where vision is initiated. *Journal of the History of the Neurosciences*, 31(1), 64–90.
- Xie, W., Zhao, M., Tsai, S.-H., Burkes, W. L., Potts, L. B., Xu, W., Payne, H. R., Hein, T. W., Kuo, L., & Rosa, R. H. (2018). Correlation of spectral domain optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina. *Experimental Eye Research*, 177, 181–190.