



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione  
Neuropsicologica**

**Tesi di laurea Magistrale**

**Ambliopia e apprendimento percettivo: una review della  
letteratura**

**Amblyopia and perceptual learning: a literature review**

*Relatore*

**Prof. Luca Battaglini**

*Laureando: Lorenzo  
Sinopoli*

*Matricola: 2050583*

Anno Accademico 2022/2023

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1 AMBLIOPIA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 GABOR PATCH</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 APPRENDIMENTO PERCETTIVO</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4 INTERAZIONE LATERALE</b> .....	<b>16</b>
<b>1.5 TECNICHE DI STIMOLAZIONE CEREBRALE</b> .....	<b>17</b>
<b>2. METODO</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1 CRITERI</b> .....	<b>20</b>
2.1.1 <i>Criteria d'inclusione</i> .....	<b>20</b>
2.1.2 <i>Criteria di esclusione</i> .....	<b>21</b>
<b>2.2 LA RICERCA</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3 STUDI SELEZIONATI</b> .....	<b>26</b>
<b>2.4 ANALISI</b> .....	<b>40</b>
2.4.1 <i>Analisi esplorative</i> .....	<b>45</b>
<b>2.5 PRIMA DEI RISULTATI</b> .....	<b>48</b>
<b>3. RISULTATI</b> .....	<b>49</b>
<b>3.1 ANALISI ESPLORATIVE</b> .....	<b>51</b>
3.1.1 <i>Lo studio outlier di Zhou</i> .....	<b>51</b>
3.1.2 <i>Gli studi con hf-tRNS</i> .....	<b>56</b>
3.1.3 <i>Studi con adulti</i> .....	<b>64</b>
<b>4. DISCUSSIONE</b> .....	<b>69</b>
<b>4.1 COMMENTO SUI RISULTATI</b> .....	<b>70</b>
4.1.1 <i>Commento sull'analisi senza lo studio di Zhou</i> .....	<b>70</b>
4.1.2 <i>Commento sull'analisi senza gli studi con hf-tRNS</i> .....	<b>71</b>
4.1.3 <i>Commento sull'analisi degli studi con un campione di soli adulti</i> .....	<b>73</b>
<b>4.2 LIMITI</b> .....	<b>74</b>
<b>4.3 PER IL FUTURO</b> .....	<b>76</b>
<b>4.4 PERCHÉ FARE UNA METANALISI</b> .....	<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>79</b>
<b>SITOGRAFIA</b> .....	<b>87</b>

## 1. INTRODUZIONE

La visione è una delle abilità di base che quasi ogni animale possiede, data la sua crucialità nella sopravvivenza nel mondo esterno. Con il termine percezione (dal latino percipere, per = per mezzo, capere = prendere, cioè, raccogliere) visiva si intende quel processo psichico che opera la sintesi dei dati sensoriali visivi. Quello che riusciamo a percepire del mondo reale è solo una parte dei dati contenuti in esso ed è una rappresentazione elaborata dal nostro cervello, basata sulle informazioni che arrivano ai e dai nostri occhi. Queste informazioni sono la luce riflessa dagli oggetti. I fotoni attivano le cellule presenti nella retina organizzate in vari strati. Le prime cellule ad attivarsi sono chiamate fotorecettori e danno il via al processo di fototrasduzione, ovvero un processo di trasformazione dei fotoni in impulso nervoso che, modulando il potenziale di membrana dei recettori stessi, porta alla manifestazione di un potenziale graduato. Questo si propaga dapprima nelle altre cellule della retina (orizzontali, bipolari e amacrine); fino ai neuroni presenti, cioè le cellule gangliari che tramite potenziali d'azione propagano l'informazione a strutture corticali. Nello specifico il segnale visivo viaggia tramite il nervo ottico al chiasma ottico, in cui avviene la decussazione delle informazioni provenienti dall'emicampo visivo sinistro e dall'emicampo visivo destro; il tratto ottico porta quest'informazione al nucleo genicolato laterale del talamo (NGL); attraverso la radiazione ottica, infine, l'informazione raggiunge la corteccia cerebrale. La maggior parte degli assoni del NGL sono collegati sinapticamente con un'area nel lobo occipitale che prende per questo il nome di area visiva primaria (V1), anche chiamata corteccia striata.

Nelle tre aree primarie nel lobo occipitale (V1, V2 e V3) i neuroni sono specializzati nella percezione di stimoli semplici, come linee, contorni o figure. Queste aree mantengono la retinotopia, ovvero quando neuroni vicini nella retina vengono stimolati, stimolano a loro volta neuroni vicini in NGL e corteccia. Spostandosi nei lobi parietali e temporali si trovano altre aree, chiamate visive associative, adibite a processi più complessi come, ad esempio, la percezione del movimento, dei colori o del riconoscimento di volti e oggetti. Entrambi gli occhi, pertanto, ricevono ognuno un'immagine diversa che viene processata separatamente, ma il cervello compie un'operazione di "fusione" delle due immagini retiniche che comporta la percezione di entrambe in un'unica immagine tridimensionale.

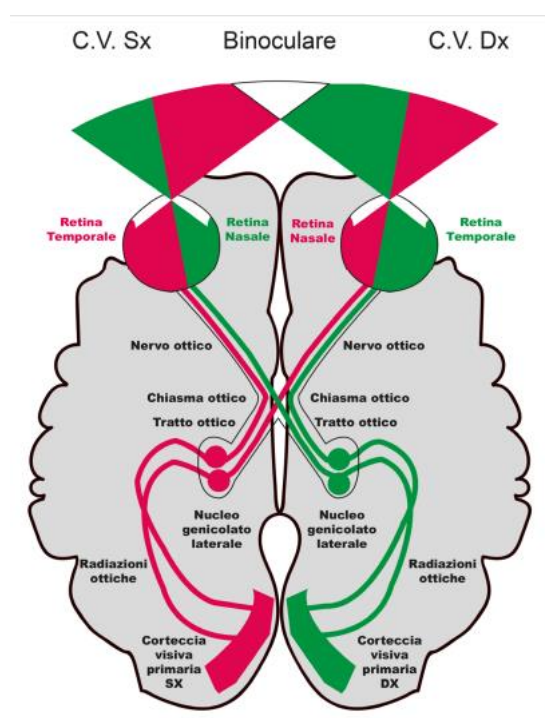


Figura 1.1: Percorso dell'informazione visiva. Le emiretine temporali e nasali sono di colori differenti in quanto l'informazione dell'emicampo visivo temporale cade nell'emiretina nasale, della quale gli assoni decussano nel chiasma ottico per arrivare nella corteccia controlaterale. (C.V. = campo visivo)

Se non avvenisse questo processo si verificherebbe un fenomeno chiamato diplopia (visione doppia), tale per cui percepiremmo entrambe le immagini retiniche separatamente. Per avere una corretta visione binoculare è necessario

che entrambi gli occhi siano allineati ed in grado di convergere, nonostante sembri che la fusione binoculare si manifesti prima, a circa 6 settimane di vita, rispetto alla completa convergenza degli occhi che avviene intorno alle 13 settimane di vita (Thorn, 1994). Tuttavia, esistono delle patologie che non permettono la fusione delle immagini e che portano a dei deficit visivi nonostante le condizioni di allineamento e convergenza vengano rispettate. Una di queste è l'ambliopia, che può essere causa, causata e concomitante ad altri disturbi della percezione visiva e che negli ultimi anni ha ricevuto molta attenzione.

In questo lavoro, ci baseremo sullo studio che degli addestramenti percettivi hanno avuto sul miglioramento di alcune abilità visive di base che possono essere migliorate in persone ambliopi. Prima di entrare nei dettagli dello studio, tuttavia, è necessario approfondire i quattro punti cardine che caratterizzano questa tesi, in modo tale avere ben chiari i protocolli utilizzati e le varie metodologie indagate.

## **1.1 Ambliopia**

Descrizione: L'ambliopia è una patologia, chiamata anche "occhio pigro", per cui un occhio, o più raramente entrambi, presentano una diminuzione della capacità visiva. Ciò porta il cervello ad ignorare una delle due immagini retiniche, permettendo l'elaborazione di una sola delle due immagini alla volta. Questo processo, chiamato di soppressione, avverrebbe proprio come una sorta di meccanismo di difesa, in quanto percepire due immagini diverse tra loro porterebbe a confusione o, come accennato prima, al fenomeno della diplopia. Per anni l'ambliopia è stata considerata come un disturbo in cui è assente la

visione binoculare (Levi et al., 1980), mentre più recentemente (Hess, 2014) è avanzata l'idea che meccanismi binoculari siano presenti ed intatti; tuttavia, l'occhio sano non ambliope (noto come "*fellow-eye*" nella letteratura anglosassone), sopprime l'informazione dell'occhio ambliope (noto come "*lazy-eye*" nella letteratura anglosassone). Nel caso di ambliopia binoculare, la soppressione avverrebbe da parte dell'occhio con capacità visiva superiore ai danni di quello con capacità visiva inferiore.

Eziologia: Le cause che portano all'ambliopia sono diverse e di diversa natura. Possono riguardare specificatamente l'occhio, come nei casi di cataratta; i muscoli dell'occhio, come nei casi di strabismo; oppure può essere causata da errori di rifrazione, come nei casi di anisometropia, un disturbo visivo spesso in comorbidità con l'ambliopia, caratterizzato da una differenza nell'errore refrattivo tra i due occhi di almeno una diottria (Hammond, 2013; Costakos, 2018). È anche possibile che ci siano più cause concomitanti, con ruoli di concausalità reciproca (Smith et al., 2017). La soppressione di una delle due immagini retiniche porta inevitabilmente a deficit visivi che possono passare in secondo piano nella vita di tutti i giorni, ma che diventano evidenti nelle prove oftalmometriche. Ad esempio, la stereopsi, la capacità di percepire la distanza, persone normovedenti si avvalgono di indici binoculari, mentre persone con ambliopia si avvalgono invece di indici monoculari. Questi deficit spesso non vengono notati al di fuori delle visite ottiche poiché, aiutati dall'esperienza, le persone ambliopi possono sopperire alla mancanza di tali abilità. Inoltre, l'ambliopia può essere sia congenita che acquisita. Le differenze principali per il trattamento tra queste due tipologie di ambliopia stanno nella plasticità e nelle condizioni degli occhi, che

negli adulti in un sistema visivo maturo sono più difficili da trattare rispetto che nei bambini con un sistema visivo ancora in via di sviluppo. Una condizione particolare che può portare ad essere ambliopi è l'albinismo, al quale sono associati disturbi visivi a causa della mancanza di melanina nella retina (Wildsoet, Oswald & Clark, 2000).

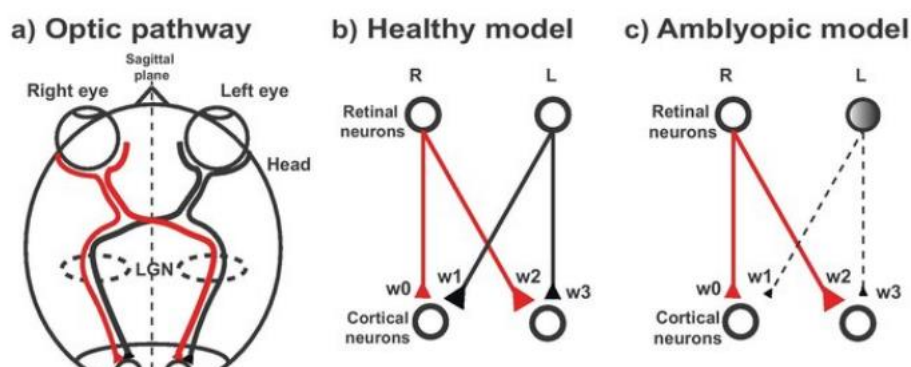


Figura 1.2: Confronto semplificato della soppressione dell'informazione proveniente dall'occhio ambliope. L'immagine mostra che nel modello di un sistema visivo sano (b) le sinapsi, designate con la  $w$ , sono forti e rappresentate con la linea intera; invece, nel modello del sistema visivo ambliope le linee sono tratteggiate e le sinapsi sono deboli.

Comorbidità: I principali disturbi a cui l'ambliopia si accompagna per spiegare quali possano essere i motivi che portano ad eventuali differenze nei risultati dei training o nelle abilità di base tra diverse tipologie di ambliopia.

- Lo strabismo è causato da un danno ai muscoli dell'occhio che lo porta ad avere una differente angolazione rispetto al punto d'osservazione. A seconda della direzione in cui l'occhio lesa è rivolto, si può parlare di esotropia od exotropia con deviazione inferiore o superiore, e ciò dipende da quali muscoli sono lesionati. Si parla di strabismo alternante quando la persona affetta è in grado di cambiare volontariamente l'occhio in grado di

mettere a fuoco ed elaborare l'immagine. L'ambliopia in questo caso è causata dal fatto che l'immagine retinica dell'occhio deviato sia completamente diversa da quella dell'occhio sano, e viene dunque soppressa. Specificatamente riferito allo strabismo, un intervento chirurgico sembra essere il miglior trattamento per prevenire l'insorgenza di altri disturbi visivi; tuttavia, non si è ancora arrivati ad un accordo sulla tempistica nella quale intervenire per ottenere il miglior risultato (Korah et al., 2014).

- L'anisometropia è un disturbo causato da un diverso potere refrattivo o asimmetria rifrattiva tra i due occhi, generalmente oltre una diottria di differenza (Levi, McKee & Movshon, 2011). Può presentarsi sia per ipermetropia che miopia e nei casi più severi, con oltre 3 diottrie di differenza, può perdurare in età scolare e sfociare in ambliopia ed esotropia. Nonostante l'anisometropia sia più frequente in persone con miopia, se associata a strabismo risulta più comune con ipermetropia (Gabbai & Zeppieri, 2023).
- L'ambliopia meridionale è una tipologia di ambliopia causata da un forte astigmatismo non trattato in tempo (BCSC, 2015). In uno studio tra quelli analizzati ci sono dei casi di ambliopia meridionale.
- L'albinismo è un disturbo caratterizzato da assenza o riduzione di produzione di melanina. Ciò porta a deficit visivi causati principalmente da un'anormale decussazione degli assoni delle cellule gangliari nel chiasma ottico (Bouzas et al., 1994; Creel, O'Donnell & Witkop, 1978). Esistono due tipologie di albinismo: oculocutaneo, che coinvolge anche i peli e la



pelle oltre agli occhi; l'albinismo oculare che coinvolge solo gli occhi (Kirkwood, 2009). L'albinismo associato all'ambliopia è relativamente raro, tuttavia questa può presentarsi associata a strabismo, nistagmo o come ambliopia meridionale (Summers, 1996; Wolf, Rubin & Kodsi, 2005).

In questo elaborato verranno trattati soltanto questi disturbi poiché gli studi analizzati contengono principalmente partecipanti con questi disturbi visivi. Nella figura 1.3 tuttavia è presente un breve riepilogo delle comorbidità dell'ambliopia.

Type	Description
Strabismic	Misalignment of eyes (strabismus) results in visual cortex suppression of the visual input of the deviating eye
Anisometropic	Difference of visual acuity (refractive error) between eyes leads to visual blurring of one eye and visual cortex suppression of the visual input of the blurred eye
Combined strabismic and anisometropic	Eye misalignment and refractive error leads to visual cortex suppression of the chronically blurred image
Ametropic	Bilateral, symmetric high refractive error resulting in blurred vision in both eyes and inadequate development of the visual cortex
Deprivation	Obstruction of the visual axis results in suppression of the visual cortex

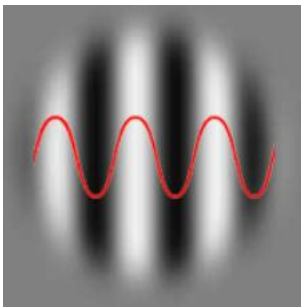
*Adapted with permission from Bradfield YS. Identification and treatment of amblyopia [published correction appears in Am Fam Physician. 2013;88(3):159]. Am Fam Physician. 2013; 87(5):349.*

Figura 1.3: Principali comorbidità dell'ambliopia.

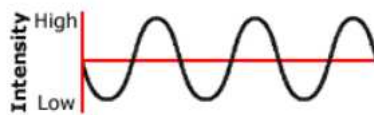
Trattamenti: Di fondamentale importanza per il trattamento dei disturbi visivi è intervenire durante il periodo critico o sensibile, ossia quel periodo in cui è massima la plasticità del sistema visivo, nello specifico nei primi anni di vita. Nei casi di ambliopia da cataratta, la prima operazione da compiere è la rimozione di quest'ultima dall'occhio affetto, in modo tale da permettere la normale esposizione alla luce. In generale, i trattamenti più comuni per l'ambliopia sono: il bendaggio, che consiste nel bendare l'occhio sano, o alternativamente entrambi gli occhi uno per volta; il trattamento farmacologico a base di gocce di atropina da somministrare nell'occhio sano; l'utilizzo di occhiali con lenti rifrattive specifiche ed adattate alla tipologia di problematica che accompagna l'ambliopia. Questi ultimi due, in particolare, sembrano avere effetti simili quanto meno nei bambini in età scolare ed in adolescenti, ed in parte sembrano mantenersi anche a distanza di diversi anni (Scheiman et al., 2005; 2008; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002; 2008). Tuttavia, negli ultimi anni sono state sviluppate diverse strategie di potenziamento per quanto riguarda le abilità visive, che siano esse acuità visiva, sensibilità al contrasto, o percezione della profondità (stereopsi). Tra le varie tecniche, è stato deciso di affrontare i trattamenti basati sull'apprendimento percettivo e sulle tecniche di stimolazione cerebrale (in particolare TMS e tRNS), entrambi in compiti in cui vengono utilizzate delle Gabor come stimoli.

## 1.2 Gabor patch

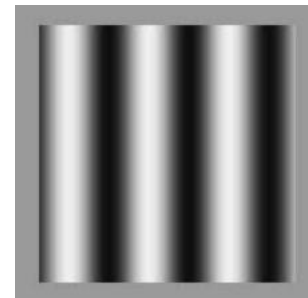
Una variazione di luminanza sinusoidale è un'immagine la cui intensità di luce si alterna tra i suoi valori più luminosi e più scuri secondo di una funzione sinusoidale. La finestra gaussiana è invece un metodo con cui una questa variazione sinusoidale può essere visualizzata senza che i bordi di questa si confondano con lo sfondo, rendendo difficile per un neurone distinguere lo sfondo con ciò che appartiene allo stimolo. Per tale motivo, seguendo una funzione gaussiana, la finestra fa in modo che la parte centrale dell'immagine sia ad intensità più alta mentre ai lati è più bassa.



*Figura 1.4a:* Gabor che alterna barre di luminanza diversa secondo una funzione sinusoidale



*Figura 1.4b:* Funzione sinusoidale con cui sono costruite le gabor.



*Figura 1.4c:* Come apparirebbe una gabor non convoluta in una finestra gaussiana. Le estremità hanno lo stesso contrasto del centro.

Una Gabor è una variazione sinusoidale di luminanza convoluta in una gaussiana. È uno degli stimoli più utilizzati nell'ambito della psicologia della percezione in quanto, oltre ad essere uno stimolo molto semplice da produrre, rappresenta molto bene il funzionamento neuronale della corteccia visiva primaria (Yeh et al., 2023). Contiene inoltre diversi parametri molto utili per le diverse misurazioni visive.

Le componenti delle Gabor sono frequenza spaziale, contrasto e fase.

- **Frequenza spaziale:** data una funzione sinusoidale di una Gabor, la frequenza spaziale è il numero di cicli della Gabor per unità di angolo visivo misurata in gradi (cpd – cycles per degree). Maggiore è la frequenza spaziale, maggiori sono il numero di strisce della Gabor e viceversa.
- **Contrasto:** il contrasto in una Gabor è definito come la differenza d'intensità tra la barra chiara e quella scura. Maggiore è il contrasto, più è facile distinguere le barre. La soglia di contrasto è la quantità minima di contrasto necessaria affinché l'immagine venga rilevata. La sensibilità al contrasto invece è il reciproco della soglia. Nell'uomo, la curva della sua funzione – fsc – ha la forma di una U rovesciata, in cui nell'asse delle ascisse ci sono le frequenze spaziali e nelle ordinate la sensibilità al contrasto.

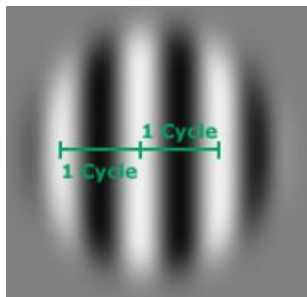


Figura 1.5a: Funzione delle frequenze spaziali su una gabor.

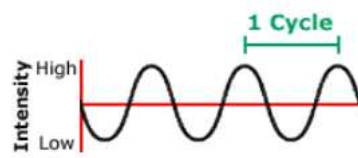


Figura 1.5b: Funzione delle frequenze spaziali di cui sono caratterizzate le gabor.

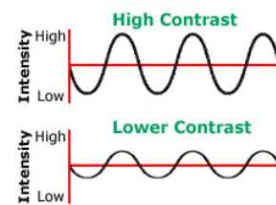


Figura 1.5c: Funzione del contrasto alto vs basso.

- **Fase:** indica lo spostamento dell'onda sinusoidale da sinistra a destra. In questo lavoro è stato preso in considerazione esperimenti con delle gabor fisse, statiche, quindi con un solo valore di fase. Si calcola in gradi e varia da -180 a +180.

- Distanza dalla Gabor centrale: questo non è un parametro di per sé delle Gabor, ma è molto utile conoscerlo in questo in quest'analisi rappresenta uno dei parametri principali. Nello specifico, si misura in lunghezza d'onda ( $\lambda$ ) la distanza tra le Gabor laterali e la Gabor centrale nel paradigma che viene utilizzato negli studi di quest'analisi.

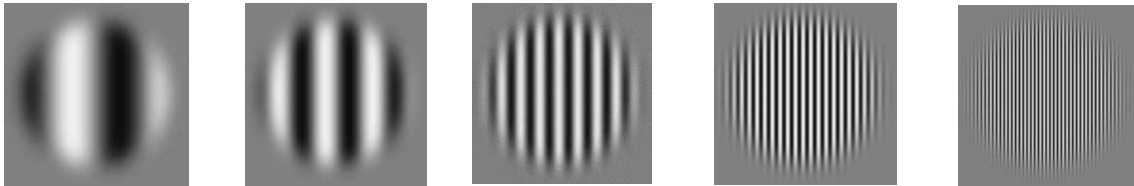


Figura 1.6: Sequenza di Gabor ad alto contrasto con frequenze spaziali rispettivamente: basse; medio-basse; medie; medio-alte; alte.

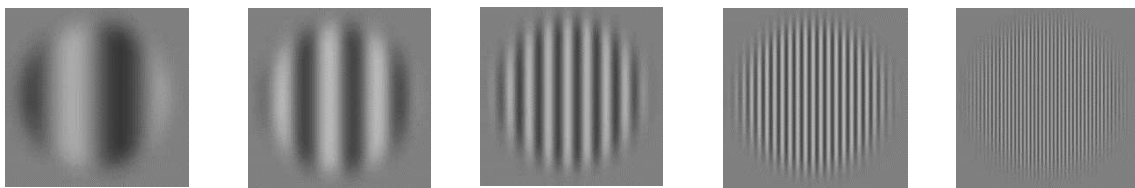


Figura 1.7: Sequenza di Gabor a medio contrasto con frequenze spaziali rispettivamente: basse; medio-basse; medie; medio-alte; alte.

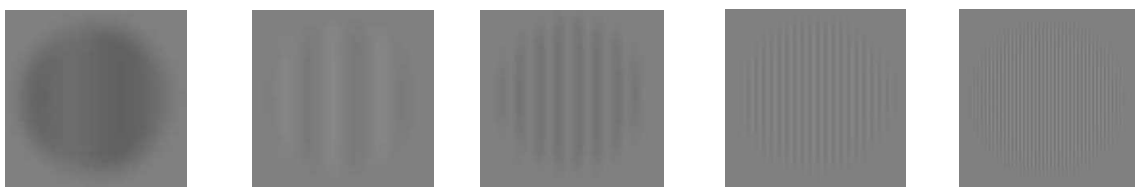


Figura 1.8: Sequenza di Gabor a basso contrasto con frequenze spaziali rispettivamente: basse; medio-basse; medie; medio-alte; alte.

I lavori analizzati in questo studio utilizzano questi stimoli. Modificando i parametri delle Gabor è possibile ottenere risultati diversi in funzione del disturbo di cui soffre il paziente.

### 1.3 Apprendimento percettivo

L'apprendimento percettivo è un processo di miglioramento che avviene tramite l'allenamento in un compito percettivo. Può verificarsi in qualunque modalità sensoriale, anche mista, ed il miglioramento può anche persistere per anni (Zhou et al. 2006). Nell'ambito della percezione visiva, è un processo che implica la visione continuativa di un certo stimolo al fine di migliorare le abilità visive e trasferire tale miglioramento altre abilità visive (Lu & Doshier, 2022; Sagi, 2011). Secondo alcuni autori non ci sono cellule monoculari nelle cortecce visive oltre quella primaria; quindi, si suppone che i meccanismi di apprendimento percettivo specifici per uno solo dei due occhi comportino dei cambiamenti strutturali in V1 o prima, e che il miglioramento anche dell'altro occhio sia dovuto ad un trasferimento di questo miglioramento (Lu et al. 2005). Meccanismi di apprendimento percettivo visivo sono conosciuti da diverso tempo e l'ambliopia è uno dei disturbi visivi su cui sono stati effettuati più studi in merito (Gibson, 1963; Levi & Li, 2009; Hensch, 2005; Astle, Webb & McGraw, 2011).

Le abilità su cui ci si focalizza in questo studio sono l'acuità visiva e la sensibilità al contrasto poiché sono le due abilità misurate in comune negli studi analizzati.

- Acuità visiva: è la misura dell'abilità nel discriminare due stimoli separati nello spazio ad alto contrasto in relazione allo sfondo (Kniestedt & Stamper, 2003). L'angolo minimo di risoluzione che permette di identificare due stimoli come diversi è chiamato soglia di risoluzione; l'acuità visiva è il reciproco della soglia di risoluzione. La risoluzione massima si ha nella fovea ed allontanandosi da essa l'acuità visiva

decrese rapidamente. L'unità di misura dell'acuità visiva è il logM.A.R. (una scala logaritmica del minimo angolo di risoluzione). Il metodo più comune utilizzato per misurare l'acuità visiva è la lettura delle lettere di Snellen: sono lettere dell'alfabeto distribuite in linee in progressione geometrica e di dimensioni diverse (Holladay, 2004). Un altro metodo simile è la lettura della tavola ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), simile alla tavola di Snellen. Infine, ci sono le lettere C di Landolt, che sono delle lettere "C" orientate in vari modi ed il cui compito generalmente è quello di rilevarne l'orientazione.

- Sensibilità al contrasto: è definita come la capacità del sistema visivo di contorni netti e chiari di oggetti piccoli o piccoli cambiamenti di luce in regioni separate da bordi non definiti (Stalin & Dalton, 2020). Le lettere di Snellen permettono di studiare la sensibilità agli angoli ma non alle variazioni di luce. Per questo motivo una persona con una grave perdita di sensibilità al contrasto potrebbe comunque risultare molto brava nel test di Snellen. È il reciproco della soglia di contrasto, in quanto minore differenza di luce è necessaria per distinguere due stimoli, maggiore sarà la sensibilità a tale differenza. (Kaur & Gurnani, 2023). La sensibilità al contrasto è inoltre strettamente dipendente dalla grandezza dello stimolo.

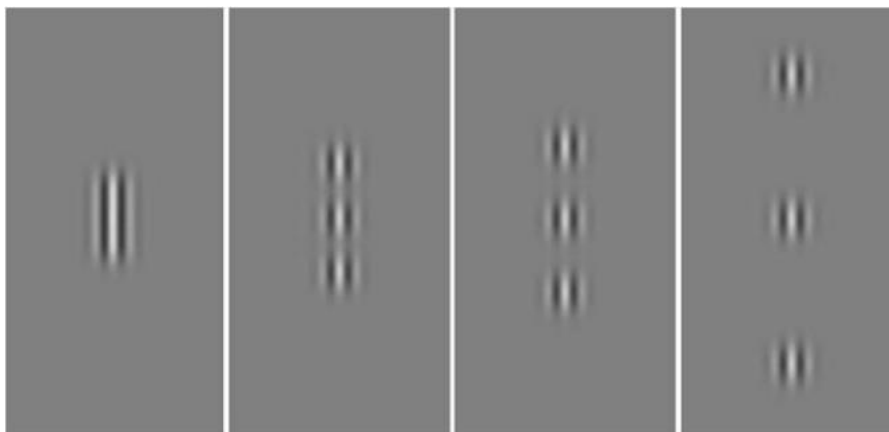
In alcuni disturbi visivi, tra cui l'ambliopia, quando l'acuità visiva al test di Snellen diminuisce, diminuisce anche la sensibilità al contrasto ad alte frequenze, nonostante ciò sia atipico (Volkers et al., 1987).

## 1.4 Interazione laterale

L'interazione laterale può essere definita come il processo per cui neuroni vicini comunicano tra loro con connessioni eccitatorie ed inibitorie per ottenere effetti di facilitazione o inibizione nella percezione di stimoli visivi. Gli effetti di interazione possono essere ottenuti in vari modi. Negli studi analizzati in questo studio viene utilizzato principalmente il paradigma del mascheramento laterale utilizzando delle triplette di Gabor. Presentando uno stimolo target da fissare, vengono stimolati i neuroni in fovea ed inibiti i neuroni in periferia. Presentando due Gabor laterali si fa in modo che anche i neuroni in periferia vengano attivati. In questo modo, le attivazioni dei neuroni in periferia normalmente inibiti dall'attivazione dei neuroni in fovea, creano un'interazione che a seconda della tipologia di stimolo utilizzato e da vari altri parametri (quali per esempio il contrasto; la distanza dagli stimoli fiancheggiati; l'orientamento; etc), può facilitare o peggiorare la percezione dello stimolo target. Nell'ambliopia sono stati trovati effetti anomali d'interazione laterale (Polat, Sagi & Norcia, 1997). Questi effetti anomali, tuttavia, non sono uguali per tutte le tipologie di ambliopia; infatti, in alcuni casi sono stati osservati degli effetti di facilitazione di vettori di gabor in persone con ambliopia con anisometropia, mentre lo stesso effetto non è stato osservato in persone con ambliopia con strabismo (Elleberg, Hess & Arsenault, 2002). Un fenomeno dovuto alle interazioni laterali è il cosiddetto "crowding" o affollamento, sul quale sono state trovate alcune differenze riguardo l'effetto di facilitazione tra l'occhio ambliope e quello sano in persone con ambliopia unilaterale sia con strabismo che con anisometropia, nella sensibilità al contrasto ad alte frequenze ma non a basse frequenze (Harwerth & Levi, 1977; Levi,



Hariharan & Klein, 2002; Polat et al., 2004). In altri studi che hanno indagato gli effetti delle interazioni spaziali su diversi tipi di ambliopia, hanno trovato maggiori deficit in persone ambliopi con strabismo rispetto a persone ambliopi con anisometropia all'aumentare della frequenza spaziale degli stimoli (Polat et al., 2005). In particolare, in quest'ultimo esperimento è stato utilizzato lo stesso paradigma delle triplette di Gabor indagato in questo studio con l'apprendimento percettivo.



*Figura 1.9:* Tripletta di Gabor a diverse distanze tra la gabor target centrale e le gabor laterali.

## **1.5 Tecniche di stimolazione cerebrale**

La tRNS (stimolazione transcranica a rumore casuale) è una tecnica di neuromodulazione che, tramite degli elettrodi apposti sullo scalpo, manda un misto di segnali elettrici con diverse ampiezze e frequenze spaziali che prende il nome di “rumore”. Questo rumore andrà a modulare una certa quantità di neuroni presenti nell’area in cui gli elettrodi vengono posti. Ad alte frequenze, solitamente

tra i 100 ed i 640Hz, e con un amperaggio di circa 1mA, tale modulazione aumenta l'eccitabilità e l'efficacia dell'apprendimento percettivo anche rispetto ad altre tecniche di stimolazione quali ad esempio la tDCS sia catodica che anodica, in compiti di percezione visiva. (Paulus, 2011; Fertonani, Pirulli & Miniussi, 2011). Nella corteccia motoria, con una stimolazione di circa 10 minuti si possono osservare effetti di eccitabilità aumentata, calcolata con i MEP (potenziali elettrici motori), per almeno 60 minuti (Terney et al., 2008). Negli ultimi anni, poiché i protocolli di apprendimento percettivo richiedono spesso molto tempo sia per mostrare che per mantenere i risultati ottenuti, sono aumentati gli utilizzi delle tecniche di neurostimolazione per sostituire o per accompagnare tali protocolli. Nell'ambito della percezione visiva, l'utilizzo della tRNS ha aumentato l'efficacia dell'apprendimento percettivo riducendo il numero di sessioni necessarie per ottenere un determinato miglioramento (Camilleri et al., 2014). In valore assoluto, comunque, la stimolazione da sola è meno efficace nel potenziare sia l'acuità visiva che la sensibilità al contrasto rispetto a quando è utilizzata insieme a tecniche di apprendimento percettivo, anch'esso meno efficace se utilizzato da solo, in persone con miopia lieve (Camilleri, Pavan & Campana, 2016).

## 2. METODO

Come precedentemente accennato, gli stimoli principali degli studi analizzati sono delle gabor con cui sono stati effettuati degli addestramenti percettivi. Le caratteristiche ed i parametri delle gabor nei vari studi sono molto simili tra loro. L'analisi è basata su paradigmi di apprendimento percettivo con triplette di gabor collineari in cui la gabor centrale rappresenta lo stimolo target mentre le gabor laterali fungono da facilitatori o soppressori dipendentemente dal contrasto e dalla distanza delle gabor laterali rispetto a quella centrale (Adini & Sagi, 2001). Con una distanza inferiore a  $2\lambda$  e superiore a  $10\lambda$  si ottiene generalmente un aumento nella soglia di detezione del contrasto, mentre a distanze intermedie delle gabor laterali si ha una diminuzione di tale soglia (Polat & Sagi, 1993). È utile ricordare in questo caso che la sensibilità al contrasto è il reciproco della soglia di contrasto. Gli stessi effetti di queste gabor laterali osservati su persone normovedenti sono anche presenti in persone con ambliopia; nello specifico sono stati notati degli effetti di facilitazione quando le gabor laterali sono vicine alla gabor centrale ( $<2\lambda$ ) ed a bassa frequenza spaziale ( $<12$  cpd), mentre si ottiene l'effetto opposto, quindi di soppressione, con alte frequenze spaziali (Polat et al., 2005). Inoltre, vengono utilizzate gabor laterali collineari verticali poiché queste sembrano ottenere un effetto maggiore rispetto a delle gabor orizzontali o diagonali, sia per orientamento che per direzione delle gabor laterali (Polat & Sagi, 1994). L'idea di indagare il miglioramento dell'acuità visiva e della sensibilità al contrasto in persone con ambliopia viene proprio da quest'aumento degli studi e dell'attenzione posta negli ultimi anni riguardo questi disturbi e la fattibilità nel ricreare stimoli di questo tipo potendo facilmente modificarne i parametri.

Sicuramente paradigmi di apprendimento percettivo su una popolazione clinica non sono facili da applicare, e come vedremo buona parte degli studi presi in esame hanno un campione piccolo oppure sono studi pilota. Combinare pertanto a tali trattamenti anche tecniche di stimolazione neurale può risultare utile a comprendere i meccanismi di apprendimento sottostanti.

## **2.1 Criteri**

Prima di approfondire la ricerca svolta, è bene spiegare quali siano stati i criteri di inclusione ed esclusione adottati. In un tentativo di metanalisi come questa, specificarli è d'obbligo per chiarire il motivo per cui sono stati scelti questi articoli e ne siano stati scartati altri.

### *2.1.1 Criteri d'inclusione*

I criteri d'inclusione servono a comprendere come la ricerca è iniziata. Innanzitutto, l'idea di studiare una popolazione clinica impone che tutti gli articoli siano esperimenti che abbiano questa stessa popolazione clinica come riferimento. Inoltre, volendo studiare gli effetti di un paradigma di apprendimento percettivo su questa popolazione, altro requisito fondamentale è che questo paradigma sia presente e che includa stimoli simili con parametri e caratteristiche tali che la popolazione clinica non risenta di queste differenze. Nel caso specifico, la popolazione clinica di riferimento è qualunque persona con ambliopia, di qualunque genere; età; eziologia della patologia; trattamenti subiti in passato; possessore di strumenti di correzione ottica; di qualunque altra condizione clinica in comorbilità, come strabismo; anisometropia; miopia; ambliopia da albinismo; astigmatismo; ed eventuali altre, che portano ad una riduzione dell'acuità visiva

e della sensibilità al contrasto, sia monoculare che binoculare. L'ambliopia dev'essere stata diagnosticata con delle misure oftalmologiche riconosciute dalla comunità scientifica. L'apprendimento percettivo deve basarsi sulla visione di stimoli sinusoidali di cui uno centrale e due laterali fiancheggianti. Gli unici parametri fondamentali inizialmente erano frequenza spaziale e distanza dalla gabor centrale. A causa dei pochi studi trovati con la combinazione di queste caratteristiche è stato allargato il criterio d'inclusione anche a singole gabor ed in generale a stimoli sinusoidali che possedessero gli stessi parametri. Tuttavia, trattandosi di stimoli singoli, è stato escluso come criterio fondamentale la distanza da una gabor centrale target, lasciando come unico parametro fondamentale la frequenza spaziale. Infine, data la vasta letteratura in merito, è stato deciso di aggiungere un ulteriore criterio d'inclusione, ovvero l'utilizzo di neurostimolazioni non invasive (NiBS). Questi criteri sono stati applicati in ordine gerarchico, dando la priorità agli esperimenti di apprendimento percettivo su partecipanti ambliopi con triplette di gabor, allargando a singoli stimoli sinusoidali ed eventuali tecniche di neurostimolazione.

### *2.1.2 Criteri di esclusione*

I criteri di esclusione sono formalmente una complementarità dei criteri di inclusione che rendono più facile individuare dei motivi per escludere un articolo dalla ricerca. Innanzitutto, sono state escluse le review e le metanalisi, in quanto non funzionali nel produrre i dati richiesti. Sono stati esclusi tutti gli studi in cui non vi fossero partecipanti con ambliopia e tutti gli studi in cui non vi fosse apprendimento percettivo: nello specifico sono stati esclusi tutti gli studi in cui i partecipanti avessero svolto meno di otto sessioni. Questo perché un non

miglioramento delle abilità visive indagate con un lasso di tempo inferiore potrebbe essere risultato non dell'inefficacia del training ma semplicemente di una durata troppo breve del training. Sono stati esclusi anche tutti gli studi il cui paradigma di apprendimento percettivo non riguardasse stimoli sinusoidali o che avessero parametri diversi dai gradi per ciclo (cpd). Sono inoltre stati esclusi tutti quegli studi di cui, per vari motivi, ci è stato impossibile ottenere i dati rilevanti. Sono stati esclusi gli studi con tecniche di neurostimolazione invasiva. Non sono stati applicati criteri di esclusione per quanto riguarda la scarsa numerosità del campione, di metodologie per la diagnosi di ambliopia, di calcolo dell'acuità visiva e della sensibilità al contrasto.

## **2.2 La ricerca**

Come il diagramma di flusso in figura 2.1 mostra, questo studio ha seguito una tabella di marcia ben precisa che ci ha portato a scegliere i nostri articoli. Prima di iniziare a parlare di questo percorso di ricerca, sarebbe bene parlare delle piattaforme che sono state utilizzate per trovare gli articoli e delle principali metodologie con le quali sono stati ricercati. Le ricerche sono avvenute principalmente su Google Scholar e Pubmed, sulle quali è presente la stragrande maggioranza di ricerche legate all'ambito dell'ambliopia, dell'apprendimento percettivo, delle tecniche di neurostimolazione e delle gabor. Partendo da questo presupposto, le ricerche iniziali sull'ambliopia e l'apprendimento percettivo ("amblyopia" AND "perceptual learning") hanno portato a 3.340 risultati su Google Scholar e 126 su Pubmed. Quindi in linea generale sembra che paradigmi di apprendimento percettivo su persone ambliopi fosse abbastanza ricorrente. Per essere sicuri che non fossero esclusi articoli importanti che utilizzassero una

diversa nomenclatura, è stata anche cercata la parola trattamento (“treatment”) al posto di apprendimento percettivo, cosa che successivamente è servita a trovare alcuni articoli d’interesse. Con questa modifica, la ricerca ha prodotto 65.800 risultati su Google Scholar e 3.461 su Pubmed. Appurato che la letteratura comprende una vasta gamma di articoli in materia, serviva soltanto sfoltire il numero di articoli scrivendo anche la tipologia di paradigma e stimoli che sarebbero serviti per l’apprendimento percettivo. Pertanto, è stata aggiunta la parola “Gabor”, che ha prodotto tra gli 800 ed i 1100 risultati su google scholar e 10 ed 11 risultati su Pubmed, rispettivamente se accompagnati da “apprendimento percettivo” o “trattamento”. Già da questi risultati sono stati trovati sei degli articoli che sono poi stati utilizzati nel presente studio. Vista la pochezza degli studi che rispecchiavano i criteri d’inclusione di quest’analisi, è stato deciso di aggiungere degli studi che oltre al training percettivo con la tripletta di Gabor, utilizzassero degli stimoli simili come le griglie sinusoidali, cercando appunto “Grating” al posto di “Gabor”. Questa ricerca ha prodotto tra i 1.150 ed i 4.300 risultati su Google Scholar e tra i 5 ed i 57 risultati su Pubmed rispettivamente quando accompagnati da apprendimento percettivo o trattamento. Da questi studi, solo uno è risultato compatibile con i nostri criteri d’inclusione. Infine, per completare le ricerche, sono state aggiunte le tecniche di neurostimolazione. Dalla letteratura, è noto che le tecniche più efficaci nel migliorare i processi di apprendimento percettivo visivo sono la tDCS (Ding et al., 2016) e la tRNS ad alta frequenza o hf-tRNS (Terney et al., 2008; Camilleri, Pavan & Campana, 2016). Aggiungendo queste tecniche alla barra di ricerca sono stati infine trovati gli ultimi due articoli che sono entrati a far parte della lista.

Tutto il percorso di ricerca ha seguito le linee guida PRISMA (Page et al., 2021a,b), tuttavia trattandosi questa di una tesi, questo percorso ha inevitabilmente subito delle modifiche. Il diagramma di flusso (figura 2.1) è stato adattato al percorso di ricerca bibliografica adottato in questo lavoro, mentre alcuni passaggi della checklist PRISMA sono stati invertiti di ordine. Queste modifiche, tuttavia, non dovrebbero inficiare sulla correttezza della procedura di ricerca adottata, ma servirebbero semplicemente per rendere più scorrevole e facile da leggere questo elaborato. Inoltre, non sono state seguite direttamente le linee guida per una metanalisi di rete (NMA) in quanto quest'analisi si pone l'obiettivo di analizzare l'efficacia di un solo trattamento su una stessa popolazione clinica, non quello di confrontare più trattamenti tra loro o con gruppi di controllo.



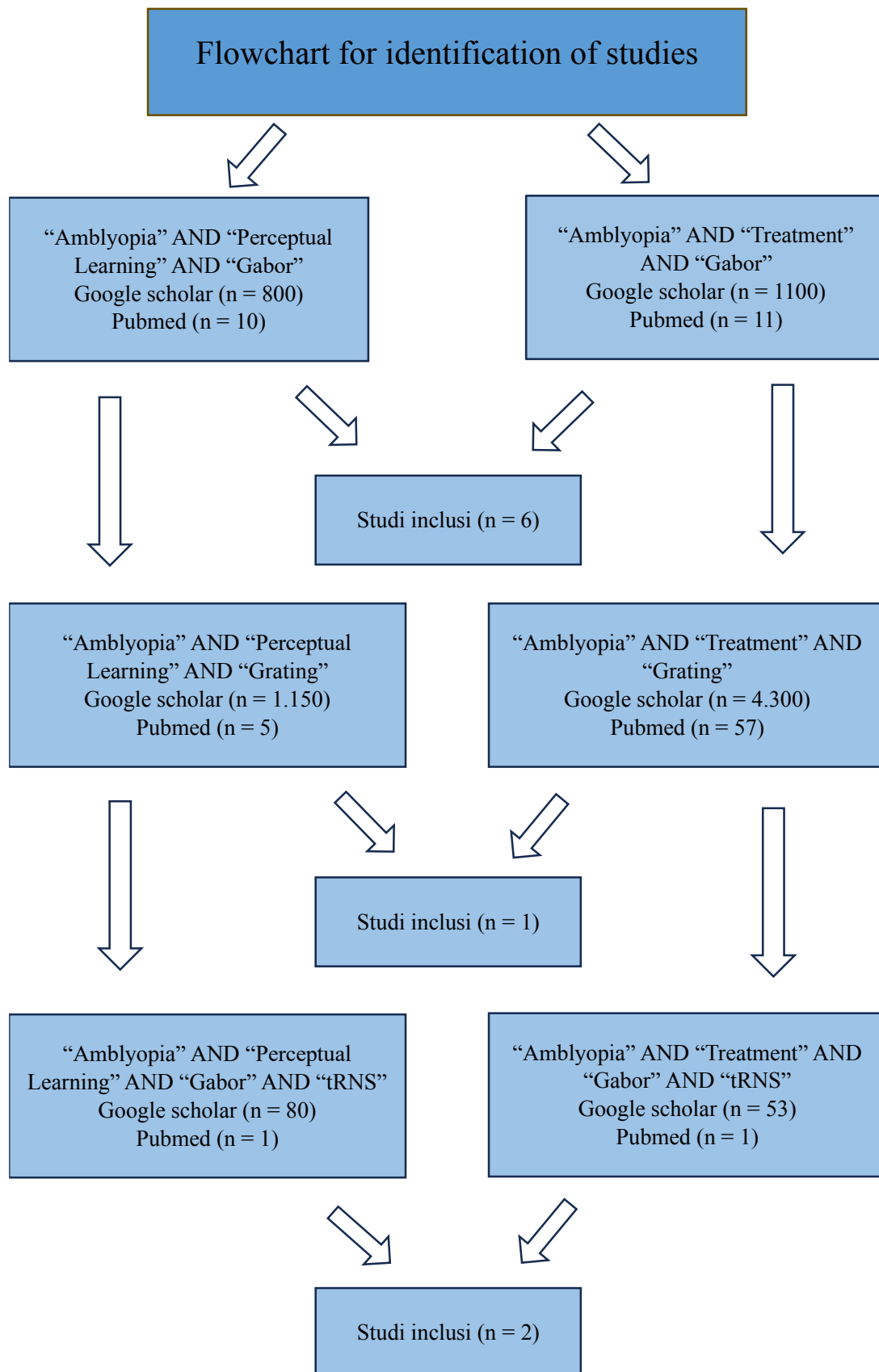


Figura2.1: Diagramma di flusso relativo alla ricerca degli studi analizzati.

## 2.3 Studi selezionati

In questo paragrafo verranno illustrati gli studi che selezionati per la metanalisi e verranno descritti brevemente. Gli articoli verranno riportati in ordine alfabetico per autore. Verranno spiegati gli stimoli utilizzati sia per la valutazione che per l'addestramento dei partecipanti. I risultati verranno invece trattati nel capitolo successivo. Per i dati sugli studi, Vedi tabelle 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4.

### 1. Studio di Astle, Webb & McGraw, 2011

A questo studio hanno partecipato 26 persone ambliopi che hanno composto il gruppo sperimentale e 35 persone normovedenti che hanno composto il gruppo di controllo. Dei 26 partecipanti ambliopi, uno solo di loro presentava ambliopia binoculare. Inoltre, 14 di loro presentavano ambliopia da anisometropia, 3 da strabismo, 8 sia strabismo che anisometropia, 1 ipermetropia bilaterale. L'età media per il gruppo sperimentale era di  $39 \pm 12$  anni, mentre per il gruppo di controllo era di  $24 \pm 5$  anni.

### Stimoli

- Lettere C di Landolt: lettere col carattere "sans serif" di dimensioni  $5 \times 5$ . La larghezza della fessura era uguale alla larghezza del tratto ed era un quinto della larghezza e dell'altezza della lettera. Cinque lettere Landolt C sono state disposte in una fila, ciascuna con una direzione casuale tra le quattro direzioni cardinali, spaziate di metà larghezza di lettera l'una dall'altra
- Gabor: orientate orizzontalmente su sfondo uniforme delimitato da una funzione gaussiana bidimensionale.

## Compiti

- Acuità delle lettere: Spostandosi da sinistra a destra lungo una fila di cinque lettere Landolt C, i soggetti indicavano premendo un tasto l'orientamento della fessura. La lettera target era indicata da un marcatore sopra di essa. Alla fine di ogni riga, le dimensioni di tutte le lettere venivano ridotte di dimensioni, e l'acuità delle lettere veniva valutata in unità logMAR. Ogni lettera valeva 0,02 logMAR.
- Contrasto delle lettere: I soggetti guardavano lo schermo a 1,5m. La configurazione dello stimolo e il giudizio erano gli stessi utilizzati per il compito di acuità delle lettere. La dimensione delle lettere era fissata a 1,30 logMAR. Le prestazioni nel compito venivano valutate in unità  $\log 1/\text{contrasto}$ , in modo che un punteggio positivo più alto corrispondesse a un livello di contrasto più basso e a migliori prestazioni. Ogni lettera valeva 0,02  $\log 1/\text{contrasto}$ .
- Acuità delle Gabor: orientate orizzontalmente, sono state utilizzate per misurare l'acuità visiva. In un compito temporale a scelta forzata tra due alternative, i soggetti indicavano quale dei due intervalli contenesse la Gabor. In ogni prova, uno dei due intervalli, scelto casualmente, conteneva la Gabor mentre l'altro intervallo conteneva solo lo sfondo di uguale luminanza. Un breve segnale acustico indicava l'inizio di un intervallo, ciascuno dei quali durava 200ms ed era separato da un blank di 500ms con il solo punto di fissazione. Il feedback uditivo veniva fornito ad ogni risposta errata.

- Contrasto delle Gabor: I tempi e la procedura in generale erano gli stessi utilizzati per l'acuità delle griglie. Sono state utilizzate sette diverse frequenze spaziali (0.5, 1, 2, 4, 8, 16 e 32 cdp).

Sono state misurate le prestazioni dei partecipanti su tutti e quattro i compiti prima e dopo l'addestramento. Durante l'addestramento, i partecipanti con ambliopia sono stati assegnati in modo casuale a svolgere uno dei compiti per 10 sessioni al giorno. Cinque partecipanti normovedenti hanno svolto ciascun compito. Tutte le prove e l'allenamento sono stati eseguiti con l'occhio ambliope per i partecipanti ambliopi e con l'occhio non dominante per i partecipanti normovedenti. (Astle, Webb & McGraw, 2011)

## *2. Studio di Barollo et al. 2017*

Questo studio ha coinvolto 10 partecipanti ambliopi ( $20 \pm 17$  anni) e 10 partecipanti normovedenti appaiati per età. Dei dieci partecipanti ambliopi, nove presentavano ambliopia monocolare e solo uno binoculare. Due di questi presentavano ambliopia da anisometropia; cinque presentavano ambliopia da strabismo ed uno sia con anisometropia che con strabismo; dei due rimanenti, ad uno non è stata classificata la tipologia di ambliopia mentre l'altro presentava ametropia bilaterale. Gli stimoli utilizzati per l'addestramento erano delle gabor caratterizzate da frequenze spaziali, lunghezze d'onda e fase. L'addestramento si è svolto su quattro orientazioni diverse di Gabor: verticali; orizzontali; diagonali a  $135^\circ$ ; diagonali a  $45^\circ$ . Le Gabor laterali distavano  $2\lambda$ ,  $3\lambda$ ,  $4\lambda$  e  $8\lambda$ .

La misurazione dell'acuità visiva è avvenuta con il software FrACT (Freiburg Visual Acuity and Contrast Test), che si basa sulla misurazione della dimensione

soglia del carattere di dieci lettere Sloan (Bach, 1996). Veniva fornito un feedback acustico sia in caso di risposta corretta che sbagliata. La misurazione della sensibilità al contrasto è avvenuta sempre col software FrACT, ma con delle Gabor con le quattro orientazioni da riconoscere in un compito di scelta forzata tra quattro risposte. Un feedback acustico veniva fornito ad ogni risposta errata. Il compito dell'addestramento era a scelta forzata tra due intervalli. Venivano infatti mostrati due intervalli, in uno dei quali si trovava la gabor centrale target insieme alle gabor laterali collineari, mentre nell'altro solo le gabor laterali. Il contrasto della gabor centrale variava secondo la scala di Levitt 1-up/3-down (Levitt, 1971). La frequenza spaziale delle Gabor nell'addestramento variava tra i 3cpd ed i 12cpd. La durata dello stimolo variava tra i 133ms ed i 500ms in base alla prestazione dei partecipanti, mentre l'orientazione seguiva un ordine preciso: orizzontale, diagonale 45°, verticale, diagonale 135°. Sono state completate tra le 21 e le 92 sessioni di addestramento. Le misurazioni sono state effettuate monocularmente bendando l'occhio sano (Barollo et al. 2017).

### *3. Studio di Battaglini et al. 2021*

Allo studio hanno partecipato sei pazienti affetti da ambliopia e albinismo (ABA), di cui 4 uomini e 2 donne, con un'età compresa tra 11 e 64 anni e una media di  $27 \pm 19$  anni. Un gruppo di sole donne, con un'età compresa tra 22 e 66 anni e una media di  $32 \pm 17$  anni, ha preso parte all'esperimento come gruppo di controllo. Gli stimoli utilizzati per l'addestramento erano Gabor con frequenza spaziale che variava tra 1cpd e 15cpd e la distanza delle Gabor laterali era di  $2\lambda$ ,  $3\lambda$ ,  $4\lambda$  e  $8\lambda$ . Le orientazioni erano quattro: orizzontale, verticale, diagonale a 45° e 135°. L'acuità visiva è stata misurata sia da lontano che da vicino, nel primo

caso sia monocolarmente che binocularmente, mentre nel secondo caso, così come per la sensibilità al contrasto, solo binocularmente. L'acuità visiva da lontano è stata misurata in un compito di detezione con il FrACT con dieci lettere di Sloan. Per quanto riguarda l'acuità visiva da vicino, il compito era di detezione di una lettera di Sloan fiancheggiata da altre due lettere Sloan scelte casualmente. Per le prove di valutazione dell'acuità visiva, sia da lontano che da vicino, cambiava la dimensione del carattere ed il limite per la risposta era di 30 secondi. Per la sensibilità al contrasto il compito era, sempre utilizzando il software FrACT, di detezione dell'orientazione di una gabor tra le quattro possibili. Le frequenze spaziali testate erano 1cpd, 3cpd, 5cpd e 7cpd. Nella misurazione della sensibilità al contrasto ciò che variava era il contrasto degli stimoli. Il tempo limite per la risposta era di 25 secondi. Durante l'addestramento è stato svolto un compito di detezione di una Gabor centrale target tra due Gabor laterali collineari, a scelta forzata tra due intervalli. La gabor centrale compariva solo in uno dei due intervalli, mentre le gabor laterali erano presenti in entrambi. Il contrasto della Gabor centrale variava secondo una scala di Levitt 1-up/3-down. Era presente un feedback acustico sia per le risposte corrette che per quelle errate. La durata dello stimolo durava tra i 133ms ed i 500ms in base alla prestazione del partecipante. I partecipanti ABA hanno completato tra le 18 e le 64 sessioni di addestramento. Le frequenze spaziali delle Gabor sono state impostate tra 1cpd ed i 10cpd.

#### *4. Studio di Campana et al. 2014*

A questo studio hanno partecipato sette persone con ambliopia monoculare da anisometropia con età compresa tra 26 e 52 anni (media di  $39 \pm 12$  anni) e nessun

gruppo di controllo è stato utilizzato. L'addestramento si è svolto per otto sessioni (2 settimane) con hf-tRNS in un compito di detezione di contrasto con mascheramento laterale. Tutte le misure e l'addestramento stesso sono stati compiuti monocularmente sull'occhio ambliope. Le valutazioni di acuità visiva e sensibilità al contrasto sono state valutate con le lettere C di Landolt del FrACT e con il CRS Psycho 2.36 (Cambridge Research Systems Ltd, Rochester, Regno Unito). L'acuità visiva è stata misurata con un compito di detezione dell'orientamento tra gli otto possibili delle lettere C di Landolt. La sensibilità al contrasto è stata misurata chiedendo al partecipante di regolare il contrasto di una griglia sinusoidale verticale che copriva l'intero schermo, con quattro serie ascendenti (dal più basso al più alto contrasto della griglia) e quattro serie discendenti (dal più alto al più basso contrasto della griglia). La frequenza spaziale della griglia variava da 0.8cpd e 14.5cpd. L'addestramento prevedeva un compito a scelta forzata tra due intervalli, in cui bisognava individuare una Gabor centrale presente in uno solo dei due intervalli, fiancheggiata da due Gabor laterali collineari presenti invece in entrambi gli intervalli. La distanza della Gabor centrale da quelle laterali variava ad ogni blocco tra  $1.5\lambda$ ,  $3\lambda$ ,  $4\lambda$  e  $8\lambda$ . Il contrasto della Gabor centrale variava secondo la prestazione del partecipante secondo la scala di Levitt 1-up/3-down. Le Gabor con cui si è svolto l'addestramento variavano tra i 3cpd ed i 15cpd. La durata degli stimoli variava tra gli 80ms ed i 320ms.

La hf-tRNS è stata somministrata a 1.5mA durante i primi cinque blocchi di ciascuna sessione. La frequenza variava tra i 100Hz ed i 600Hz, nella banda delle alte frequenze. Ogni stimolazione è stata applicata per cinque minuti

durante ciascuno dei primi cinque blocchi di apprendimento, per una durata totale di circa 25 minuti di stimolazione. L'elettrodo attivo di  $16\text{cm}^2$  è stato posizionato nella corteccia occipitale a circa 3cm sopra l'inion, mentre l'elettrodo di riferimento di  $60\text{cm}^2$  è stato posizionato sulla fronte.

#### *5. Studio di Moret et al. 2018*

In questo studio sono stati coinvolti 20 partecipanti ambliopi divisi in due gruppi, uno sperimentale ( $43\pm 12$  anni) ed un gruppo di controllo ( $46\pm 10$ ). La differenza tra i due gruppi stava nell'utilizzo di hf-tRNS online nel gruppo sperimentale mentre nessuna tecnica di stimolazione nel gruppo di controllo, definito anche "Sham", in quanto a questi partecipanti è stato fatto credere di star subendo la stimolazione, creando quindi un effetto placebo. Questo esperimento è il diretto seguito dell'esperimento pilota di Campana et al., 2014, per cui il paradigma di addestramento e gli stimoli utilizzati ed in generale tutta la procedura sono gli stessi. Le uniche differenze con lo studio sopra citato erano le frequenze spaziali allenate, che in questo caso variano tra i 3cpd ed i 12cpd; e la presenza del gruppo Sham, per il quale la corrente veniva aumentata linearmente per i primi 30 secondi fino a 1.5mA e poi diminuita fino a 0mA nei successivi 30 secondi.

#### *6. Studio di Polat et al. 2004*

A questo studio hanno partecipato 77 partecipanti con ambliopia, divisi in due gruppi a loro volta composti da due sottogruppi. Un gruppo di controllo con partecipanti normovedenti era invece formato da 16 individui ( $33\pm 15$  anni). Il primo gruppo sperimentale era composto da 63 ambliopi monoculari, suddiviso in due sottogruppi da 44 ( $35\pm 13$  anni) e 19 ( $39\pm 10$  anni) partecipanti. Di questi



due sottogruppi, il primo comprendeva 23 partecipanti con anisometropia e 21 partecipanti con strabismo; il secondo invece 8 partecipanti con anisometropia e 11 partecipanti con strabismo. Il gruppo di ambliopi di controllo invece era suddiviso in due gruppi da 10 ( $38 \pm 9$  anni) e 4 ( $41 \pm 11$  anni) partecipanti. Il primo dei due sottogruppi comprendeva 7 partecipanti con anisometropia e 3 con strabismo; il secondo sottogruppo comprendeva 3 partecipanti con anisometropia ed 1 partecipanti con strabismo. Per la valutazione dell'acuità visiva sono state utilizzate delle tabelle ETDRS con scale in logMAR. Per la misurazione finale, post-trattamento, sono stati impiegati dei medici che non conoscevano il gruppo di appartenenza dei partecipanti, rendendo quindi l'esperimento un cieco-randomizzato. Ogni partecipante allo studio ha effettuato da due a quattro sessioni di trattamento settimanali, ciascuna della durata di circa 30 minuti, per un totale di  $45 \pm 15$  sessioni.

Il primo gruppo sperimentale è stato suddiviso in due sottogruppi che differiscono per i parametri delle triplette di Gabor a cui sono stati sottoposti durante l'addestramento: il primo sottogruppo si è allenato su un range di frequenze da 3cpd a 12cpd; il secondo sottogruppo su range di frequenze da 1.5cpd a 6cpd. Il secondo gruppo è stato diviso anch'esso in altri due sottogruppi, il primo dei quali si è allenato su una frequenza spaziale fissa che era di 0.5cpd; mentre il secondo sottogruppo si è allenato sulle stesse frequenze spaziali del secondo sottogruppo del primo gruppo sperimentale, ovvero con frequenze spaziali tra i 1.5cpd ed i 6cpd. Sia l'addestramento che le valutazioni pre- e post-addestramento sono avvenute monocolarmente bendando l'occhio sano. Il compito durante l'addestramento era a scelta forzata tra due intervalli, uno solo dei quali

conteneva la Gabor centrale target. I partecipanti potevano usufruire di un feedback uditivo ad ogni risposta errata dopo ogni prova. La Gabor centrale poteva essere presentata da sola su uno sfondo, oppure fiancheggiata da altre due Gabor laterali collineari che permanevano nello sfondo anche nell'intervallo senza Gabor centrale. La distanza delle Gabor laterali da quella centrale è stata fissata all'inizio del trattamento ed è rimasta invariata per tutta la durata dell'esperimento. Gli intervalli duravano tra gli 80ms ed i 320ms distanziati da 500ms l'uno dall'altro.

#### *7. Studio di Polat, Naim & Spierer, 2009*

Hanno partecipato a questo studio cinque bambini ambliopi, tre di 7 anni e due di 8 anni, tre dei quali con anisometropia, uno con strabismo ed uno con entrambi. L'acuità visiva è stata valutata con la scala Snellen, mentre la sensibilità al contrasto tramite una tavola a parete (Ginsburg, 1984). L'addestramento si è svolto con delle Gabor la cui frequenza spaziale variava tra 1.5cpd e 12cpd. La soglia di contrasto è stata misurata attraverso una procedura in cui al bambino veniva richiesto di scegliere tra due alternative (2AFC). Il target veniva presentato in una delle due immagini, ciascuna della durata di 160ms e 320ms, con un intervallo di 500 ms. Tutte le prove sono state effettuate monocolarmente, con l'occhio sano bendato. Ricevevano inoltre un feedback uditivo dopo ogni risposta errata. Ad ogni sessione, l'addestramento consisteva in un blocco di rilevamento del contrasto di una Gabor target da sola e sei blocchi in cui la Gabor target era fiancheggiata da due Gabor laterali collineari, separati a distanze comprese tra  $1\lambda$  e  $9\lambda$ . Le soglie di contrasto sono state misurate con una scala di Levitt a 1-

up/3-down. I bambini hanno compiuto circa 40-50 sessioni da 1h ciascuna per due o tre volte a settimana.

#### *8. Studio di Yalcin et al., 2013*

Questo studio è stato condotto su 99 partecipanti ambliopi divisi in due gruppi, uno sperimentale da 53 partecipanti, tutti ambliopi ipermetropi, e l'altro di controllo da 46 partecipanti. L'addestramento è durato circa 45 sessioni, per 4 mesi. Sia l'acuità visiva che la sensibilità al contrasto sono stati valutati ogni 15 sessioni, per un totale di 4 misurazioni, inclusa quella di valutazione iniziale. I partecipanti del gruppo di controllo invece hanno subito un trattamento di solo bendaggio e di giochi placebo da fare in autonomia in casa. Sia l'addestramento che le valutazioni sono avvenuti monocolarmente sull'occhio ambliope. Il compito durante l'addestramento è a scelta forzata tra due intervalli, in cui bisognava individuare una Gabor centrale presente in uno solo dei due intervalli, fiancheggiata da due Gabor laterali collineari presenti invece in entrambi gli intervalli. Ad ogni risposta errata era previsto un feedback uditivo. Il livello si adeguava alla prestazione del partecipante. Le frequenze spaziali della Gabor centrale variavano tra i 1.5cpd ed i 18cpd.

#### *9. Studio di Zhou et al., 2006*

Questo studio ha coinvolto 23 partecipanti con ambliopia, divisi in tre gruppi, con età compresa tra i 14 ed i 27 anni ( $19 \pm 4$  anni). Tutti i partecipanti presentavano ambliopia anisometropica. Due dei 23 partecipanti, entrambi del secondo gruppo, presentavano ambliopia bilaterale. Il primo gruppo era composto da sette partecipanti ( $18 \pm 3$  anni), il secondo da dieci partecipanti ( $21 \pm 4$  anni) ed il terzo

da 6 partecipanti ( $19 \pm 5$  anni). A differenza degli altri studi, in questo lo stimolo utilizzato per l'addestramento non era una Gabor ma una griglia sinusoidale verticale (indicato come  $0^\circ$ ) od orizzontale (indicato come  $90^\circ$ ) che sono state assegnate casualmente ai partecipanti. Il compito era a scelta forzata tra due intervalli. Ogni partecipante doveva indicare in quale intervallo era comparsa la griglia sinusoidale. Veniva fornito un feedback acustico in caso di risposta positiva. Le misurazioni sono avvenute per tutti e tre i gruppi monocolarmente per entrambi gli occhi, l'addestramento invece solo per l'occhio ambliope. Il gruppo uno ha svolto l'addestramento sulla griglia sinusoidale alla frequenza spaziale vicina alla propria soglia di contrasto, definita dalla prima sessione di valutazione; il gruppo due ha svolto l'addestramento sulla griglia a tutte le possibili frequenze spaziali, tra gli 0.5cpd ed i 16cpd; il terzo gruppo invece non ha svolto nessun addestramento, ma solo le due sessioni di valutazione a distanza di dieci giorni.

Author(s)	Year	VA Effect size	CSF Effect Size	Follow-Up	s_VA follow-up	s_CS follow-up
Astle, Webb & McGraw	2011	Cohen's d=0	Cohen's d=1.124	No	No	No
Barollo et al.	2017	Cohen's d=2.530	Cohen's d=1.260	5-7 months	Cohen's d=2.040	Cohen's d=0.348
Battaglini et al.	2021	Cohen's d=1.750	Cohen's d=1.390	No	No	No
Campana et al.	2014	Cohen's d=1.841	Cohen's d=1.619	No	No	No
Moret et al.	2018	Cohen's d=0.870	Cohen's d=2.061	6 months	Cohen's d=3.605	NA
Polat et al.	2004	Cohen's d=0.510	Cohen's d=0.550	No	No	No
Polat, Naim & Spierer	2009	Cohen's d=1.370	NA	No	No	No
Yalcin & Balci	2013	Cohen's d=0.250	Cohen's d=0.408	No	No	No
Zhou et al.	2006	Cohen's d=3.580	Cohen's d=4.240	1-18 months	NA	NA

Tabella 2.1: Tabella riassuntiva dei risultati. Nelle righe ci sono gli studi analizzati, identificati dalle prime due colonne con il nome e l'anno di pubblicazione. Seguono gli effect size dell'acuità visiva e della sensibilità al contrasto. Le ultime tre colonne riguardano il follow-up, il quale è presente solo in tre studi, ma è stato possibile calcolarlo solo in

Author(s)	Year	N_A	N_AC	N_nAC	age_A	age_AC	age_nAC
Astle, Webb & McGraw	2011	26	No	35	39 (12)	No	24 (5)
Barollo et al.	2017	10	No	10	20 (17)	No	20 (17)
Battaglini et al.	2021	6	No	6	27 (19)	No	32 (17)
Campana et al.	2014	7	No	No	39 (12)	No	No
Moret et al.	2018	10	10	No	43 (12)	46 (10)	No
Polat et al.	2004	63	14	16	35 (13) - 39 (10)	38 (9), 41 (11)	33 (15)
Polat, Naim & Spierer	2009	5	No	No	7 (1)	No	No
Yalcin & Balci	2013	53	46	No	20 (9)	18 (5)	No
Zhou et al.	2006	7	10 + 6	No	18 (3)	21 (4) + 19 (5)	No

Tabella 2.2: Tabella riassuntiva delle età dei partecipanti. Nelle righe ci sono gli studi analizzati, identificati dalle prime due colonne con il nome degli autori e l'anno di pubblicazione. Nelle successive tre colonne ci sono le numerosità dei vari gruppi sperimentali e di controllo. Nelle ultime tre colonne invece ci sono le età dei campioni, nel formato media ( $\pm$ dev.st.). N\_A=numero ambliopi del gruppo sperimentale; N\_AC=numero ambliopi di controllo; N\_nAC=numero non-ambliopi di controllo; age\_A=età media ( $\pm$ dev) del gruppo di ambliopi sperimentali; age\_AC=età media ( $\pm$ dev) del gruppo di ambliopi di controllo; age\_nAC=età media ( $\pm$ dev) del gruppo di non-ambliopi di controllo.

Author(s)	Year	Training method	Training stimuli parameters	Training period	Daily training Time	Stimulation	Stimulation parameters
Astle, Webb & McGraw	2011	Single Gabor + Letters (Landolt's C)	0.5-32 cpd	10 daily	10-20-30 min	No	No
Barollo et al.	2017	Triple collinear gabor in 4 orientation	2λ, 3λ, 4λ, 8λ TFS; 3-12 cpd	16-43 weeks (21 to 93 sessions)	30-45 min	No	No
Battaglini et al.	2021	Triple collinear gabor in 4 orientation	2λ, 3λ, 4λ, 8λ TFS; 1-10 cpd	2-5 months (18 to 64 sessions)	N.A.	No	No
Campagna et al.	2014	Triple collinear gabor + hf-tRNS	1.5λ, 3λ, 4λ, 8λ TFS; 3-15cpd	2 weeks (8 sessions)	45 min	hf-tRNS	1.5mA; 100-640Hz
Moret et al.	2018	Triple collinear gabor + hf-tRNS	1.5λ, 3λ, 4λ, 8λ TFS; 3-12 cpd	8 sessions	45 min	hf-tRNS	1.5mA; 100-600Hz
Polat et al.	2004	Triple collinear gabor	1.5-12 cpd	45 (15) sessions (2-4 per week)	30 min	No	No
Polat, Naim & Spierer	2009	Single Gabor & Triple collinear Gabor in 4 orientation	1-9λ TFS; 1.5-12 cpd	40 sessions (2-3 per week)	1h	No	No
Yalcin & Balci	2013	Triple collinear gabor	1.5-18 cpd	4 months (45 sessions)	30 min	No	No
Zhou et al.	2006	Sine-wave gratings	0.5-16 cpd	9 to 19 sessions	45 min	No	No

**Tabella 2.3:** Tabella riassuntiva della tipologia di addestramento. Nelle righe ci sono gli studi analizzati, segnati nelle prime due colonne con il nome e l'anno di pubblicazione. Le colonne successive riassumono il paradigma di addestramento utilizzato; i parametri degli stimoli sinusoidali; la durata dell'addestramento totale ed infine la durata dell'addestramento giornaliero. Le ultime due colonne riguardano la stimolazione elettrica presente in soli due studi. La prima delle due indica la tipologia di stimolazione mentre la seconda ne indica i parametri. Cpd=cycles per degree; TFS=Target to Flanker Stimuli; min=minuti; hf-tRNS=stimolazione a rumore casuale ad alte frequenze; NA=not available.

Author(s)	Year	N_A	N_AC	N_nAC	Monocular amblyopia	Binocular Amblyopia	with only anisometropia	with only Strabismus	Strabismus + anisometropia	Other visual complications
Astle, Webb & McGraw	2011	26	No	35	25	1	14	3	8	1 (bilateral hypermetropic)
Barollo et al.	2017	10	No	10	9	1	2	5	1	1 (bilateral ametropia) + 1 (unclassified)
Battaglini et al.	2021	6	No	6	0	6	0	0	0	6 (albinistic Amblyopia)
Campana et al.	2014	7	No	No	7	0	7	0	0	0
Moret et al.	2018	10	10	No	10	0	NA	NA	NA	NA
Polat et al.	2004	63	14	16	77	0	41	36	0	0
Polat, Naim & Spierer	2009	5	No	No	NA	NA	3	1	1	0
Yalcin & Balci	2013	53	46	No	99	0	0	0	0	99 hypermetropic amblyopia
Zhou et al.	2006	7	10 +6	No	21	2	23	0	0	0
<b>TOTALE</b>		<b>187</b>	<b>70</b>	<b>67</b>	<b>248</b>	<b>10</b>	<b>90</b>	<b>45</b>	<b>10</b>	<b>118</b>

**Tabella 2.4:** Tabella che riassume la variabilità nella tipologia di ambliopia presente negli studi. Nelle righe ci sono gli studi analizzati, segnati nelle prime due colonne con il nome e l'anno di pubblicazione. Le tre colonne successive indicano rispettivamente il numero di partecipanti ambliopi nel gruppo sperimentale principale; il numero di partecipanti ambliopi appartenenti ad un gruppo di controllo e il numero di partecipanti non ambliopi del gruppo di controllo. Le colonne successive invece indicano il numero di partecipanti con diversi tipi di ambliopia. Due colonne aprono il confronto tra ambliopia monocolare ed ambliopia binoculare. La somma di queste due colonne deve dare il totale di ambliopi partecipante allo studio. Le altre colonne invece indicano rispettivamente: il numero di ambliopi con strabismo; il numero di ambliopi con anisometropia; il numero di ambliopi con strabismo ed anisometropia; il numero di ambliopi con comorbidità diversa da strabismo ed anisometropia. N\_A=numero ambliopi (gruppo sperimentale); N\_AC=numero ambliopi controlli; N\_nAC=numero non-Ambliopi controlli; NA=not available.

## 2.4 Analisi

Degli studi sopra descritti si è dunque cercato di calcolare gli effect size nei gruppi sperimentali con i partecipanti con ambliopia per provare a comprendere quanto addestramenti che coinvolgono stimoli sinusoidali siano efficaci nel migliorare acuità visiva e sensibilità al contrasto, come mostrato nella tabella 2.1. Per altri dettagli si rimanda alle tabelle 2.2, 2.3 e 2.4. In questo paragrafo invece vengono descritti brevemente i procedimenti effettuati per quest'analisi.

Tutte le analisi sui singoli studi sono state fatte utilizzando il software R, con l'ambiente di sviluppo RStudio. Per le conversioni è stato utilizzato un calcolatore di effect size (University of Colorado, Colorado Springs), mentre per le conversioni da un effect size all'altro sono stati utilizzati due software di conversione di effect size, entrambi disponibili nella sitografia. I dati dei singoli studi sono stati salvati insieme su un unico file excel dal quale è stato ricavato il dataframe su cui poi si è nuovamente lavorato in R per ottenere i dati ed i grafici che verranno successivamente mostrati. Purtroppo, nonostante gli studi fossero pochi, i dati forniti sono molto diversi tra loro, per questo si è dovuto ricorrere sia a delle approssimazioni che a delle conversioni ad un effect size standard che potesse il meglio possibile descrivere i dati raccolti, in questo caso il Cohen's d. Inoltre, anche il campionamento di questi studi è abbastanza diverso: alcuni studi sono a campione unico, formato da partecipanti ambliopi a cui viene proposto l'addestramento; altri studi hanno come gruppo di controllo partecipanti con ambliopia; altri hanno come gruppo di controllo partecipanti normovedenti; altri ancora hanno più di due gruppi, alcuni dei quali suddivisi a loro volta in sottogruppi. Questa grande varietà di campioni in così pochi studi, nonostante la



popolazione clinica in esame fosse la stessa per tutti, rende difficile individuare la variabile sulla quale porre la nostra attenzione. Pertanto, ci si è limitati a misurare l'impatto dell'addestramento con stimoli sinusoidali relativamente ad una prestazione pre- e post-training nei partecipanti con ambliopia. Sono stati inclusi confronti solo con i partecipanti ambliopi di gruppi di controllo che non hanno partecipato a training percettivi o che lo hanno fatto ma con paradigmi differenti. Questa scelta è dovuta principalmente al fatto che interpretare un miglioramento in persone normovedenti potrebbe risultare complicato, in quanto migliorare un'abilità non deficitaria non è semplice e lo è ancora meno quantificare tale miglioramento, se presente. Quindi, onde evitare di interpretare l'efficacia di un addestramento su una popolazione che non ne necessita, è stato preferito eliminare questo confronto e concentrarci solo sui partecipanti ambliopi, anche perché alcuni studi, come accennato prima, sono sprovvisti di gruppi di controllo. Sono stati inoltre, quantomeno momentaneamente per questa tesi, scartati tutti i confronti tra i parametri degli stimoli (vedi tabella 2.2) e tra i vari tipi di ambliopia (Vedi tabella 2.3). Fare un'analisi di questo tipo con così pochi studi avrebbe avuto una potenza statistica bassa, per cui ci si riserva di farne in un futuro con un campione di studi magari più grande.

Per questo tipo di analisi è stato utilizzato un random effect model (REM) data la grande eterogeneità dei dati. Su questo modello sono stati ottenuti dei "*forest plot*", ovvero il grafico a foresta, il quale è particolarmente utilizzato nelle metanalisi perché permette di vedere velocemente l'impatto individuale e medio che hanno gli studi analizzati. Viene utilizzato principalmente quando viene analizzato l'impatto di un trattamento, come nel nostro caso. La linea verticale

viene posta sul punto che è considerato come effetto nullo che in questo caso è indicato da un Cohen's d uguale a 0, quindi la linea verticale si trova a quel valore. A sinistra vengono mostrati i nomi degli studi mentre a destra gli effect size e la variabilità all'interno delle parentesi quadre dei singoli studi. È stato deciso di presentare solo i nomi degli autori per identificare gli studi affinché la visualizzazione fosse più immediata e non si incorresse in bias per la presentazione di dati numerici in ordine non cronologico. Solo per gli studi di Polat et al., 2004 e 2009 sono stati aggiunti gli anni di pubblicazione in quanto il primo nome è lo stesso in entrambi gli studi. In basso a sinistra invece è scritto il nome del modello, mentre sulla stessa linea a destra il valore dell'effetto globale, che nel nostro caso rappresenta l'effetto dell'addestramento. I quadratini indicano i valori dei singoli effect size, mentre le barre laterali indicano l'intervallo di confidenza fissato al 95% (CI=95%). Il rombo in basso indica invece la stima dell'effetto globale del trattamento. Per la valutazione dell'effetto del Cohen's d nell'ambito della psicologia si ricorre alla generica stima che segue:

- $d < 0.2$  -> effetto nullo
- $0.2 < d < 0.4$  -> effetto lieve
- $0.4 < d < 0.8$  -> effetto moderato
- $d > 0.8$  -> effetto importante

Tuttavia, è bene specificare una cosa importante, ovvero che il Cohen's d è una misura di effect size molto versatile e che può essere utilizzata in numerosi campi. Seppur in psicologia un valore  $d \geq 0.8$  indichi un effetto grande, nell'ambito della psicologia della percezione, in cui le misurazioni e le variabili dipendenti in questo caso si avvicinano più all'ambito medico piuttosto che quello psicologico,

l'interpretazione degli effect size potrebbe essere diversa (Cummings & Calin-Jageman, 2016).

Data l'alta eterogeneità di questi studi sono stati utilizzati dei “*funnel plot*”, dei grafici ad imbuto, per analizzare sia l'acuità visiva che la sensibilità al contrasto. Questi sono grafici a dispersione in cui nell'asse delle ascisse si trovano i valori degli effect size, mentre nell'asse delle ordinate si trova l'errore standard, che diminuisce spostandosi verso l'alto. I puntini indicano i vari studi. La linea al centro del triangolo (imbuto) tratteggiata indica l'effect size medio, mentre l'area sottesa dal triangolo indica l'intervallo di confidenza. Servono principalmente ad individuare dei bias di pubblicazione, ovvero una tendenza a pubblicare maggiormente studi in cui vengono ottenuti risultati significativi; o più in generale differenze negli studi di tipo metodologico, clinico, campionario etc. Una ripartizione omogenea dei singoli studi all'interno del triangolo indica che la variabilità nei risultati degli studi è principalmente dovuta al campionamento casuale; in questo caso si parla di simmetria del grafico (Sterne et al. 2011).

Per un'analisi completa, questi grafici non bastano. È raccomandabile abbinare a questi dei test di eterogeneità o asimmetria, che da soli hanno poca potenza statistica, ma combinati ai grafici risultano essere esplicativi. È sempre bene ricordare che, soprattutto per questa piccola metanalisi, anche i risultati combinati dei grafici e dei test vanno interpretati con cautela per poterne trarre delle conclusioni. Di seguito alcuni test che sono stati utilizzati per valutare il bias di pubblicazione e la robustezza dei dati ottenuti. Vengono utilizzati principalmente per verificare un'asimmetria sospetta, visibile su un grafico ad imbuto e per eventualmente correggerla.

- *Egger test*: è una tipologia di test di regressione (“*regtest*”) che serve a rilevare l’asimmetria nei grafici ad imbuto. Se il test risulta significativo, suggerisce la presenza di un bias di pubblicazione e l’asimmetria del grafico ad imbuto (Egger et al., 1997). Questo test è stato effettuato per ogni grafico ad imbuto realizzato.
- *Fail-safe N*: è una stima del numero di articoli con risultati non significativi che mancano affinché l’effetto globale osservato diventi “nullo”. Un valore alto indica che servirebbero molti studi per rendere non significativo il risultato della metanalisi e suggerisce quindi una buona robustezza dei risultati. Un valore basso invece, indica poca consistenza nei risultati. (Rosenthal, 1979; Orwin, 1983). Trattandosi di una stima ed essendo questo lavoro caratterizzato da pochi studi, in questo caso il test non è molto esplicativo.
- *Trim and fill*: si tratta di un metodo che “taglia” i valori più estremi in un grafico ad imbuto e sposta il valore globale affinché sia simmetrico ai valori restanti. Poi “riempie” il grafico con degli studi più o meno speculari nella parte opposta agli studi tagliati, rendendo il grafico simmetrico al nuovo centro che rappresenta la stima dell’effect size globale. Mentre il primo processo serve a stimare l’effect size globale considerando gli studi non inclusi nella metanalisi, il secondo processo serve a correggere la varianza. (Duval & Tweedie, 2000a,b). Computando su R questa funzione, è necessario specificare su quale lato (destra o sinistra dell’effetto globale) stimare gli studi mancanti. Per prendere una decisione su ciò, bisogna considerare l’ipotesi sul bias di pubblicazione, il lato su cui il grafico ad

imbuto è asimmetrico ed il modello utilizzato. Generalmente, per destra si intendono valori di effect size più alti dell'effetto globale, mentre a sinistra valori più bassi. In questo caso è stato ritenuto più appropriato valutare le analisi solo a sinistra (nonostante per scrupolo, siano state effettuate le analisi anche a destra), poiché l'ipotesi generale del bias di pubblicazione suggerisce che ci sia una maggior tendenza a non pubblicare studi con un basso o nullo effetto ed un'eccessiva tendenza al pubblicare studi con effect size alto (Borenstein et al. 2021). Questa scelta è inoltre dovuta ai risultati ottenuti, i quali verranno mostrati nel capitolo successivo.

#### *2.4.1 Analisi esplorative*

Oltre all'analisi generale che coinvolge tutti gli studi, sono state svolte ulteriori analisi escludendo alcuni studi in base ad alcuni ragionamenti, pur mantenendo lo stesso metodo di analisi. Di seguito vengono spiegate le analisi esplorative condotte un po' come succede nei casi di "*Leave-one-out*" in cui viene fatta un'analisi lasciando fuori uno studio per volta. Questo metodo serve per dimostrare la robustezza dell'analisi e confermare i risultati ottenuti.

- Lo studio di Zhou: La prima analisi svolta riguarda lo studio di Zhou et al., 2006. Come si può notare già ad occhio dai grafici ad imbuto che da quello a foresta, sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto, lo studio di Zhou rappresenta un po' un outlier poiché i risultati di questo studio divergono molto dalla media dai risultati ottenuti dagli altri studi. Per assicurarci che l'effect size globale ottenuto non sia frutto dei valori un po'

anomali di questo studio, è stata fatta un'ulteriore analisi togliendolo dai risultati, sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto.

- Gli studi con neurostimolazione: La seconda analisi svolta riguarda gli studi di Campana et al., 2014 e di Moret et al., 2018 che utilizzano la tRNS ad alte frequenze. Nonostante compensino il numero esiguo di sessioni, otto in entrambi, l'utilizzo di una tecnica di stimolazione diverge nella metodologia di ricerca. Se il numero di sessioni fosse stato più alto, non avremmo incluso questo studio nella ricerca. In questo caso, inoltre, si è voluta svolgere un'analisi incrociata escludendo questi due studi insieme a quello di Zhou, in modo tale da ottenere un'analisi che fosse omogenea dal punto di vista della modalità di addestramento.
- Gli studi con partecipanti adulti: L'ultima analisi si basa sull'esclusione di quegli studi che riportano un campione per la maggior parte ( $n > 60\%$ ) con età inferiore ai 18 anni. Questa scelta si basa sulle conoscenze che si hanno dalla letteratura riguardo la differenza nella plasticità cerebrale del sistema visivo tra adulti e bambini (Spolidoro et al., 2009; Espinosa & Stryker, 2012), seppur negli adulti sia comunque stata dimostrata la presenza di plasticità cerebrale visiva (Levi 2005). Questa ricerca ha portato all'esclusione degli studi di Barollo et al., 2021, Polat et al., 2009 e Zhou et al., 2006.

Ci sono infine da fare alcune specifiche riguardo l'analisi di alcuni studi. Nello studio di Astle et al., 2011, in cui vengono misurate acuità visiva e sensibilità al contrasto in due modi diversi, l'acuità visiva nei partecipanti ambliopi risulta statisticamente significativa soltanto per una delle due misure. Oltre a ciò, le

misure per l'acuità visiva in generale non risultano migliorate molto nemmeno nel gruppo di controllo (partecipanti normovedenti), per questo motivo è stato deciso di considerare l'effect size sull'acuità visiva pari a 0, in quanto il piccolo miglioramento dovuto all'altra valutazione potrebbe essere più un errore che un miglioramento effettivo. Per la sensibilità al contrasto invece è stata fatta una media pesata tra gli effect size, per rendere la misura più oggettiva possibile. Inoltre, i dati da loro forniti sono i PPR (pre- post- ratio), una misura un po' delicata da interpretare per essere convertita in effect size.

Negli esperimenti di Campana et al., 2014 e Moret et al., 2018, è stato evitato di includere i dati della sola stimolazione. In entrambi i casi gli effect size calcolati in partial eta squared  $\eta^2$  sono stati convertiti in Cohen's d.

L'esperimento di Zhou et al. 2006 non utilizza né una tripletta né una singola Gabor, ma una griglia sinusoidale. Essendo l'unico esperimento ad utilizzare questa tipologia di stimolo che differisce un po' dagli altri, è bene interpretare con cura i risultati. Nello specifico, si tratta dello studio da cui sono stati ottenuti i risultati più alti, per questo nel capitolo successivo, dedicato ai risultati, verrà trattato con alcune specifiche.

## **2.5 Prima dei risultati**

In questo Capitolo sono stati descritti gli studi ed i criteri con i quali sono stati selezionati, gli scopi della ricerca e le modalità di analisi. Serve per capire come si è arrivati ad analizzare ciò che è stato analizzato, i motivi per cui un lavoro del genere può essere importante e come i risultati che verranno illustrati nel prossimo capitolo possano aiutare la ricerca e verso quale direzione. Una nota importante prima di visualizzare i grafici è che, per quanto riguarda l'analisi delle sensibilità al contrasto, non è stato incluso lo studio di Polat et al. (2009) in quanto non c'erano dati a riguardo. Quindi, le analisi sull'acuità visiva che includono tale studio, risulteranno averne uno in più rispetto all'analisi equivalente per la sensibilità al contrasto.



### 3. RISULTATI

Le figure 3.1 (a, b) mostrano i grafici a foresta rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto.

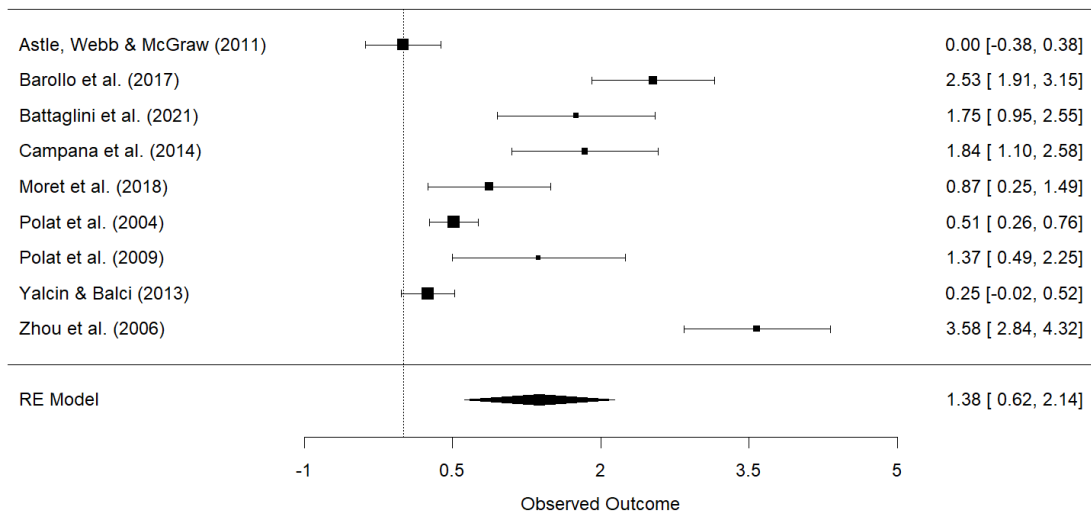


Figura 3.1a: Forest plot dell'effetto globale per l'acuità visiva

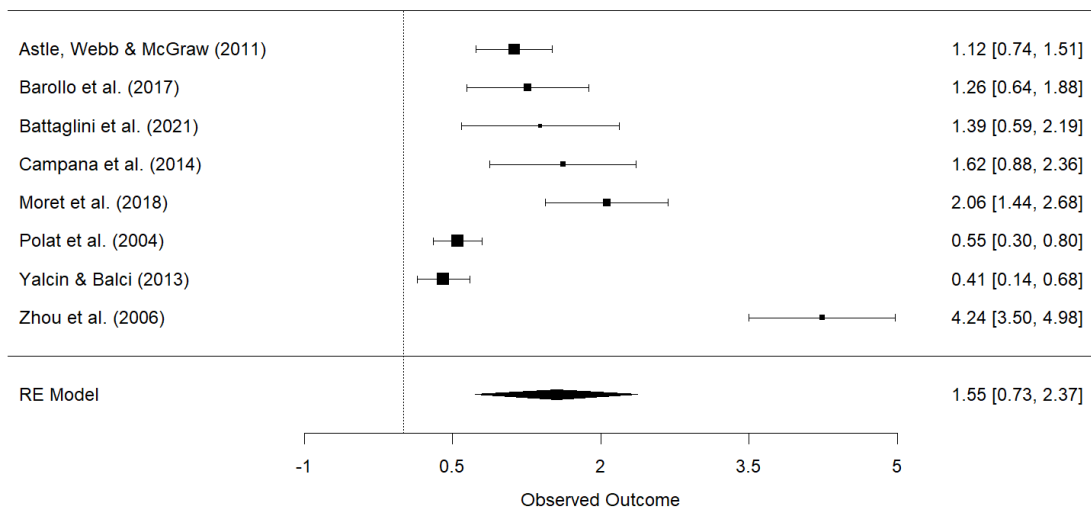


Figura 3.1b: Forest plot dell'effetto globale per la sensibilità al contrasto

Gli Effect size globali per l'acuità visiva Cohen's  $d=1.38$  e per la sensibilità al contrasto Cohen's  $d=1.55$  indicano un netto miglioramento di queste abilità dopo aver seguito il trattamento. Nelle figure 3.2 (a, b) sono rappresentati i grafici ad imbuto rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto. Sia per l'acuità visiva ( $z=2.53$ ;  $p<0.05$ ) che per la sensibilità al contrasto ( $z=2.21$ ;  $p<0.05$ ) il test dell'eterogeneità risulta significativo. Il trimfill a sinistra non ha rivelato nessun aggiustamento, né per l'acuità visiva né per la sensibilità al contrasto, mentre il fail-safe  $N = 14$  sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto.

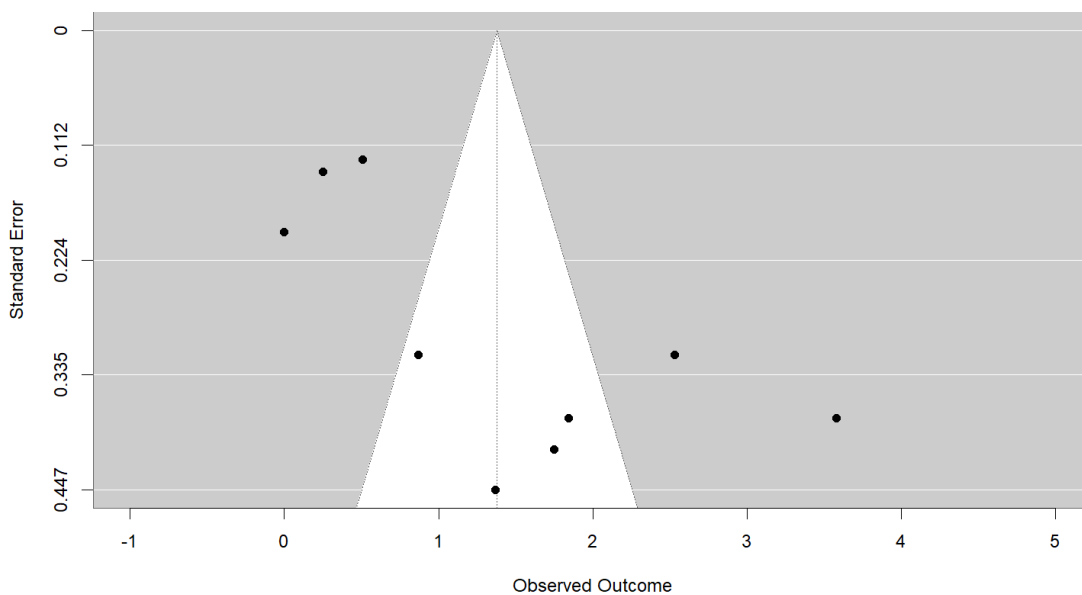


Figura 3.2a: Funnel plot dell'effetto globale per l'acuità visiva. (Egger test  $p<0.05$ )

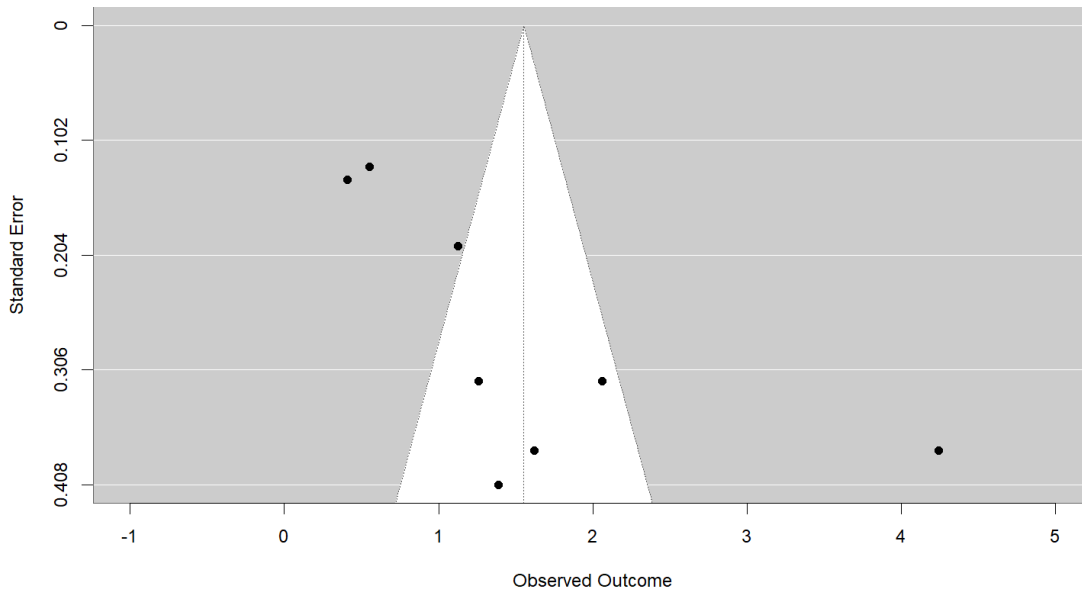


Figura 3.2b: Funnel plot dell'effetto globale per la sensibilità al contrasto. (Egger test  $p < 0.05$ )

### 3.1 Analisi esplorative

In questo paragrafo verranno mostrati i risultati delle analisi esplorative che condotte e di cui si è parlato nel capitolo precedente.

#### 3.1.1 Lo studio outlier di Zhou

Le figure 3.3 (a, b) mostrano i grafici a foresta rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto dell'analisi che esclude lo studio di Zhou. Per l'acuità visiva si ha un Cohen's  $d=1.09$  mentre per la sensibilità al contrasto si ha Cohen's  $d=1.14$ , entrambi inferiori a quelli ottenuti con tutti gli studi.

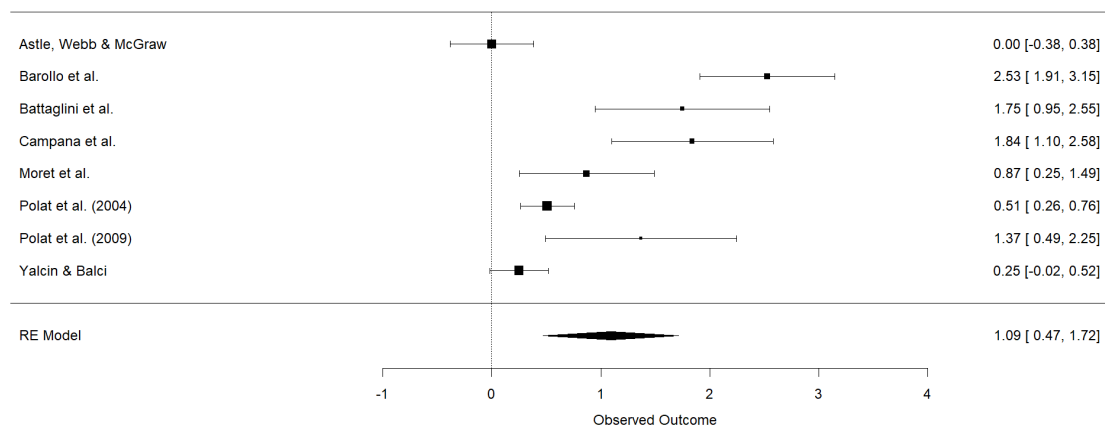


Figura 3.3a: Forest plot per l'acuità visiva dell'analisi senza lo studio di Zhou

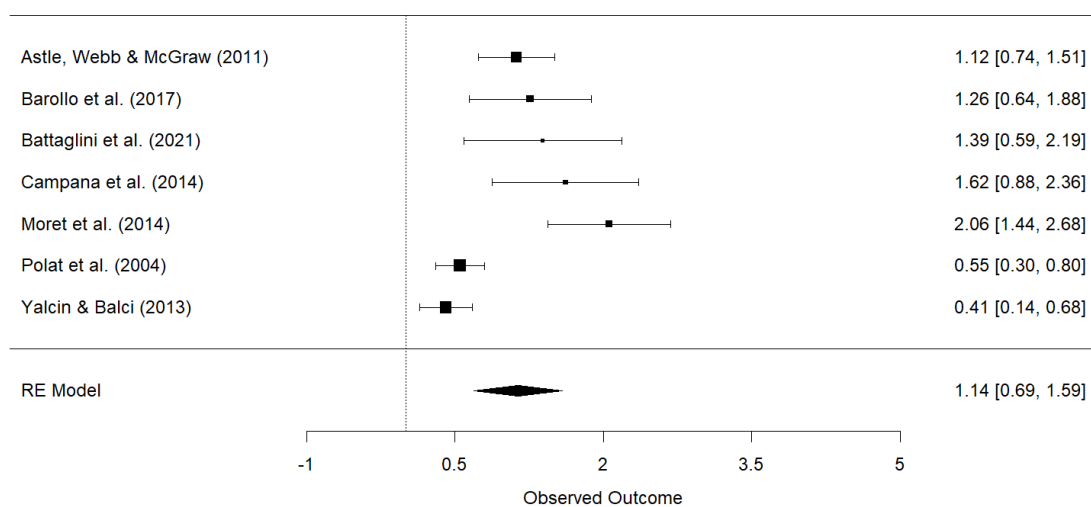


Figura 3.3b: Forest plot per la sensibilità al contrasto dell'analisi senza lo studio di Zhou

Nelle figure 3.4 (a, b) vengono invece mostrati i grafici ad imbuto rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto dell'analisi che esclude lo studio di Zhou. Sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto il test dell'eterogeneità risulta significativo ( $z=2.66$ ;  $p<0.01$  e  $z=4.01$ ;  $p<0.001$  rispettivamente).

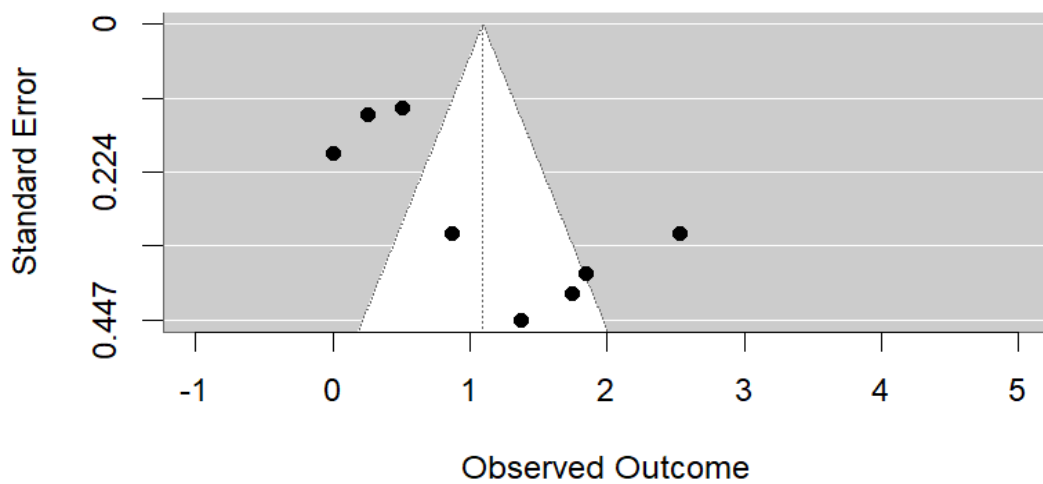


Figura 3.4a: Funnel plot per l'acuità visiva dell'analisi senza lo studio di Zhou

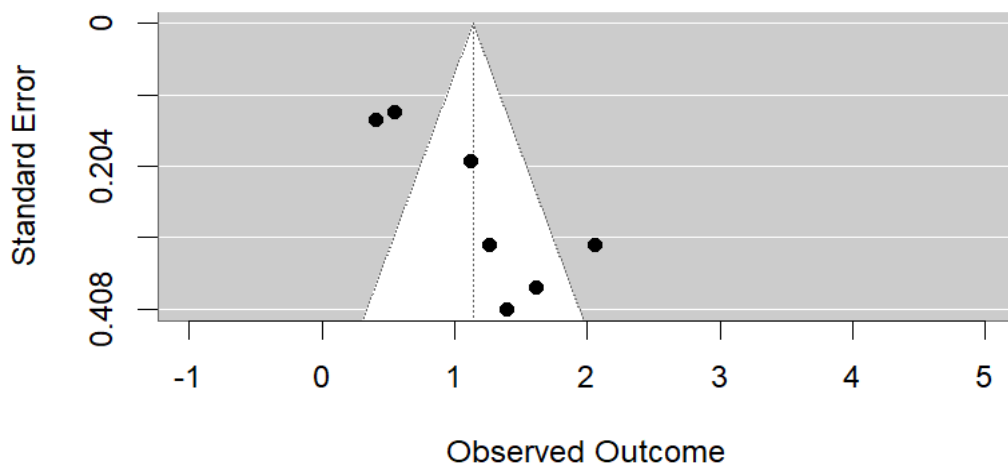


Figura 3.4b: Funnel plot per la sensibilità al contrasto dell'analisi senza lo studio di Zhou

L'analisi con il trimfill a sinistra ha stimato la presenza di due studi mancanti ed un aggiuntamento per quanto riguarda la sensibilità al contrasto, come visibile nelle figure 3.5 (a, b). Il nuovo effect size misurato per la sensibilità al contrasto è  $d=0.89$ . Il fail-safe  $N = 11$  per l'acuità visiva e fail-safe  $N = 21$  per la sensibilità al contrasto.

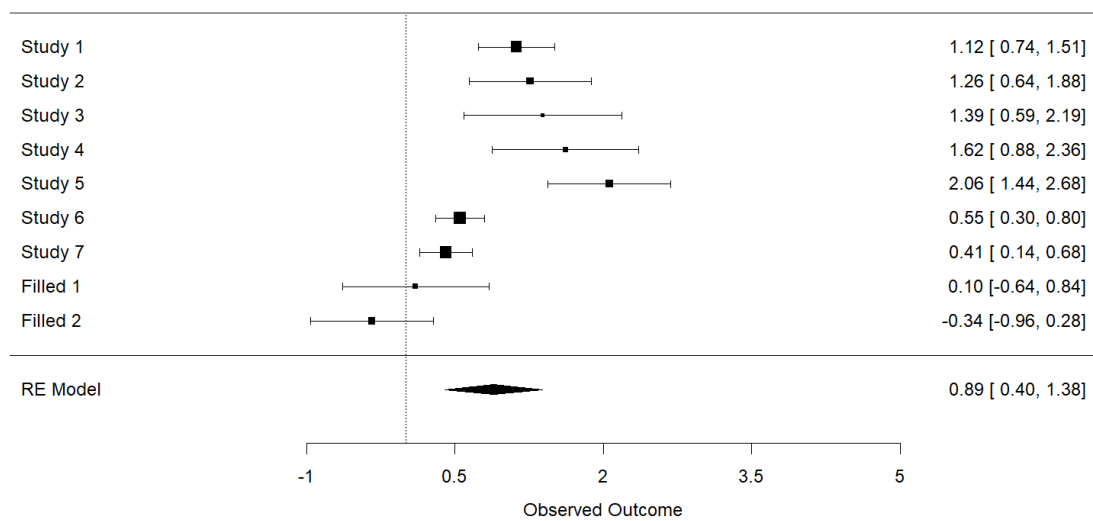


Figura 3.5a: Forest plot per la sensibilità al contrasto aggiustato col metodo trimfill dell'analisi senza lo studio di Zhou. I "filled" rappresentano gli studi mancanti stimati.

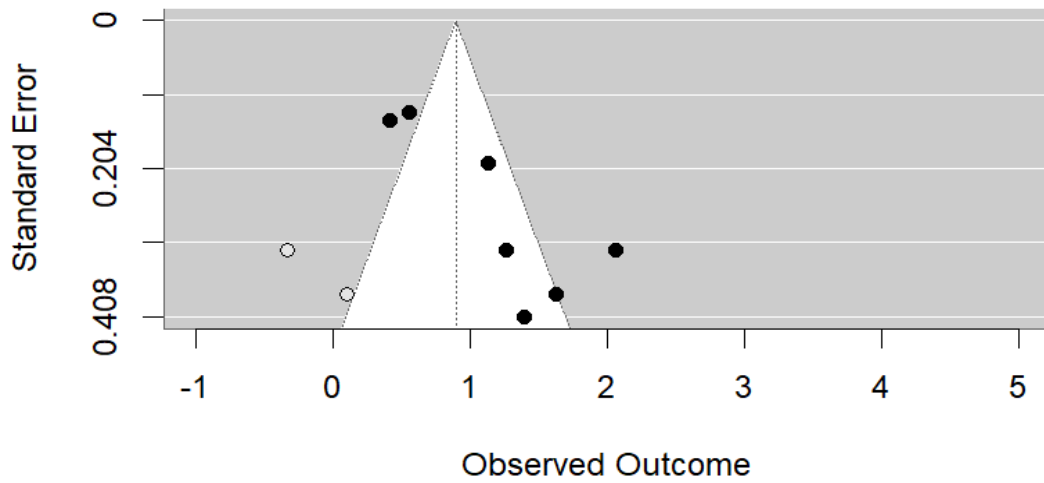


Figura 3.5b: Funnel plot per la sensibilità al contrasto aggiustato col metodo trimfill dell'analisi senza lo studio di Zhou. I punti bianchi rappresentano gli studi mancanti stimati.

Nelle figure 3.5 (c, d) vengono rappresentati i confronti rispettivamente tra i grafici a foresta ed imbuto per la sensibilità al contrasto.

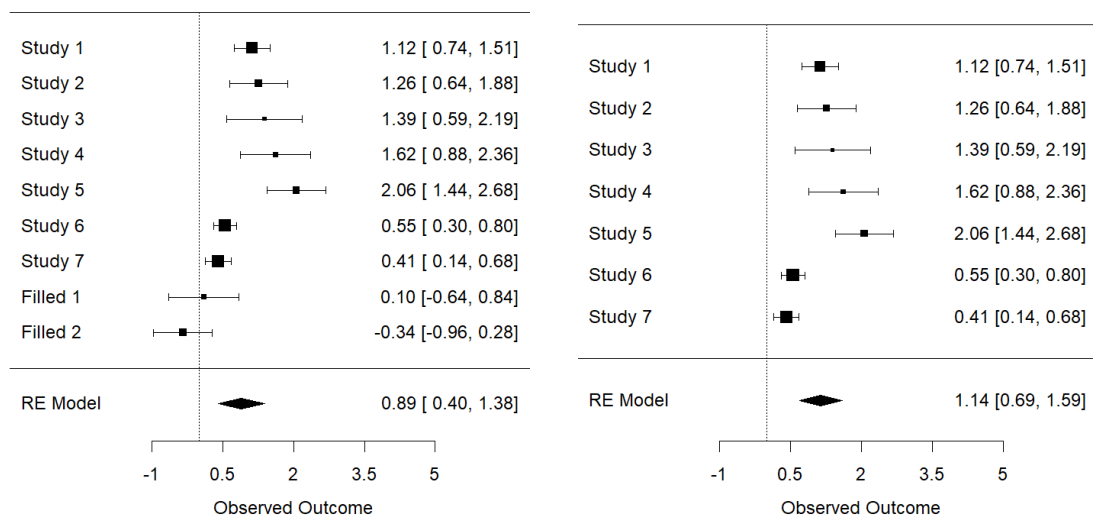


Figura 3.5c: Confronto tra forest plot per la sensibilità al contrasto (aggiustato col metodo trimfill a sinistra vs originale a destra) dell'analisi senza lo studio di Zhou. I "filled" rappresentano gli studi mancanti stimati.

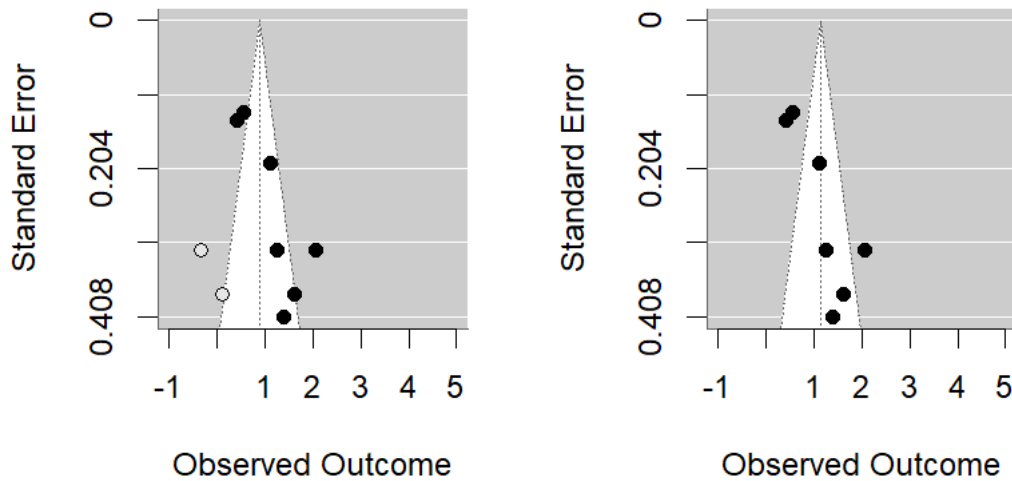


Figura 3.5d: Confronto tra funnel plot per la sensibilità al contrasto (aggiustato col metodo trimfill a sinistra vs originale a destra) dell'analisi senza lo studio di Zhou. I puntini bianchi rappresentano gli studi mancanti stimati.

### 3.1.2 Gli studi con hf-tRNS

Le figure 3.6 (a, b) mostrano i grafici a foresta rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto dell'analisi che esclude gli studi di Campana et al. 2014 e Moret et al. 2018, che utilizzano hf-tRNS. Per l'acuità visiva è stato ottenuto un Cohen's  $d=1.40$  mentre per la sensibilità al contrasto il Cohen's  $d=1.47$ , entrambi più alti di quelli ottenuti con tutti gli studi.



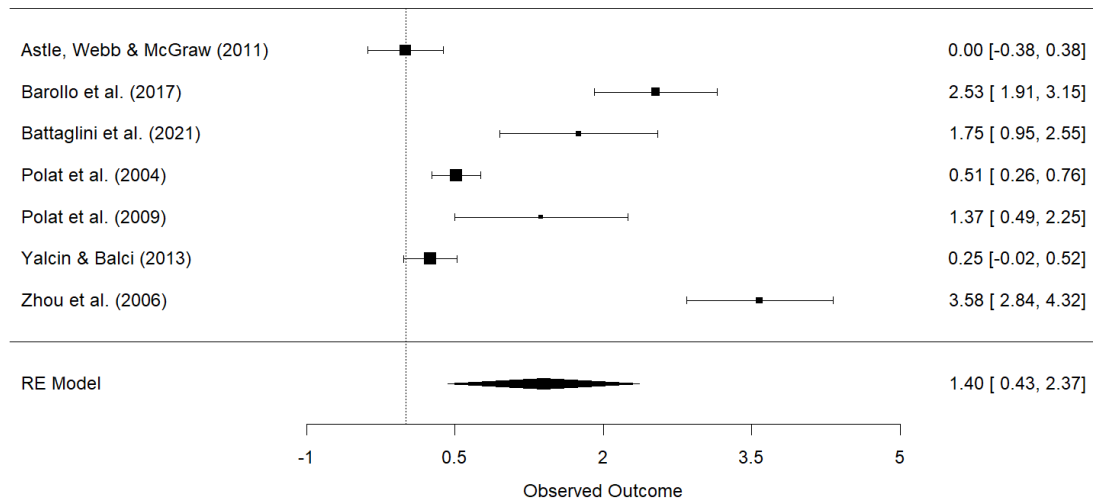


Figura 3.6a: Forest plot per l'acuità visiva dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS

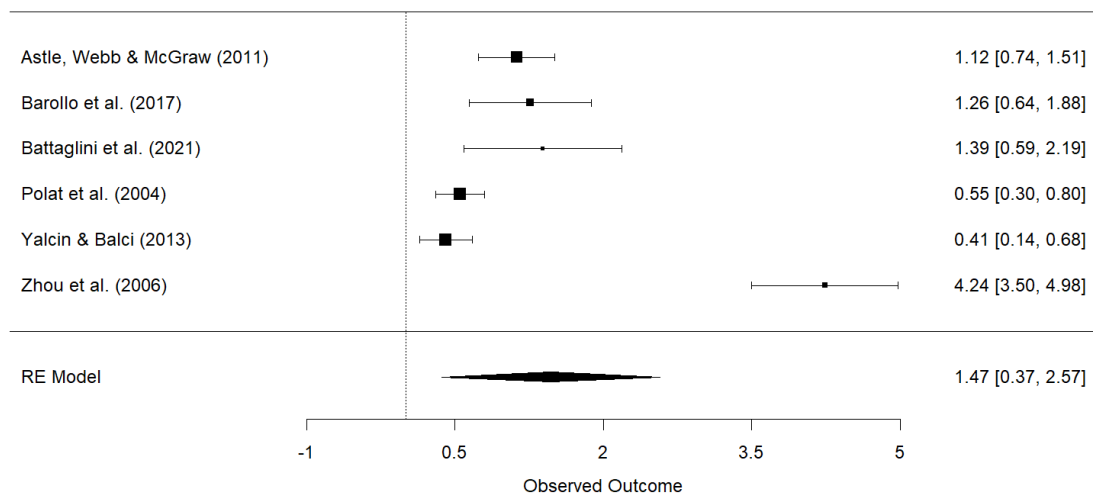


Figura 3.6b: Forest plot per la sensibilità al contrasto dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS

Nelle figure 3.7 (a, b) sono rappresentati i grafici ad imbuto rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto. I test di eterogeneità risultano tuttavia significativi solo per l'acuità visiva ( $z=2.24$ ;  $p<0.05$ ) mentre non risulta significativo per la sensibilità al contrasto ( $z=1.90$ ;  $p=0.0570$ ). Il trimfill a sinistra non ha rivelato nessun aggiustamento, né per l'acuità visiva né per la sensibilità al contrasto, mentre il fail-safe  $N = 6$  per l'acuità visiva e fail-safe  $N = 4$  per la sensibilità al contrasto.

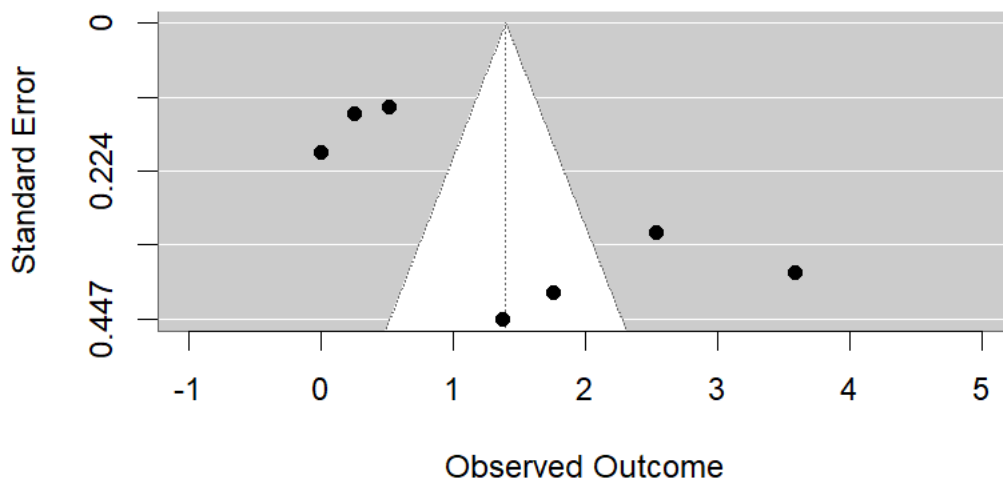


Figura 3.7a: Funnel plot senza gli studi con hf-tRNS per l'acuità visiva. (Egger test  $p<0.05$ )

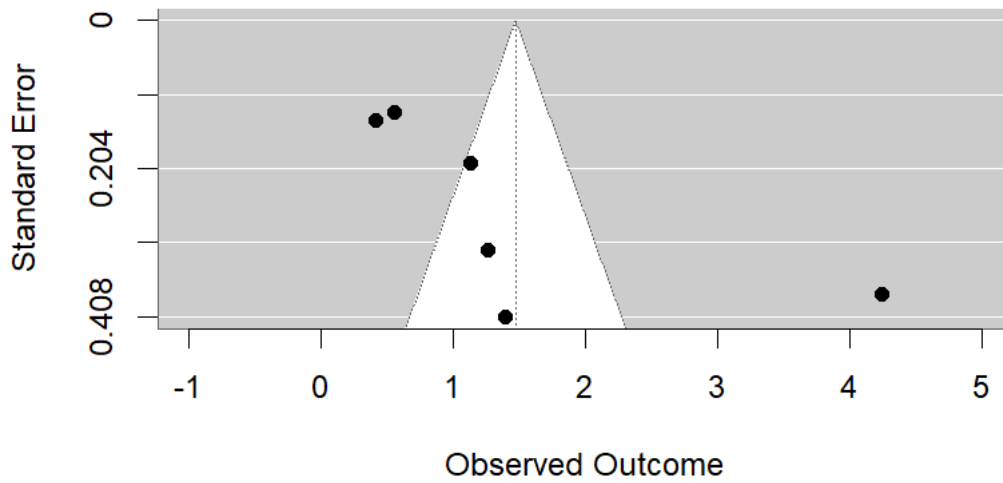


Figura 3.7b: Funnel plot senza gli studi con hf-tRNS per la sensibilità al contrasto. (Egger test  $p=0.0570$ )

Nelle figure 3.8 (a, b) vengono mostrati i grafici a foresta rispettivamente per acuità visiva e sensibilità al contrasto senza né gli studi con hf-tRNS né quello di Zhou et al. Gli effect size trovati per l'acuità visiva ( $d=1.02$ ) e per la sensibilità al contrasto ( $d=0.86$ ) sono entrambi inferiori a quelli ottenuti con tutti gli studi.

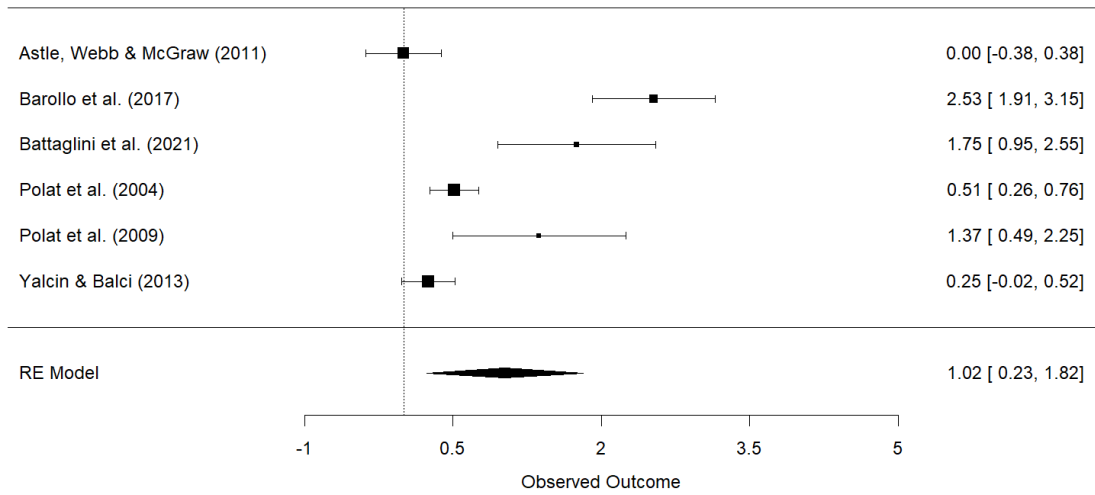


Figura 3.8a: Forest plot per l'acuità visiva dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou

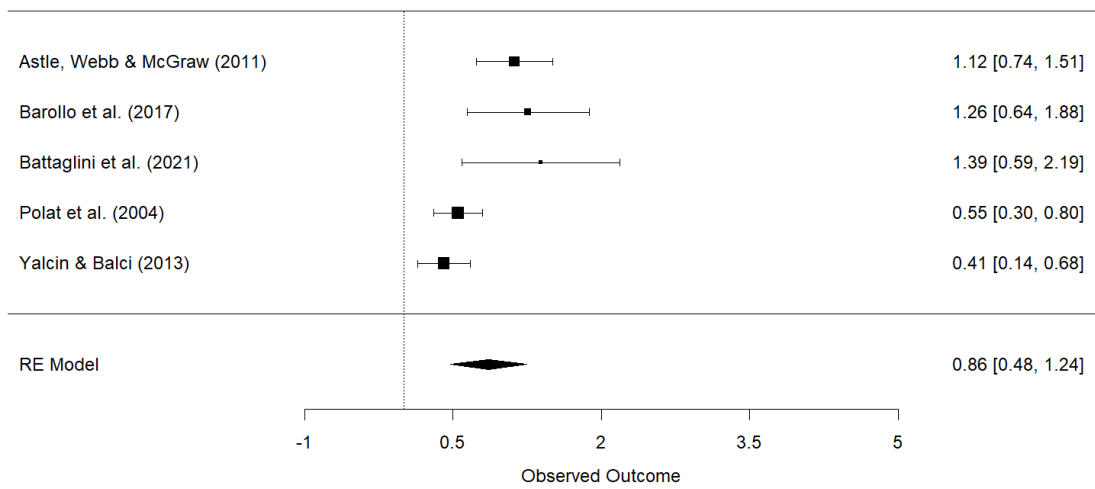


Figura 3.8b: Forest plot per la sensibilità al contrasto dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou

Nelle figure 3.9 (a, b) sono rappresentati i grafici ad imbuto rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto. I test di eterogeneità per l'acuità visiva ( $z=2.11$ ;  $p<0.05$ ) e per la sensibilità al contrasto ( $z=2.85$ ;  $p<0.01$ ) sono entrambi significativi.

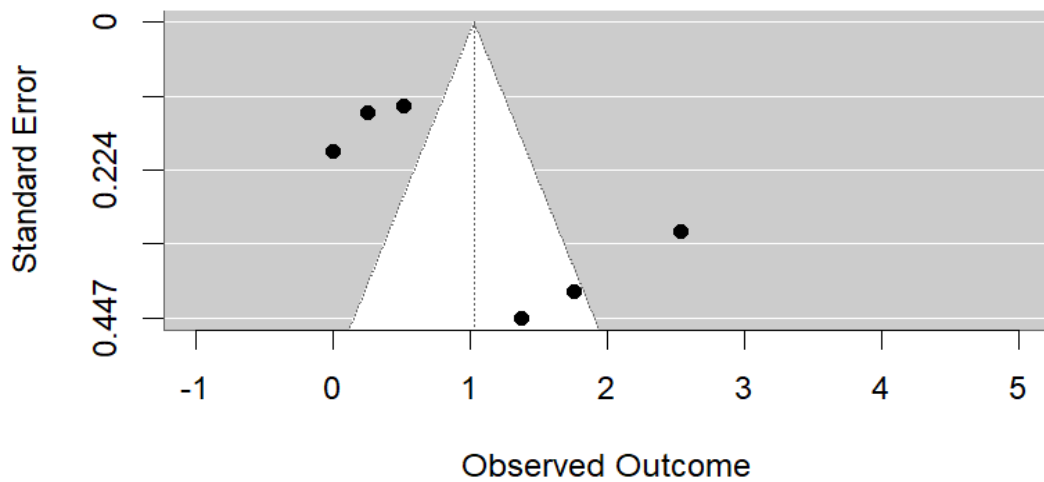


Figura 3.9a: Funnel plot per l'acuità visiva dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. (Egger test  $p<0.05$ )

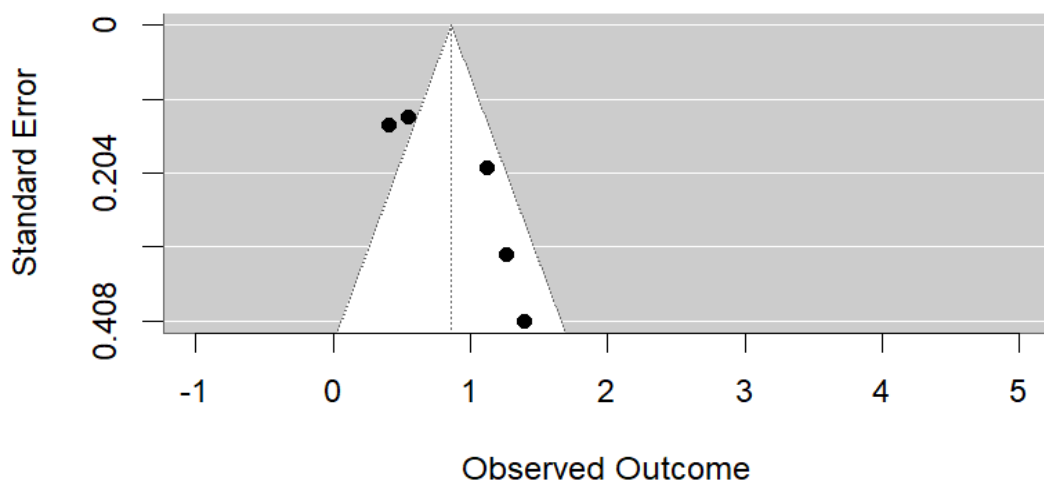


Figura 3.9b: Funnel plot per la sensibilità al contrasto dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. (Egger test  $p<0.01$ )

L'analisi con il trimfill a sinistra ha stimato la presenza di due studi mancanti ed un aggiuntamento per quanto riguarda la sensibilità al contrasto, come visibile nelle figure 3.10 (a, b). Il nuovo effect size misurato per la sensibilità al contrasto è  $d=0.68$ . Il fail-safe  $N = 4$  per l'acuità visiva e fail-safe  $N = 9$  per la sensibilità al contrasto.

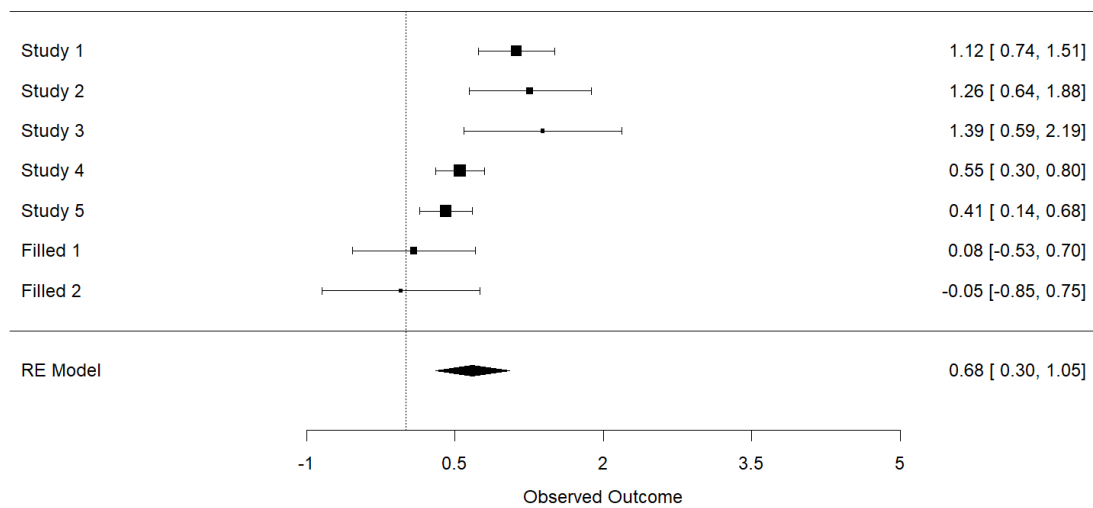


Figura 3.10a: Forest plot per la sensibilità al contrasto aggiustato col metodo trimfill dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. I "filled" rappresentano gli studi mancanti stimati.

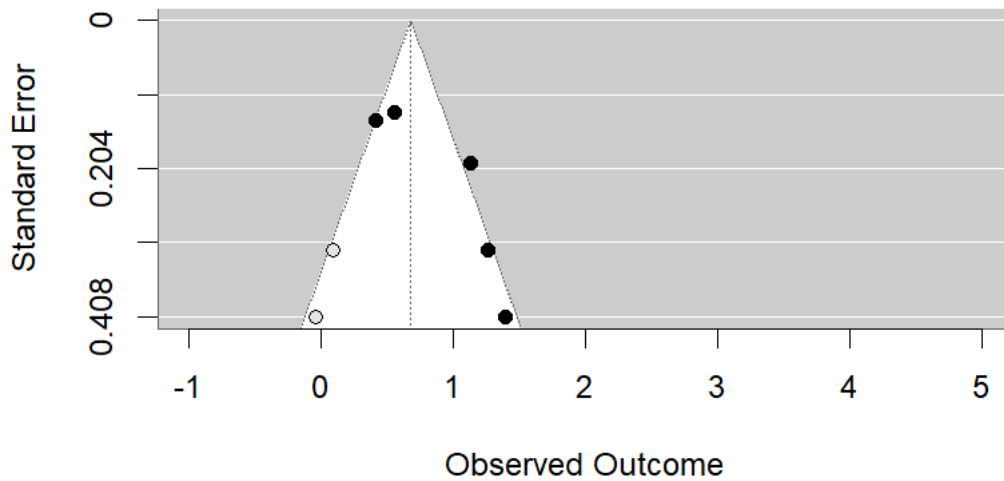


Figura 3.10b: Funnel plot per la sensibilità al contrasto aggiustato col metodo trimfill dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. I punti bianchi rappresentano gli studi mancanti stimati.

Nelle figure 3.10 (c, d) vengono rappresentati i confronti rispettivamente tra i grafici a foresta ed imbuto per la sensibilità al contrasto.

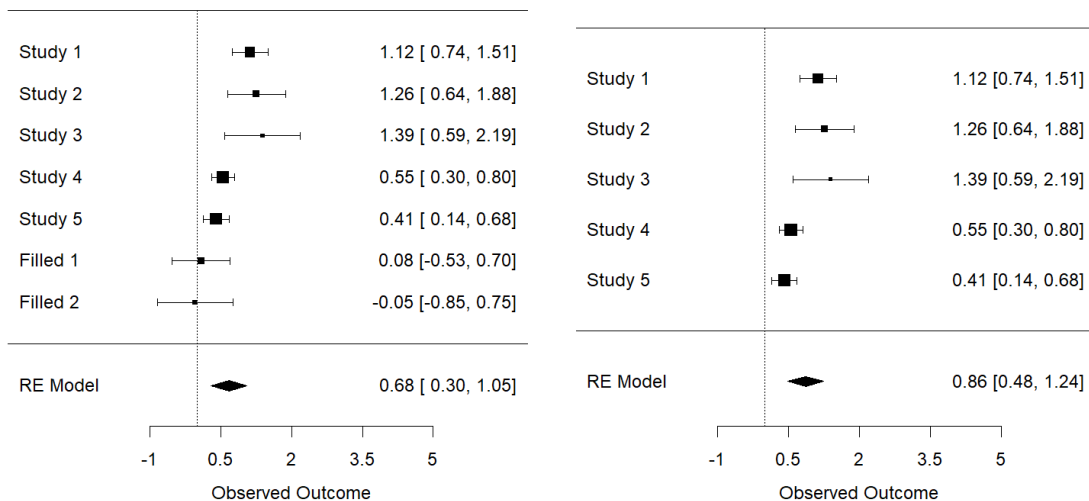


Figura 3.10c: Confronto tra forest plot per la sensibilità al contrasto (aggiustato col metodo trimfill a sinistra vs originale a destra) dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. I "filled" rappresentano gli studi mancanti stimati.

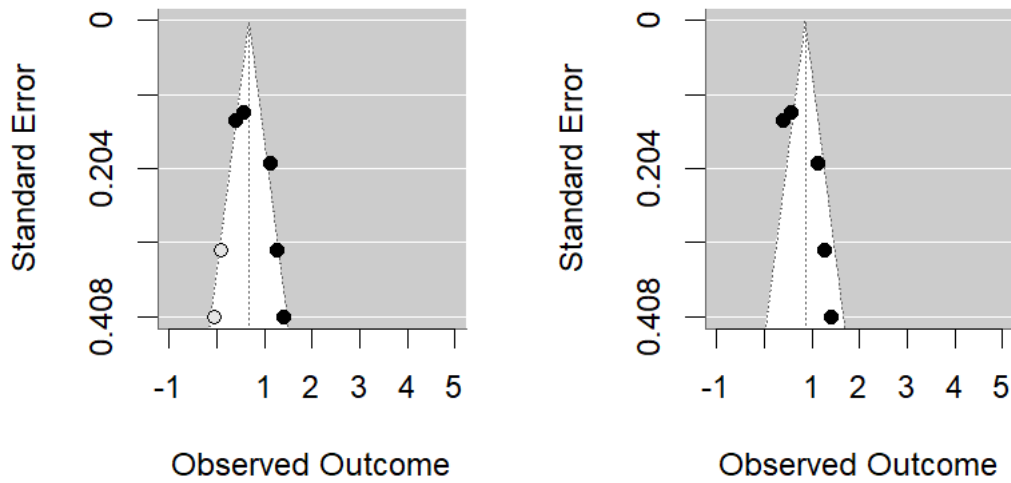


Figura 3.10d: Confronto tra funnel plot per la sensibilità al contrasto (aggiustato col metodo trimfill a sinistra vs originale a destra) dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. I puntini bianchi rappresentano gli studi mancanti stimati.

### 3.1.3 Studi con adulti

Le figure 3.11 (a, b) mostrano i grafici a foresta rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto dell'analisi che include solo gli studi su adulti. Per l'acuità visiva è stato ottenuto un Cohen's  $d=0.80$  mentre per la sensibilità al contrasto il Cohen's  $d=1.13$ , entrambi inferiori a quelli ottenuti con tutti gli studi.



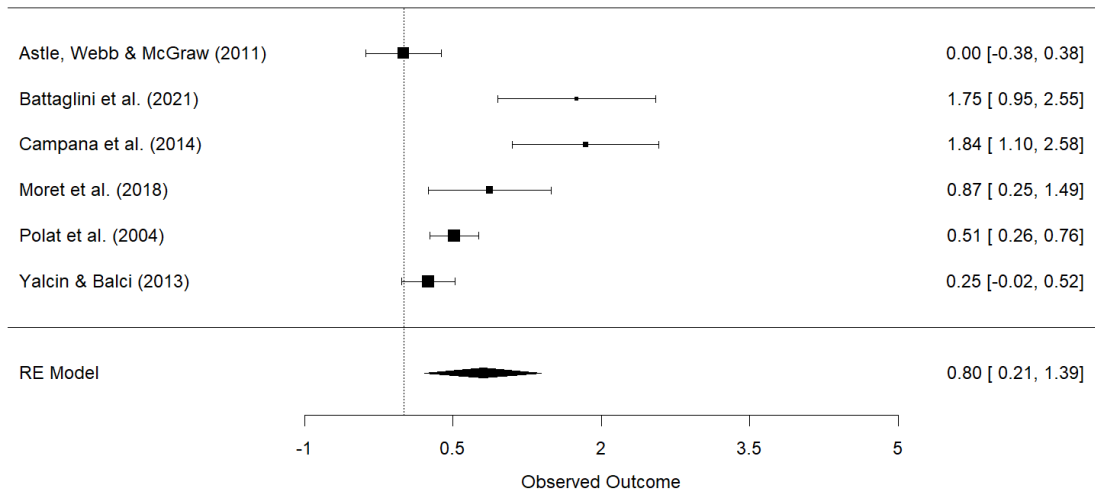


Figura 3.11a: Forest plot per l'acuità visiva per gli studi con un campione di adulti.

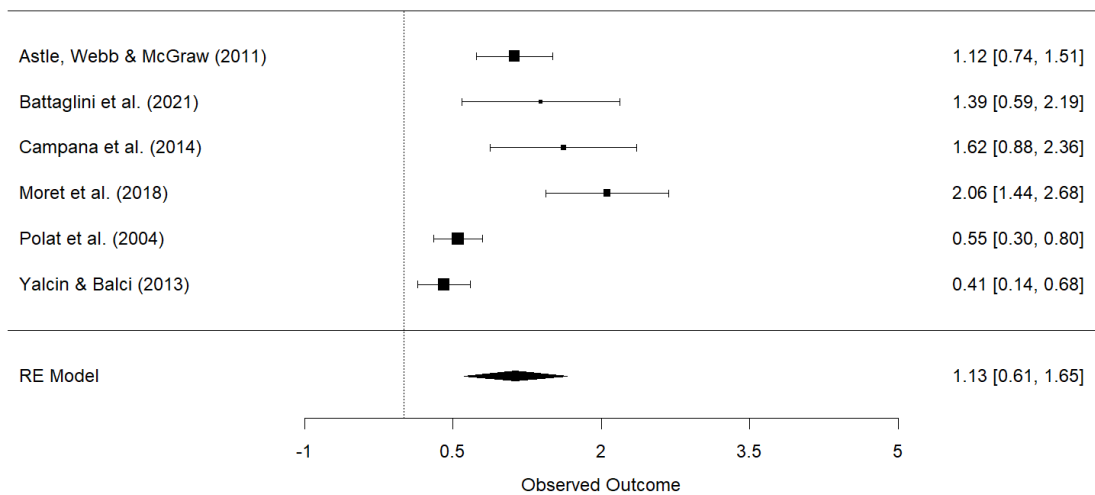


Figura 3.11b: Forest plot per la sensibilità al contrasto per gli studi con un campione di adulti

Nelle figure 3.12 (c, d) vengono invece mostrati i grafici ad imbuto rispettivamente per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto dell'analisi che esclude gli studi con un campione di non adulti. Sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto il test dell'eterogeneità risulta significativo ( $z=3.20$ ;  $p<0.01$  e  $z=3.70$ ;  $p<0.001$  rispettivamente).

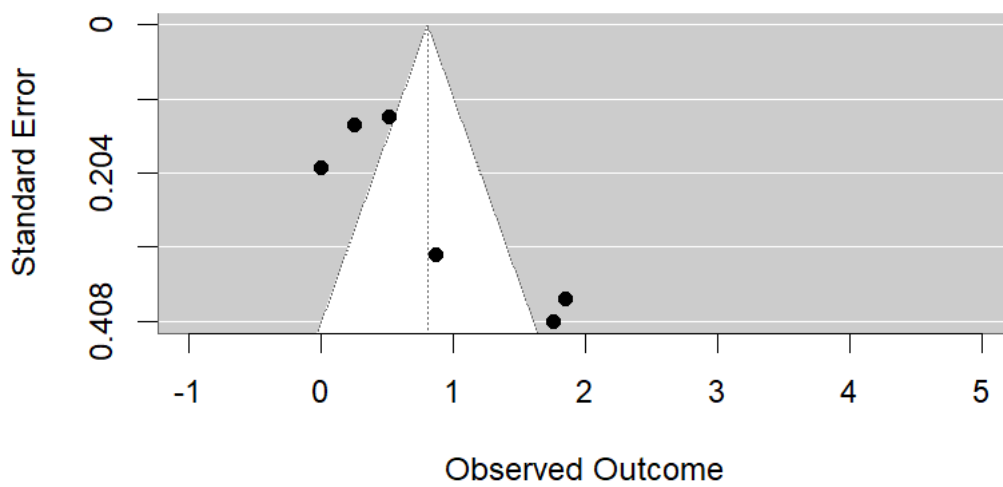


Figura 3.12a: Funnel plot per l'acuità visiva per gli studi con un campione adulto. (Egger test  $p<0.01$ )

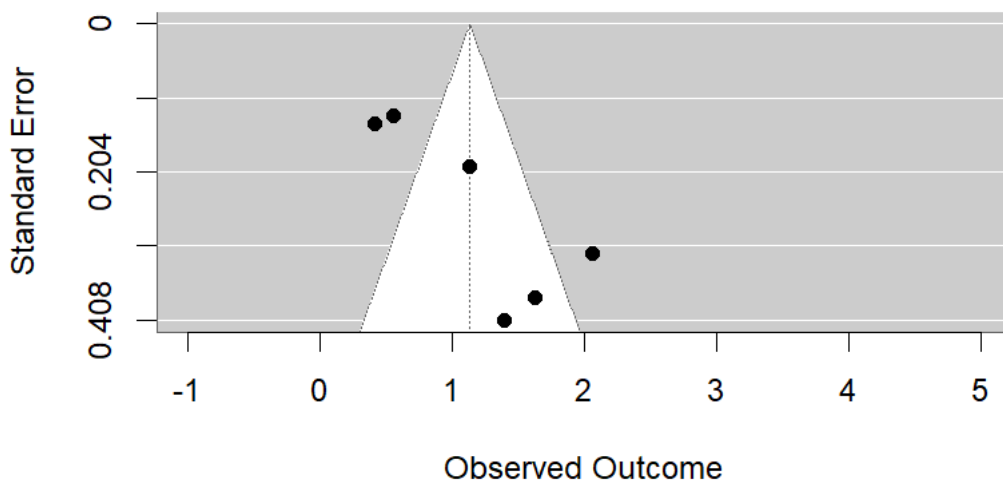


Figura 3.12b: Funnel plot per la sensibilità al contrasto per gli studi con un campione adulto. (Egger test  $p<0.001$ )

L'analisi con il trimfill a sinistra ha stimato la presenza di uno studio mancante ed un aggiuntamento per quanto riguarda l'acuità visiva, come visibile nelle figure 3.13 (a, b). Il nuovo effect size misurato per la sensibilità al contrasto è  $d=0.62$ . Il fail-safe  $N = 4$  per l'acuità visiva e fail-safe  $N = 12$  per la sensibilità al contrasto.

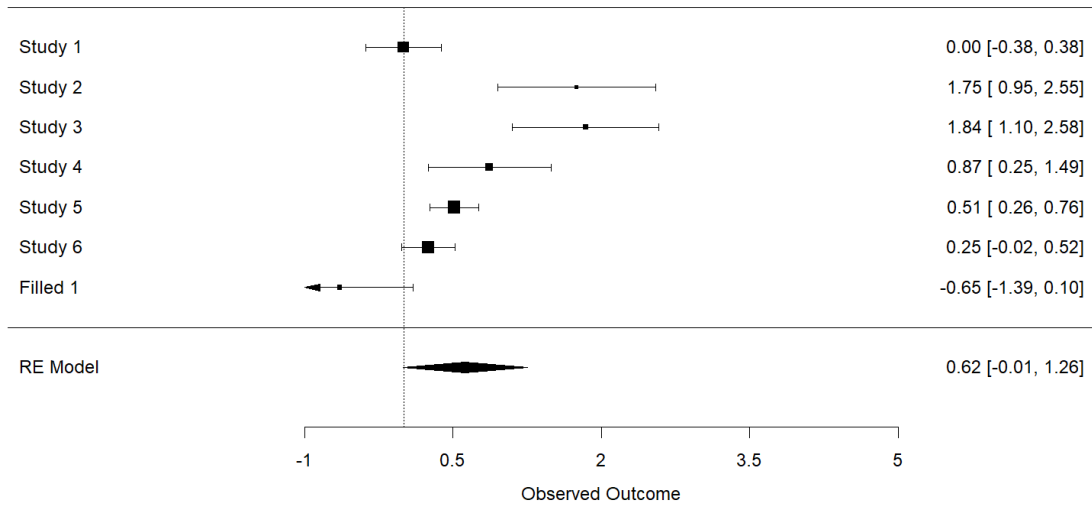


Figura 3.13a: Forest plot per l'acuità visiva aggiustato col metodo trimfill dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. I punti bianchi rappresentano gli studi mancanti stimati.

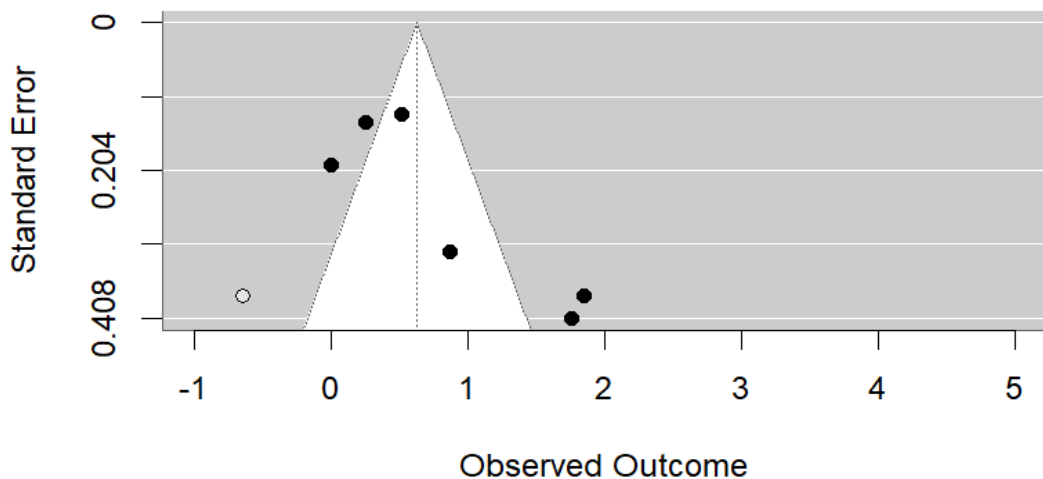


Figura 3.13b: Funnel plot per l'acuità visiva aggiustato col metodo trimfill dell'analisi senza gli studi con hf-tRNS e di Zhou. I punti bianchi rappresentano gli studi mancanti stimati.

Nelle figure 3.13 (c, d) vengono rappresentati i confronti rispettivamente tra i grafici a foresta ed imbuto per l'acuità visiva.

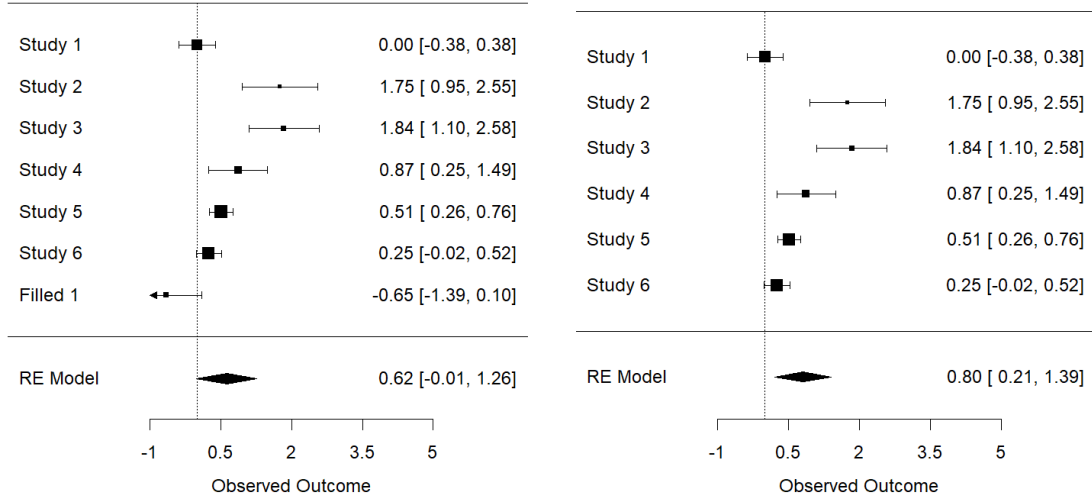


Figura 3.13c: Confronto tra forest plot per l'acuità visiva (aggiustato col metodo trimfill a sinistra vs originale a destra) dell'analisi degli studi con soli adulti. I "filled" rappresentano gli studi mancanti stimati

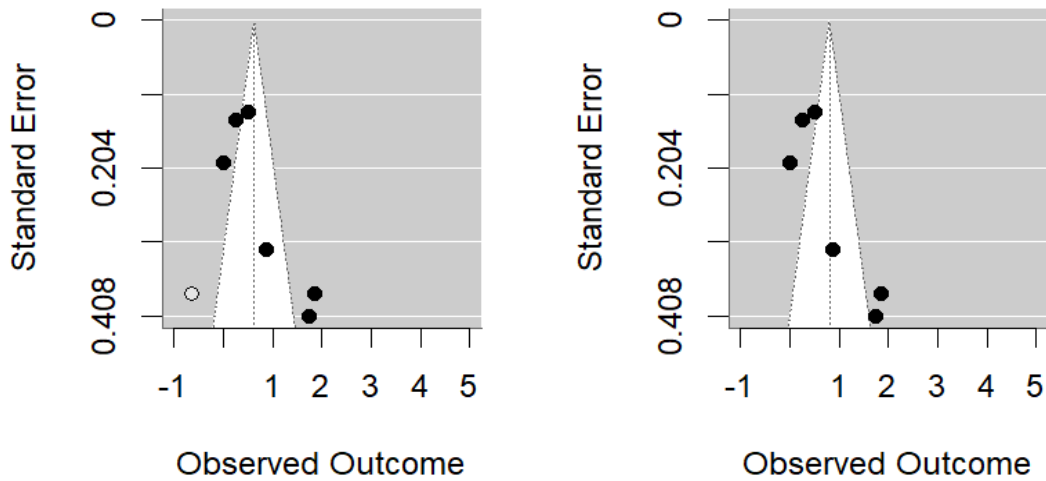


Figura 3.13d: Confronto tra funnel plot per l'acuità visiva (aggiustato col metodo trimfill a sinistra vs originale a destra) dell'analisi degli studi con soli adulti. I "filled" rappresentano gli studi mancanti stimati

#### 4. DISCUSSIONE

Significato dei risultati ottenuti: Facendo una panoramica generale sui risultati che sono stati ottenuti, si può concludere che un addestramento con stimoli sinusoidali porta ad un miglioramento per quanto riguarda sia l'acuità visiva che la sensibilità al contrasto in persone con ambliopia a prescindere dalla grandezza del campione; dall'età del campione; dal paradigma utilizzato per l'addestramento; dalla tipologia di ambliopia che caratterizza i partecipanti; dalla presenza di un gruppo di controllo, che fosse di ambliopi, di normovedenti o entrambi; dall'utilizzo di tecniche di neurostimolazione; dal genere, luogo o qualsiasi altra variabile anamnestica assegnabile ai partecipanti. Si può discutere sull'interpretabilità dei risultati e sulla metodologia, ma il risultato è chiaro e visibile in tutti i grafici a foresta e ad imbuto mostrati in questa tesi. Nelle tabelle 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4 sono raccolti i dati degli studi e dei campioni su cui si sono poi basate le analisi esplorative. Un'ultima precisazione prima di andare avanti va fatta su un punto fondamentale in questo tipo di studi: il follow-up. Purtroppo, solo tre studi sui nove analizzati hanno monitorato i miglioramenti dei partecipanti anche tempo dopo la fine dell'addestramento, e di questi solo su due studi è stato possibile effettuare delle analisi. Ciò è un peccato in quanto sarebbe stato utile fare un'analisi solo sui follow-up; tuttavia, i dati disponibili appartengono a due studi di cui uno con tRNS ed un altro senza; quindi, fare un'analisi in queste condizioni sarebbe stato inutile.

## 4.1 Commento sui risultati

Per quanto riguarda l'analisi generale che include tutti gli studi, si può notare come l'effect size globale sia molto alto, sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto. Dai grafici ad imbuto è possibile osservare come la distribuzione sia tutt'altro che omogenea in quanto diversi studi, rappresentati dai pallini, si collocano in modo non simmetrico a destra e sinistra della meridiana del triangolo ed al di fuori di esso. Quest'asimmetria è stata confermata dai test di regressione. Ciò indica che è molto probabile che ci siano bias di pubblicazione o differenze metodologiche e campionarie tra i vari studi, argomento approfondito precedentemente. Per tale motivo sono state compiute ulteriori analisi con il metodo *"trim and fill"* che tuttavia non ha rivelato nessuno studio mancante, risultato che ci si potrebbe aspettare dalla bassa numerosità del campione di studi. Il valore del *"fail-safe N"* ha indicato lo stesso numero di articoli necessari per annullare l'effetto di significatività ottenuto per l'acuità visiva e per la sensibilità al contrasto. Essendo questo valore più alto del numero di studi indagati, può essere considerato un buon indice di robustezza dei risultati. In generale si può dire che da quest'analisi viene fuori che l'addestramento è efficace nel migliorare sia l'acuità visiva che la sensibilità al contrasto nelle persone con ambliopia.

### 4.1.1 Commento sull'analisi senza lo studio di Zhou

La prima analisi esplorativa condotta ha riguardato l'esclusione dello studio che ha avuto dei valori anomali ed il cui effetto divergeva parecchio dalla media ottenuta tra gli altri studi, ovvero lo studio di Zhou et al. (2006). Nonostante senza

questo studio gli effect size globali siano risultati più bassi, si può comunque dire che l'effetto globale sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto risultano entrambi molto alti. È curioso, e forse un indice importante su cui discutere, che lo studio di Zhou fosse l'unico dei nove analizzati che non utilizzasse un paradigma di addestramento diverso da una gabor, ma utilizzasse una griglia sinusoidale seppur con caratteristiche e parametri simili. I grafici ad imbuto e l'"*Egger test*" confermano l'eterogeneità dei risultati e si è proceduto ad un'analisi con il "*trim and fill*". Per quanto riguarda l'acuità visiva non è stato trovato nulla, mentre per la sensibilità al contrasto sono stati stimati due studi con i quali è stato stimato un nuovo effect size globale. Il valore stimato dell'effect size globale, pertanto, scende da  $d=1.14$  a  $d=0.89$ , che resta comunque un valore alto. Per quanto riguarda il fail-safe N sono stati stimati 11 studi per l'acuità visiva e ben 21 per la sensibilità al contrasto, il valore più alto del test in quest'analisi, per annullare l'effetto di significatività. Entrambi i valori, ma soprattutto il secondo, indicano una buona robustezza dei risultati. In questo caso si può affermare che un addestramento con triplette di gabor è efficace nel migliorare l'acuità visiva e la sensibilità al contrasto in persone con ambliopia.

#### *4.1.2 Commento sull'analisi senza gli studi con hf-tRNS*

Una seconda analisi ha riguardato l'esclusione dei due studi che hanno utilizzato la stimolazione transcranica a rumore casuale ad alte frequenze, ovvero gli studi di Campana et al. (2014) e di Moret et al. (2018). Anche in questo caso, tuttavia, sono stati ottenuti degli effect size significativamente alti. L'eterogeneità è stata confermata statisticamente dall'Egger test solo per l'acuità visiva, in quanto per la sensibilità al contrasto il  $p\text{-value}=0.0570$ . Probabilmente quest'anomalia è

dovuta al fatto che in questo caso gli studi sono molto pochi e quindi un margine di errore può palesarsi (Borenstein et al., 2021); infatti visivamente, guardando il grafico ad imbuto (figura 3.7b) l'asimmetria sembra esserci. Il *"trim and fill"* non ha aggiunto alcuno studio o miglioramento all'analisi ed il fail-safe N stima 6 studi per l'acuità visiva e 4 per la sensibilità al contrasto per annullarne la significatività. Con quest'analisi, sono stati esclusi che il miglioramento ottenuto dipendesse dall'aver incluso degli studi con stimolazione elettrica, in quanto tale miglioramento permane anche in quest'analisi. Si potrebbe dire quindi che seppur la stimolazione possa essere utile in questo tipo di paradigmi, con i giusti stimoli e lunghezza del training, non fondamentale.

In aggiunta, è stata effettuata un'ulteriore analisi escludendo anche lo studio di Zhou, per evitare che anche in questo caso ci potesse essere un bias dovuto ai suoi valori molto alti. L'eterogeneità è confermata visivamente dai grafici ad imbuto (figure 3.9) e statisticamente dall'Egger test. Con il metodo *"trim and fill"* sono stati stimati due studi mancanti per la sensibilità al contrasto ed il nuovo effect size globale calcolato  $d=0.68$  è più basso del vecchio  $d=0.86$  come si può vedere dai grafici a foresta a confronto (figure 3.10a, b). In questi casi, questo metodo risulta cruciale per l'interpretazione dei dati, in quanto l'effetto globale passa così da grande a medio. Tuttavia, è da specificare che essendoci pochi studi come campione di quest'analisi, l'attendibilità di questo metodo è bassa. Il fail-safe N ha stimato 4 studi per l'acuità visiva e 9 studi per la sensibilità al contrasto per annullarne la significatività. La cosa importante da notare in quest'analisi è che questa rappresenta il dato metodologicamente più puro di questo lavoro. Per intendere un miglioramento in acuità visiva e sensibilità al



contrasto utilizzando l'interazione laterale con delle gabor, questa è l'analisi su cui basarsi. Per quanto vadano approfonditi i parametri utilizzati sulle gabor per ottenere dei dati più precisi, per ora si può dire che addestramento di questo tipo è efficace nel migliorare sia l'acuità visiva che la sensibilità al contrasto in persone con ambliopia.

È importante far notare che in questa fase avremmo voluto inserire i dati sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto del gruppo sham dello studio di Moret et al., in quanto senza un'effettiva stimolazione, i miglioramenti eventualmente ottenuti andrebbero attribuiti esclusivamente all'addestramento. Tuttavia, per l'acuità visiva non è stato osservato nessun miglioramento, suggerendo che 8 sessioni di addestramento non sono sufficienti a riportare miglioramenti significativi; mentre per quanto riguarda la sensibilità al contrasto i miglioramenti non sono stati significativamente differenti dal gruppo sperimentale; tuttavia, avendo soltanto il dato di miglioramento in percentuale, fare un'altra analisi con altre approssimazioni difficilmente sarebbe stato utile ai fini di quest'analisi. È però di fondamentale importanza salvare questo dato e tenerlo in considerazione per studi futuri.

#### *4.1.3 Commento sull'analisi degli studi con un campione di soli adulti*

La terza ed ultima analisi esplorativa è stata effettuata su quegli studi che i cui campioni composti prevalentemente da adulti. Gli effect size ottenuti sono ancora alti sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto, indicando un effetto grande. L'eterogeneità è dimostrata sia dai grafici ad imbuto che dall'Egger test significativo e sia per l'acuità visiva che per la sensibilità al contrasto. Il metodo

del “*trim and fill*” ha stimato 1 studio mancante ed un nuovo effect size per l’acuità visiva. Come mostrato nelle figure 3.13 viene fuori un  $d=0.62$  più basso rispetto al precedente  $d=0.80$ . Anche in questo caso, come per l’analisi precedente, la stima di questo metodo risulta cruciale perché cambia l’interpretazione da un effetto globale forte ad uno medio. Resta sempre da discutere l’affidabilità del test per via del campione piccolo. Il fail-safe N ha stimato 4 studi per l’acuità visiva e 12 studi per la sensibilità al contrasto per annullare la significatività degli effect size. Sicuramente ci sono molte variabili che influiscono, e che con pochi studi si possa ottenere un effetto del genere più facilmente; tuttavia, la teoria e la letteratura sottostante supportano questa visione per cui con partecipanti adulti gli effetti di un addestramento percettivo possano risultare meno efficaci rispetto a gruppi di partecipanti più giovani. Seppur sia da prendere con le pinze, questo risultato è stato ritenuto importante per future ricerche.

## **4.2 Limiti**

Come è stato già discusso in precedenza, questa metanalisi non è esente da limiti di diversa natura. Sicuramente tra i più importanti c’è l’accuratezza delle analisi stesse, in quanto essendo state fornite dagli studi analizzati delle misure diverse, sono state effettuate diverse approssimazioni e conversioni ad un effect size standard, il Cohen’s  $d$ , che impongono un’interpretazione di tipo qualitativo piuttosto che quantitativo come una rigorosa ricerca analitica potrebbe fornire. Tuttavia, questo limite può anche essere fonte di discussione per un miglioramento nell’ambito della ricerca stessa, per trovare di comune accordo sulle misure che possano essere facilmente standardizzabili su tutto il campo della percezione visiva che è molto vasto e variegato. In questo senso un altro

grosso limite è quello della misurazione dell'acuità visiva e della sensibilità al contrasto, i cui parametri sono generalizzati su compiti molto diversi. Per esempio, nel calcolo dell'acuità visiva utilizzando le lettere di Snellen piuttosto che il metodo ETDRS, le misurazioni forniscono misure diverse, tali per cui nell'esperimento di Polat et al., 2009, il miglioramento dell'acuità visiva è risultato maggiore se interpretato con la tavola ETDRS rispetto alla tavola Snellen. Il rapporto tra le due tavole è già stato studiato in letteratura (Kaiser, 2009). Anche nell'esperimento di Astle et al. 2011, sono stati utilizzati due compiti diversi per misurare lo stesso costrutto, ottenendo sia per i partecipanti ambliopi che per il gruppo di controllo un miglioramento diverso in base al compito utilizzato per la misurazione (lettere C di Landolt vs Gabor singola). In molti di questi studi, inoltre, sono state utilizzate delle scale logaritmiche come i logMAR come misure per l'acuità visiva, che rendono i calcoli difficoltosi per un'analisi statistica precisa, in quanto richiedono una certa approssimazione per essere riportati in dati analizzabili. Questi limiti minano non tanto l'attendibilità circa l'efficacia del trattamento in sé, quanto ciò che la forza dell'effetto esprime in termini quantitativi. Inoltre, il numero di studi è piccolo nonostante cerchi utilizzi delle metodologie leggermente diverse, questo rende chiaramente più difficile generalizzare i risultati. Anche i campioni degli studi analizzati sono molto piccoli, considerando anche che due di questi sono studi dei pilota. Per quanto riguarda l'ambito prettamente statistico, il basso numero di articoli analizzati ha influito sull'utilità e sull'affidabilità del metodo "*trim and fill*" che influisce in modo negativo sulla potenza dei test di eterogeneità. Inoltre, non è stato possibile reperire materiale dalla cosiddetta letteratura grigia (dall'inglese "*grey literature*"), ovvero

quel materiale che non viene pubblicato sui canali d'informazione convenzionali, quali riviste o giornali scientifici. Un ultimo aspetto interessante che in molti studi è stato tralasciato è il follow-up dopo diverse settimane/mesi dall'ultima valutazione. Avere una panoramica completa di questi studi anche dopo diverso tempo sarebbe stato molto utile per comprendere i fattori di mantenimento nel miglioramento di queste abilità.

### **4.3 Per il futuro**

La complessità e la variabilità del disturbo visivo quale l'ambliopia porta questa metanalisi ad essere un piccolo tassello che può fungere da punto di partenza per delle ricerche future più specifiche. In particolare, l'aver approfondito un paradigma specifico di apprendimento percettivo ed averne accertato la validità, può risultare molto utile per sviluppare nuove metodologie di riabilitazione per l'ambliopia. L'aver incluso studi con tecniche recenti come la tRNS può servire a concentrare gli sforzi dei centri di sanità sull'utilizzo di questi macchinari anche a scopo riabilitativo. Inoltre, poiché l'unico studio con un paradigma un po' diverso ha ottenuto dei risultati particolarmente incoraggianti, potrebbe essere utile indagare anche un addestramento con solo quella tipologia di stimoli per farne poi un confronto. Essendoci pochi studi e con pochi partecipanti in cui è stata effettuata una misurazione a distanza di tempo, un miglioramento in questo senso potrebbe essere quello di seguire i partecipanti anche dopo la fine dell'addestramento e monitorarne i progressi ottenuti, il cosiddetto "*follow-up*". Potrebbe essere inoltre molto utile effettuare degli studi tramite tecniche di neuroimaging per controllare dove, a livello neurale, questi meccanismi di apprendimento intervengono per poter andare a lavorare con i diversi tipi di

ambliopia. Inoltre, è stata indagata l'efficacia di questi paradigmi di addestramento su un disturbo come l'ambliopia, sarebbe interessante confrontare se gli stessi miglioramenti si mantengono anche con altri disturbi visivi. Sicuramente con questi dati potremo svolgere delle analisi differenziando i vari studi per tipologia di ambliopia e parametri degli stimoli, provando anche ad individuare nuove variabili d'interesse che magari sono passate inosservate finora.

#### **4.4 Perché fare una metanalisi**

“Perché compiere una metanalisi? [...] La metanalisi è in grado di affrontare i problemi che una review non può affrontare” (Borenstein et al., 2021 – Introduction to a meta-analysis). Con queste parole Borenstein e colleghi spiegano perché sia importante svolgere una metanalisi e, seppur non lo abbia riportato, cosa le differisce dalle review sistematiche e narrative. La metanalisi utilizza dei metodi statistici per quantificare un effetto che nelle review viene solo riassunto e spiegato. Un test che risulta significativo è solo una probabilità che l'effetto misurato ed il cambiamento nella variabile dipendente siano reali. Una serie di conferme in questo modo, se prese singolarmente, risultano niente di più che semplici speculazioni. La metanalisi offre un sistema alternativo, più scientifico se si vuole, per spiegare quei dati che dalle review risultano essere solo una rielaborazione di singoli dati. Con questa metanalisi sono stati indagati, sia qualitativamente che quantitativamente, gli effetti che un trattamento può avere su una popolazione clinica. L'importanza di questa non è fine a sé stessa, ma vuole essere un punto di confronto e di partenza a favore di chi la legge per fornire nuovi spunti nell'ambito della ricerca e della riabilitazione dei disturbi visivi.

In attesa che vengano sviluppate nuove tecnologie, tecniche o paradigmi più utili, questo risultato spiega come sia possibile migliorare delle abilità deficitarie con degli stimoli molto semplici e facendo delle attività alla portata di tutti, anche di bambini. Da un semplice stimolo sinusoidale all'applicazione di una tecnica di stimolazione si possono arrivare a comprendere meccanismi neurali, quali la plasticità ad esempio, che portano ad un aggiustamento di funzioni compromesse.

## BIBLIOGRAFIA

1. Levi DM, Harwerth RS & Smith EL. Binocular interactions in normal and anomalous binocular vision. *Doc Ophthalmol* 1980; 49: 303–324.
2. Hess RF, Thompson B & Baker DH. Binocular vision in amblyopia: structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014; 34: 146–162. doi: 10.1111/opo.12123
3. Smith, E. L., Hung, L.-F., Arumugam, B., Wensveen, J. M., Chino, Y. M., & Harwerth, R. S. (2017). Observations on the relationship between Anisometropia, amblyopia and strabismus. *Vision Research*, 134, 26–42. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.004>
4. BCSC Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Section 6. 2014-15.
5. Scheiman, M. M., Hertle, R. W., Beck, R. W., Edwards, A. R., Birch, E., Cotter, S. A., Crouch, E. R., Jr, Cruz, O. A., Davitt, B. V., Donahue, S., Holmes, J. M., Lyon, D. W., Repka, M. X., Sala, N. A., Silbert, D. I., Suh, D. W., Tamkins, S. M., & Pediatric Eye Disease Investigator Group (2005). Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 123(4), 437–447. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.4.437>
6. Scheiman, M. M., Hertle, R. W., Kraker, R. T., Beck, R. W., Birch, E. E., Felius, J., Holmes, J. M., Kundart, J., Morrison, D. G., Repka, M. X., Tamkins, S. M., & Pediatric Eye Disease Investigator Group (2008). Patching vs atropine to treat amblyopia in children aged 7 to 12 years: a randomized trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 126(12), 1634–1642. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.107>
7. The Pediatric Eye Disease Investigator Group. A Randomized Trial of Atropine vs Patching for Treatment of Moderate Amblyopia in Children. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(3):268–278. doi:10.1001/archophth.120.3.268
8. Pediatric Eye Disease Investigator Group\*. A Randomized Trial of Atropine vs Patching for Treatment of Moderate Amblyopia: Follow-up at Age 10

Years. *Arch*

*Ophthalmol.* 2008;126(8):1039–1044.

doi:10.1001/archophth.126.8.1039

9. Zhou, Y., Huang, C., Xu, P., Tao, L., Qiu, Z., Li, X., & Lu, Z. L. (2006). Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometropic amblyopia. *Vision research*, 46(5), 739-750
10. Lu, Z. L., & Doshier, B. A. (2022). Current directions in visual perceptual learning. *Nature reviews psychology*, 1(11), 654-668.
11. Sagi, D. (2011). Perceptual learning in vision research. *Vision research*, 51(13), 1552-1566.
12. Kniestedt, C., & Stamper, R. L. (2003). Visual acuity and its measurement. *Ophthalmology Clinics of North America*, 16(2), 155-70.
13. Holladay, J. T. (2004). Visual acuity measurements. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 30(2), 287-290.
14. Stalin, A., & Dalton, K. (2020). Relationship of Contrast Sensitivity Measured Using Quick Contrast Sensitivity Function With Other Visual Functions in a Low Vision Population. *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(6), 21. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.21>
15. Kaur K, Gurnani B. Contrast Sensitivity. [Updated 2023 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580542/>
16. Blair K, Cibis G, Gulani AC. Amblyopia. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430890/>
17. Kanukollu VM, Sood G. Strabismus. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560782/>
18. Gabai A, Zeppieri M. Anisometropia. [Updated 2023 May 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582146/>



19. Volkens AC, Hagemans KH, van der Wildt GJ, et al Spatial contrast sensitivity and the diagnosis of amblyopia. *British Journal of Ophthalmology* 1987;71:58-65.
20. Lu, Z. L., Chu, W., Doshier, B. A., & Lee, S. (2005). Perceptual learning of Gabor orientation identification in visual periphery: Complete inter-ocular transfer of learning mechanisms. *Vision Research*, 45(19), 2500-2510.
21. Thorn, F., Gwiazda, J., Cruz, A. A., Bauer, J. A., & Held, R. (1994). The development of eye alignment, convergence, and sensory binocularity in young infants. *Investigative ophthalmology & visual science*, 35(2), 544-553.
22. Korah, S., Philip, S., Jasper, S., Antonio-Santos, A., & Braganza, A. (2014). Strabismus surgery before versus after completion of amblyopia therapy in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD009272.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009272.pub2>
23. Polat, U. R. I., Sagi, D. O. V., & Norcia, A. M. (1997). Abnormal long-range spatial interactions in amblyopia. *Vision research*, 37(6), 737-744.
24. Ellemberg, D., Hess, R. F., & Arsenault, A. S. (2002). Lateral interactions in amblyopia. *Vision Research*, 42(21), 2471-2478.
25. Harwerth, R. S., & Levi, D. M. (1977). Increment threshold spectral sensitivity in anisometric amblyopia. *Vision Research*, 17(4), 585-590.
26. Bonneh, Y. S., Sagi, D., & Polat, U. (2004). Local and non-local deficits in amblyopia: acuity and spatial interactions. *Vision research*, 44(27), 3099-3110.
27. Levi, D. M., Hariharan, S., & Klein, S. A. (2002). Suppressive and facilitatory spatial interactions in amblyopic vision. *Vision research*, 42(11), 1379-1394.

28. Polat, U., Bonneh, Y., Ma-Naim, T., Belkin, M., & Sagi, D. (2005). Spatial interactions in amblyopia: Effects of stimulus parameters and amblyopia type. *Vision research*, 45(11), 1471-1479.
29. Adini, Y., & Sagi, D. (2001). Recurrent networks in human visual cortex: psychophysical evidence. *JOSA A*, 18(9), 2228-2236.
30. Polat, U., & Sagi, D. (1994). The architecture of perceptual spatial interactions. *Vision research*, 34(1), 73-78.
31. Polat, U., & Sagi, D. (1993). Lateral interactions between spatial channels: suppression and facilitation revealed by lateral masking experiments. *Vision research*, 33(7), 993-999.
32. Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES—tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological rehabilitation*, 21(5), 602-617.
33. Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2008). Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *Journal of Neuroscience*, 28(52), 14147-14155.
34. Camilleri, R., Pavan, A., Ghin, F., Battaglini, L., & Campana, G. (2014). Improvement of uncorrected visual acuity and contrast sensitivity with perceptual learning and transcranial random noise stimulation in individuals with mild myopia. *Frontiers in psychology*, 5, 1234.
35. Fertonani, A., Pirulli, C., & Miniussi, C. (2011). Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *Journal of Neuroscience*, 31(43), 15416-15423.
36. Camilleri, R., Pavan, A., & Campana, G. (2016). The application of online transcranial random noise stimulation and perceptual learning in the improvement of visual functions in mild myopia. *Neuropsychologia*, 89, 225-231.
37. Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *The Journal of physiology*, 206(2), 419-436.

38. Levi, D. M., & Li, R. W. (2009). Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision research*, 49(21), 2535-2549.
39. Li, R. W., Young, K. G., Hoenig, P., & Levi, D. M. (2005). Perceptual learning improves visual performance in juvenile amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*, 46(9), 3161-3168.
40. Ding, Z., Li, J., Spiegel, D. P., Chen, Z., Chan, L., Luo, G., ... & Thompson, B. (2016). The effect of transcranial direct current stimulation on contrast sensitivity and visual evoked potential amplitude in adults with amblyopia. *Scientific reports*, 6(1), 19280.
41. Camilleri, R., Pavan, A., & Campana, G. (2016). The application of online transcranial random noise stimulation and perceptual learning in the improvement of visual functions in mild myopia. *Neuropsychologia*, 89, 225-231.
42. Balduzzi, S., Rucker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *BMJ Ment Health*, 22(4), 153-160.
43. Astle, A. T., Webb, B. S., & McGraw, P. V. (2011). The pattern of learned visual improvements in adult amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(10), 7195-7204.
44. Levitt, H. C. C. H. (1971). Transformed up-down methods in psychoacoustics. *The Journal of the Acoustical society of America*, 49(2B), 467-477.
45. Barollo, M., Contemori, G., Battaglini, L., Pavan, A., & Casco, C. (2017). Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restorative neurology and neuroscience*, 35(5), 483-496.
46. Battaglini, L., Oletto, C. M., Contemori, G., Barollo, M., Ciavarelli, A., & Casco, C. (2021). Perceptual learning improves visual functions in patients with albinistic bilateral amblyopia: A pilot study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 39(1), 45-59.

47. Bach, M. (1996). The Freiburg Visual Acuity Test-automatic measurement of visual acuity. *Optometry and vision science*, 73(1), 49-53.
48. Campana, G., Camilleri, R., Pavan, A., Veronese, A., & Lo Giudice, G. (2014). Improving visual functions in adult amblyopia with combined perceptual training and transcranial random noise stimulation (tRNS): a pilot study. *Frontiers in psychology*, 5, 1402.
49. Moret, B., Camilleri, R., Pavan, A., Giudice, G. L., Veronese, A., Rizzo, R., & Campana, G. (2018). Differential effects of high-frequency transcranial random noise stimulation (hf-tRNS) on contrast sensitivity and visual acuity when combined with a short perceptual training in adults with amblyopia. *Neuropsychologia*, 114, 125-133.
50. Polat, U., Ma-Naim, T., Belkin, M., & Sagi, D. (2004). Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(17), 6692-6697.
51. Polat, U., Ma-Naim, T., & Spierer, A. (2009). Treatment of children with amblyopia by perceptual learning. *Vision research*, 49(21), 2599-2603.
52. Ginsburg, A. P., & Evans, D. W. (1984, October). Rapid measurement of contrast sensitivity using a new contrast sensitivity vision test chart system: Initial population data. In *Proceedings of the Human Factors Society Annual Meeting* (Vol. 28, No. 2, pp. 123-127). Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications.
53. Yalcin, E., & Balci, O. (2013). Efficacy of perceptual vision therapy in enhancing visual acuity and contrast sensitivity function in adult hypermetropic anisometropic amblyopia. *Clinical Ophthalmology*, 49-53.
54. Zhou, Y., Huang, C., Xu, P., Tao, L., Qiu, Z., Li, X., & Lu, Z. L. (2006). Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometropic amblyopia. *Vision research*, 46(5), 739-750.
55. Cumming, G., & Calin-Jageman, R. (2016). Introduction to the New Statistics: Estimation, Open Science, and Beyond. Routledge

56. Yeh, W. H., Ju, Y. J., Hsieh, T. H., & Liu, Y. T. (2023). Effects of grating stimulation on vision in individuals with amblyopia: a systematic review and meta-analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 1-16.
57. Sterne, J. A., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., ... & Higgins, J. P. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*, 343.
58. Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 315(7109), 629-634.
59. Spolidoro, M., Sale, A., Berardi, N., & Maffei, L. (2009). Plasticity in the adult brain: lessons from the visual system. *Experimental brain research*, 192, 335-341.
60. Gibson, E. J. (1963). Perceptual learning. *Annual review of psychology*, 14(1), 29-56.
61. Astle, A. T., Webb, B. S., & McGraw, P. V. (2011). Can perceptual learning be used to treat amblyopia beyond the critical period of visual development?. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 31(6), 564-573.
62. Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 877-888.
63. Levi, D. M. (2005). Perceptual learning in adults with amblyopia: a reevaluation of critical periods in human vision. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 46(3), 222-232.
64. Espinosa, J. S., & Stryker, M. P. (2012). Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron*, 75(2), 230-249.
65. Wildsoet, C. F., Oswald, P. J., & Clark, S. (2000). Albinism: its implications for refractive development. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(1), 1-7.

66. Kaiser, P. K. (2009). Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 107, 311.
67. Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.
68. Hammond, C. J. (2012). Emmetropization, refraction and refractive errors: control of postnatal eye growth, current and developing treatments. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Expert Consult-Online and Print*, 4: *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 31.
69. Costakos, D. M. (2018). Eye Disorders. In *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis* (pp. 563-593). Elsevier.
70. Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin*, 86(3), 638.
71. Orwin, R. G. (1983). A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *Journal of educational statistics*, 8(2), 157-159.
72. Duval, S., & Tweedie, R. (2000). A nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *Journal of the american statistical association*, 95(449), 89-98.
73. Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2), 455-463.
74. Levi, D. M., McKee, S. P., & Movshon, J. A. (2011). Visual deficits in anisometropia. *Vision research*, 51(1), 48-57.
75. Bouzas, E. A., Caruso, R. C., Drews-Bankiewicz, M. A., & Kaiser-Kupfer, M. I. (1994). Evoked potential analysis of visual pathways in human albinism. *Ophthalmology*, 101(2), 309-314.

76. Creel, D., O'Donnell Jr, F. E., & Witkop Jr, C. J. (1978). Visual system anomalies in human ocular albinos. *Science*, 201(4359), 931-933.
77. Kirkwood, B. (2009). Albinism and its implications with vision. *Insight*, 34(2), 13-16.
78. Wolf, A. B., Rubin, S. E., & Kodsi, S. R. (2005). Comparison of clinical findings in pediatric patients with albinism and different amplitudes of nystagmus. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 9(4), 363-368.
79. Summers, C. G. (1996). Vision in albinism. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 94, 1095-1155.
80. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71
81. Page M J, Moher D, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n160 doi:10.1136/bmj.n160

## SITOGRAFIA

82. <https://cdn.sinauer.com/wolfe4e/wa03.03.html>
83. <https://www.cs.rug.nl/~imaging/simplecell.html#phi>
84. <https://lbecker.uccs.edu/>
85. <https://www.escal.site/>