



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea triennale in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche

Elaborato finale

**I disturbi pre-chiasmatici e la riabilitazione visiva
dell'otticopatia: apprendimento percettivo e stimolazione
elettrica**

**Pre-chiasmatic diseases and visual rehabilitation of optic neuropathy:
perceptual learning and electrical stimulation**

Relatore

Prof. Luca Battaglini

Laureanda: Sara Defranchi

Matricola: 1221186

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

1 - Cosa e quali sono i disturbi pre-chiasmatici	1
a) I DISTURBI PRE-CHIASMATICI: definizione e caratteristiche comuni ...	1
b) TIPOLOGIE DI DISTURBI PRE-CHIASMATICI: caratteristiche specifiche di ciascuna tipologia di disturbo	2
1) Maculopatia o Degenerazione maculare	2
• Descrizione a livello anatomico	2
• Problematiche neurochimiche	3
• Esiti comportamentali	3
2) Otticopatia o Neuropatia Ottica.....	4
• Descrizione a livello anatomico	4
• Problematiche neurochimiche	4
• Esiti comportamentali	7
2 - Tipologie di trattamento dei disturbi pre-chiasmatici.....	9
a) APPRENDIMENTO PERCETTIVO	9
b) TECNICHE DI STIMOLAZIONE ELETTRICA	11
3 - Descrizione del protocollo NRT abbinato alla rtACS per il trattamento dell'otticopatia	14
a) Introduzione al trattamento proposto dal centro NeuroVis.U.S.	14
b) Analisi dettagliata del trattamento utilizzato	15
• NRT (Neuro Restoration Training)	15
o Descrizione del training psicofisico	15
o Criteri di inclusione	16
o Stimoli presentati.....	16
o Metodo adottato.....	19
1) High Resolution Dynamic Perimetry (HRDP).....	20
2) Perimetria Rarebit.....	20
o Procedura d'esecuzione	21
o Evidenze sperimentali sull'efficacia.....	22
• rtACS (stimolazione ripetitiva transorbitale a corrente alternata)	23
o Descrizione della metodologia	23
o Criteri di esclusione	23
o Strumenti utilizzati e montaggio	23
• NRT in abbinamento alla rtACS	24
c) Test di trasferimento adoperati	24
1) Curva di sensibilità al contrasto	25
2) SLOAN	25
4 - Descrizione dei due pazienti otticopatici	27
o Caso clinico: paziente 1	27

o	Caso clinico: paziente 2	27
5	- Analisi qualitativa dei risultati del trattamento	29
o	Caso clinico: paziente 1	29
-	Compito NRT.....	29
-	Perimetria Rarebit (Fovea).....	29
-	SLOAN per acuità visiva centrale.....	30
-	Curva di sensibilità al contrasto	31
-	SLOAN per acuità visiva tachistoscopica	34
o	Caso clinico: paziente 2	35
-	Compito NRT.....	35
-	Perimetria Rarebit.....	36
-	Perimetria High Resolution Dynamic Perimetry (HRDP).....	38
-	SLOAN per acuità visiva centrale.....	39
-	Curva di sensibilità al contrasto	39
6	- Risultati e conclusioni dello studio sperimentale.....	41
7	- Bibliografia	44

1 - Cosa e quali sono i disturbi pre-chiasmatici

a) I DISTURBI PRE-CHIASMATICI: definizione e caratteristiche comuni

I disturbi pre-chiasmatici sono un gruppo di disturbi di interesse neuroftalmologico che si caratterizzano da un'eziologia legata ad una compromissione in un punto della via visiva antecedente al chiasma ottico (Làdavas & Berti, 2020). Il chiasma ottico è la zona del cervello in cui gli assoni delle cellule gangliari, presenti a livello della retina (RGC), decussano parzialmente, dando origine poi ai due tratti ottici (Bear et al., 2016).

I disturbi pre-chiasmatici possono essere indagati utilizzando tecniche di registrazione dei potenziali evocativi visivi (PEV). Posizionando degli elettrodi registranti nell'area occipitale in corrispondenza di Oz (zona medio-occipitale) e due lateralmente in due punti a distanza simmetrica da quello centrale, è possibile infatti ottenere informazioni sull'attività elettrica delle vie visive, deducendo dunque se il sistema visivo sia o no correttamente funzionante. La registrazione avviene durante la presentazione monoculare ma contemporanea nei due occhi di uno stimolo visivo che può essere strutturato secondo diversi pattern; il più impiegato nella pratica clinica è uno stimolo organizzato come una scacchiera o una serie di barre, dove gli elementi chiari e scuri si invertono in modo da ottenere variazioni di contrasto, seppur mantenendo la luminanza media costante. Utilizzando questa tipologia di stimolazione visiva con una bassa frequenza temporale (gli elementi del pattern si invertono di posizione con una rapidità compresa tra 1Hz e 4 Hz) è possibile registrare il "potenziale transiente". La risposta elettrofisiologica che si registra è composta, generalmente, da tre deflessioni del segnale elettrico in serie, caratterizzate da latenza e morfologia costanti: una componente negativa con una latenza di circa 70-75 ms, chiamata N75, una positiva con latenza di circa 100 ms, chiamata P100, seguita da un'ultima componente negativa caratterizzata da una latenza di 130-145 ms e nominata N140. La componente P100 sembra essere la più informativa per esplorare lo stato delle vie ottiche a livello pre-chiasmatico, poiché essa, in presenza di malfunzionamenti maculari o post-retinici, si presenta desincronizzata o con una latenza allungata (Stanzione & Pierantozzi, 2015).

Per la diagnosi differenziale tra i disturbi pre-chiasmatici è necessario non fermarsi all'analisi dei potenziali evocativi visivi, ma andare ad indagare, qualora si trovino delle anomalie a questo livello, la funzionalità retinica e maculare utilizzando tecniche

specifiche; tra queste, la tomografia a coerenza ottica (OCT), una tecnica di imaging non invasiva, è in grado di offrire un'istantanea degli strati retinici, fornendo informazioni sullo spessore e sullo stato delle fibre nervose retiniche (Costello et al., 2006)

Facendo uso della registrazione dei potenziali evocativi retinici e corticali è possibile distinguere le compromissioni pre-chiasmatiche a seconda della sede della lesione; questa può avvenire, dunque, a livello della retina o del nervo ottico, determinando così problematiche diverse proprie di distinti disturbi (Celesia, 1982).

Uno studio di Bola e colleghi (2014), nato con l'intento di indagare la connettività funzionale in pazienti con danni pre-chiasmatici, nello specifico con nervo ottico compromesso, ha evidenziato, inoltre, come i deficit visivi presenti in persone con problematiche pre-chiasmatiche non siano determinati unicamente da un malfunzionamento in sede della lesione, ma che dipendano anche da una causa più ampia, estesa a livello di network. Nel loro lavoro, hanno impiegato l'elettroencefalogramma (EEG) per registrare l'attività corticale di 15 pazienti con danno pre-chiasmatico acquisito e 13 individui sani; la registrazione avveniva in una situazione di *resting state* (in stato di riposo), in cui i partecipanti si trovavano in una stanza buia ed avevano l'istruzione di tenere gli occhi chiusi. Ciò che lo studio ha concluso è che i pazienti con lesione pre-chiasmatica hanno alterazioni nella connettività neurale, in particolare durante l'attività spontanea delle onde alpha. Questa desincronizzazione è stata associata alla diminuzione delle capacità percettive (Bola et al., 2014).

b) TIPOLOGIE DI DISTURBI PRE-CHIASMATICI: caratteristiche specifiche di ciascuna tipologia di disturbo

1) Maculopatia o Degenerazione maculare

- Descrizione a livello anatomico

La maculopatia è una patologia degenerativa che colpisce il tessuto retinico, in particolare la zona di massima risoluzione della retina, ovvero la macula. La macula, infatti, è il punto centrale della retina, in cui vi è la massima concentrazione di coni, legati alle cellule gangliari con rapporto massimo. La compromissione della macula determina deficit di visione centrale, mentre la visione periferica rimane inalterata (Maniglia et al., 2016). Le cause che innescano il processo di degenerazione sono molteplici, ma la più comune è

rappresentata dall'invecchiamento; la maculopatia dovuta all'invecchiamento, ovvero la cosiddetta "Degenerazione Maculare Senile" (AMD, "Age related Macular Degeneration"), è la causa più comune di ipovisione grave nella popolazione anziana nei paesi occidentali sviluppati (Liu et al., 2012).

- Problematiche neurochimiche

L'AMD si presenta in due forme: nella forma secca o nella forma umida (o essudativa). Nella forma secca, che rappresenta l'80% dei casi, ciò che avviene è un assottigliamento progressivo della retina centrale e la crescita di grumi proteici chiamati "drusen" (Boyd, 2022). Questa forma può evolvere in quella più avanzata, denominata "atrofica", oppure può anche progredire nella forma umida. La forma umida di AMD è caratterizzata dalla crescita anormale di nuovi vasi sanguigni, (i cosiddetti "neovasi"), che hanno origine dalla coroide e convogliano sotto la macula. Questi, data la loro fragilità, possono essere soggetti a emorragie, determinando così il rilascio sangue o altri fluidi al di sotto della retina (Mitchell & Bradley, 2006).

Ciò causa inoltre una cicatrizzazione a livello di macula (Boyd, 2022). Questa tipologia di AMD risulta quindi essere più grave, ma meno frequente (Mitchell & Bradley, 2006).

- Esiti comportamentali

La conseguenza di queste modificazioni neurochimiche è la formazione di uno scotoma centrale, che in questa patologia si presenta come una zona di non visione al centro del campo visivo, il cosiddetto "scotoma negativo" (Ministero della Salute, <https://www.iapb.it/maculopatie/>). La perdita della visione centrale ha ripercussioni su tutta una serie di attività quotidiane, come la lettura; questa capacità è stata indagata nei pazienti affetti da AMD da uno studio di Altinbay e İdil (2022). In questo studio, si è analizzata la performance in un compito di lettura in associazione alle caratteristiche del PRL; il PRL è quella regione della retina rimasta sana, e quindi specifica per ciascun paziente, che spesso viene utilizzata come punto di focus alternativo per supplire alla degenerazione della macula. Il PRL può essere più o meno stabile e il suo grado di stabilità è un fattore predittivo della velocità di lettura (Calabrese et al., 2016). Le conclusioni a cui sono arrivati Altinbay e İdil sono che il grado di stabilità di questo punto di fissazione (PRL) è significativamente associato alla distanza dalla fovea e non lo è

invece con la dimensione assoluta dello scotoma, la distanza relativa del PRL dallo scotoma e la distanza tra il PRL e i margini della lesione (Altinbay & İdil, 2022). Un altro sintomo tipico nelle maculopatie è la cosiddetta “metamorfosia”, ovvero la tendenza a percepire le immagini distorte (Xu et al., 2018). Questo aspetto può essere indagato dalla griglia di Amsler: i pazienti maculopatici vedono alcune linee o parti “ondulate, sfocate o sbiadite” (Boyd, 2022).

2) Otticopatia o Neuropatia Ottica

- Descrizione a livello anatomico

Il termine “otticopatia” (o “neuropatia ottica”) fa riferimento al malfunzionamento e/o alla degenerazione degli assoni che compongono il nervo ottico; questi sono gli assoni delle cellule gangliari retiniche, che in questa condizione patologica entrano in uno stato di apoptosi e di compromissione dei propri assoni che porta all’atrofizzazione del nervo ottico (You et al., 2013). Lo stato degli assoni delle cellule gangliari retiniche, e quindi dei nervi ottici, può essere indagato interpretando i dati ottenuti attraverso la registrazione dei PEV: utilizzando modelli murini (basati quindi sul funzionamento dei topi), alcuni studi hanno mostrato che vi è una correlazione lineare tra latenza del PEV e stato di demielinizzazione del nervo ottico (You et al., 2011).

- Problematiche neurochimiche

Alla base di questa compromissione vi sono diverse condizioni eziologiche, che portano alla distinzione tra:

- a. Otticopatia infiammatoria: emerge a seguito della neurite ottica, ovvero quella condizione infiammatoria del nervo ottico che porta a demielinizzazione, danno assonale e astrocitosi, e che prevede però alcuni gradi di riemilizzazione (You et al., 2013). Sebbene possa rimanere un fenomeno isolato, si stima che la neurite ottica emerga come sintomo iniziale della Sclerosi Multipla (SM) nel 15-20% dei pazienti e che comunque occorra nel 50% dei pazienti affetti da SM durante il decorso della patologia (Bacler, 2006). La SM, essendo una patologia neurodegenerativa caratterizzata dall’infiammazione della materia bianca del sistema nervoso centrale, può dunque determinare il processo di demielinizzazione dei nervi ottici (Stanzione & Pierantozzi, 2015).

Tra i fattori che hanno un ruolo critico nel processo di degenerazione assonale delle cellule gangliari retiniche troviamo:

- La produzione di enzimi proteolitici in risposta all'inflammazione acuta dovuta alla demielinizzazione (Luchinetti et al., 2011);
- La mancanza di supporto neurotrofico da parte della mielina o delle cellule che formano la mielina (Scolding & Franklin, 1998);
- Le alterazioni nella spaziatura dei neurofilamenti, come risultato di cambiamenti nello stato di fosforilazione e nella redistribuzione dei canali ionici sull'assone (Peterson et al., 2005).
- L'interruzione della normale interazione assone-mielina, nota come unità oligodendrociti-mielina-assone (Frohman et al., 2006).

Utile per la diagnosi è l'utilizzo dei PEV: la componente P100 in questi pazienti presenta ritardo della latenza (<10ms), anche nell'occhio non affetto, e limitate variazioni di ampiezza (Stanzione & Pierantozzi, 2015).

- b. **Otticopatia glaucomatosa:** è una neuropatia progressiva e irreversibile del nervo ottico caratterizzata dalla perdita delle cellule gangliari retiniche e delle fibre del nervo (Zegadło & Wierzbowska, 2021). A causare il glaucoma possono concorrere sia meccanismi vascolari che meccanici: l'apoptosi delle RGC è provocata da un aumento della pressione intraoculare (IOP), a sua volta dovuta, nella maggior parte dei casi, da una disfunzione autoregolatoria nel deflusso del sistema di scarico dell'occhio (Pillunat et al., 1997).
- c. **Neuropatia ottica ischemica:** è causata da un edema a livello degli assoni del nervo ottico, che non ricevendo più adeguato apporto sanguigno vanno incontro a degenerazione; questo innesca il processo di apoptosi con morte delle cellule gangliari retiniche (Stanzione & Pierantozzi, 2015). Sono presenti due forme di neuropatia ottica ischemica: quella posteriore (NOIP), nella quale il danno è a carico della porzione retrobulbare del nervo ottico, e quella anteriore (NOIA), molto più comune. Nella NOIA l'infarto è a carico dell'arteria centrale della retina, delle arterie ciliari posteriori e del plesso piale (You et al., 2013). Può essere di natura:
 - aterosclerotica (forma non arteritica), associata a fattori di rischio come ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo, obesità;

- infiammatoria (forma arteritica) (Ministero della Salute, <https://www.iapb.it/neuropatia-ottica-ischemica/>).

La forma non arteritica è ad oggi la causa più comune di perdita del visus monoculare oltre i 50 anni, seppur un terzo dei pazienti acquisisce un deficit visivo anche nell'altro occhio entro un intervallo di tempo variabile (Stanzione & Pierantozzi, 2015).

Registrandolo i segnali PEV, in questi pazienti si nota una marcata riduzione dell'ampiezza della P100 associata ad una scarsa modificazione della latenza, ma solo nell'occhio affetto (Wilson, 1978).

- d. Otticopatia dovuta ad intossicazione e nutrizione: la sofferenza del nervo ottico avviene a causa di carenze nutrizionali o esposizione ad agenti tossici. Tra le molte cause, le più comuni sono l'ingestione di metanolo, alcune tipologie di farmaci e antibiotici e il tabacco. A causare questa patologia concorrono anche i disturbi metabolici, quali il diabete mellito, l'insufficienza renale e le malattie della tiroide; ciò può essere spiegato dall'accumulo di sostanze tossiche nel corpo che si verifica in queste patologie. L'eziologia è multicomponentiale, ma sembra che gli individui che abusano di alcol e tabacco siano più soggetti a sviluppare questo tipo di neuropatia a causa del malassorbimento vitaminico che consegue all'uso cronico di queste sostanze (Sharma et al., 2011).
- e. Neuropatia ottica traumatica (TON): traumi orbitali, oculari, facciali e cranici possono portare ad una sofferenza a livello di nervo ottico (Bastakis et al., 2019). Si stima che l'otticopatia traumatica occorra nello 0,5- 5% dei casi di trauma cranico chiuso (Sarkies, 2004) e che l'età media dei soggetti che vanno incontro ad essa sia di 34 anni; le cause principali del trauma sembrano essere incidenti stradali, aggressioni e cadute (Levin et al., 1999). Si distingue in diretta, quando la compromissione del nervo ottico è causata da "proiettili, frammenti ossei, forze di avulsione o emorragie localizzate" (Sarkies, 2004) e indiretta, quando il nervo ottico subisce la pressione di traumi avvenuti sul bordo orbitario superiore e sulle aree del cranio frontotemporale (Anderson et al., 1982). Un'ulteriore causa di compressione del nervo ottico è rappresentata da una forma di tumore benigno a livello di ipofisi: il craniofaringioma. I craniofaringiomi sono malformazioni embriogeniche del tessuto dell'area sellare e parasellare, che, a causa della

vicinanza con i nervi ottici e il chiasma, possono causare perdita di acuità visiva e difetti del campo visivo (Müller, 2014). Facendo uso della registrazione dei PEV, si nota che i pazienti che presentano patologie compressive del nervo ottico hanno un segnale P100 desincronizzato, di bassa ampiezza e con una latenza più elevata (Blumhardt et al., 1977)

f. Otticopatia ereditaria: alla base della perdita di RGC nelle neuropatie ottiche ereditarie vi è la disfunzione mitocondriale (Milea et al., 2010; Yu-Wai-Man et al., 2011). Le neuropatie ottiche ereditarie più comuni sono:

- la neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON): gli individui che ne sono affetti presentano una mutazione puntiforme nei geni del DNA mitocondriale che codificano per il complesso I.
- la neuropatia ottica autosomica (DOA): la maggior parte dei pazienti presenta mutazioni nel gene OPA1, che codifica per l'omonima proteina, situata presso la membrana mitocondriale. Questa proteina è coinvolta nella biogenesi mitocondriale e nella replicazione del DNA mitocondriale, e una sua mutazione può portare ad atrofia e deterioramento del nervo ottico (You et al., 2013).

- **Esiti comportamentali**

Il danneggiamento del nervo ottico provoca la presenza di uno scotoma (Colen et al., 2000), che può essere “relativo” quando è associato ad una riduzione della sensibilità retinica, oppure “assoluto” se in determinate zone della retina vi è una totale scomparsa della sensibilità stessa. Nel caso dell'otticopatia, lo scotoma è di tipo “positivo”: i pazienti percepiscono una macchia a luminosità intermittente e di colore variabile proiettata sugli oggetti fissati (Ministero della Salute, <https://iapb.it/scotoma/>). I deficit visivi che questo comporta, ovvero la riduzione dell'acuità visiva e la presenza di zone di campo cieco, limitano sostanzialmente la capacità del soggetto di svolgere attività quotidiane legate alla visione (Ma et al. 2002). Utilizzando il QoL, un innovativo questionario di valutazione della qualità della vita visione-specifica, si è mostrato che anche la qualità della vita viene compromessa (Papageorgiou et al., 2007). Questi deficit possono andare incontro a recupero spontaneo nelle prime settimane e nei primi mesi successivi alla lesione; in pazienti non trattati solo nel 50% dei casi si hanno meccanismi di recupero spontanei a 3 mesi dal danno. Va sottolineato, inoltre, che quando vi è un recupero

spontaneo questo rimane parziale e la conseguente cecità rimasta resta permanente (Gall et al., 2011). Alla luce di ciò, risulta di fondamentale importanza lo sviluppo di tecniche terapeutiche che intervengano nella fase cronica del disturbo (Schmidt et al., 2013).

2 - Tipologie di trattamento dei disturbi pre-chiasmatici

In seguito ad una lesione periferica nelle vie visive, come in caso di una lesione pre-chiasmatica, la corteccia smetterà di ricevere gli input sensoriali normalmente afferiti dalla struttura lesionata; questa selettiva denervazione sensoriale comporta una serie di modificazioni nella rappresentazione visiva sensoriale. Queste modificazioni sono in prima battuta funzionali, ma, col tempo, determinano cambiamenti strutturali e irreversibili a livello di sinapsi neuronali. Le rappresentazioni somatosensitive corticali, e quindi anche quelle visive, sono però dinamiche, soggette alla cosiddetta “plasticità cerebrale”, quella capacità del cervello di adattare la propria organizzazione anatomico-funzionale a condizioni esterne ed interne. È dimostrato che queste modificazioni plastiche avvengono non solo nel periodo di sviluppo critico di una certa regione, ma si presentano fino all’età adulta e possono essere indirizzate verso specifici obiettivi da interventi riabilitativi (Làdavas et al., 2020).

a) APPRENDIMENTO PERCETTIVO

L’apprendimento percettivo è una forma di memoria a lungo termine non dichiarativa che comporta miglioramenti duraturi nelle capacità di percezione, in questo caso visiva, in seguito alla pratica (Vaitheeswaran et al., 2014).

I meccanismi grazie ai quali ciò avviene sono alla base del potenziamento a lungo termine: l’attivazione ripetuta degli stessi gruppi neurali (legge di Hebb) induce processi biochimici che conducono ad una modificazione della sensibilità neuronale con il rafforzamento del circuito stimolato. Tra questi meccanismi, troviamo l’aumento dei recettori post-sinaptici, l’aumento del neurotrasmettitore presinaptico e lo sprouting dei bottoni terminali (Bisacchi & Tressoldi, 2009).

Studi hanno mostrato che questa forma di apprendimento avviene per qualsiasi funzione visiva e qualsiasi caratteristica dello stimolo (Fahle, 2015), ma che ci sia una certa selettività nel miglioramento. Utilizzando la fMRI, Schwartz e colleghi (2002) hanno mostrato che l’apprendimento è specifico per l’occhio allenato e per la posizione retinica dello stimolo proposto: dopo 24 ore da una singola sessione di training monoculare sulla discriminazione visiva di tessiture (eseguita presentando gli stimoli in un quadrante visivo), l’attività neuronale nella corrispondente area retinotopica della corteccia visiva primaria (V1) era maggiore rispetto a quella dell’area corrispondente all’occhio non

allenato (Schwartz et al., 2002). Uno studio di Casco e colleghi (2014) ha invece condotto a risultati diversi: allenando partecipanti miopi con un compito di detezione di uno stimolo centrale affiancato a due stimoli laterali a distanza variabile, si è registrato un miglioramento della funzione di sensibilità al contrasto e dell'acuità visiva sia nell'occhio allenato che in quello non allenato, mostrando come i miglioramenti potrebbero essere associati a una modulazione delle interazioni laterali tra target e flanker che avvengono a un livello in cui gli input provenienti dai due occhi convergono. Inoltre, lo stesso studio dimostra che vi è specificità per le caratteristiche primarie dello stimolo (orientazione e frequenza spaziale) (Casco et al., 2014). Queste evidenze hanno portato a sostenere che le modifiche neurali conseguenti a questa forma di apprendimento avvengono in V1, dove i neuroni hanno un campo recettivo piccolo e risposta lineare; dopo questo stadio nella gerarchia delle vie visive, inoltre, solo poche cellule hanno campi recettivi monoculari (Bear et al., 2016). Ed è proprio in V1 che, a seguito della presentazione di uno stimolo visivo, viene elicitata la cosiddetta "C1", ovvero la componente precoce dell'elaborazione visiva che si evidenzia nell'attività dell'EEG circa 40 ms dopo la stimolazione visiva. Questa componente, propriamente percettiva poiché troppo precoce per essere soggetta all'influenza di processi attentivi top-down, viene modificata dall'apprendimento percettivo: è quanto concludono Pourtois e colleghi (2008) registrando l'attività elettroencefalica di pazienti che si erano allenati 24 ore prima con un compito di discriminazione di tessiture (Pourtois et al., 2008). L'apprendimento percettivo è in grado, dunque, di elicitarne plasticità, ma perché avvengano modificazioni a lungo termine nel sistema percettivo è necessaria un'esperienza attiva e ripetuta (Karni & Sagi, 1991). I training sono incentrati su compiti semplici, quali la discriminazione percettiva e la capacità di rilevamento degli stimoli, ma possono portare a miglioramenti in compiti complessi, come la discriminazione di figure complesse (Kumano & Uka, 2013) e la capacità di lettura (Chung, 2011). Solo grazie a queste evidenze di generalizzazione dei miglioramenti si è iniziato a considerare l'apprendimento percettivo come uno strumento utile per il trattamento dei disturbi visivi. Nuovi studi, infatti, mostrano che, associata la specificità di questa forma di apprendimento, c'è un tipo di trasferimento dei miglioramenti appresi: il miglioramento avviene anche per compiti complessi, diversi da quelli con cui i pazienti si allenano, che sottintendono allo stesso pattern di neuroni allenati. Questi risultati sono possibili combinando diverse tecniche,

come l'utilizzo di programmi di allenamento che impiegano diverse caratteristiche dello stimolo (Xiao et al., 2008; Harris et al., 2012), sfruttando procedure di rinforzo (Seitz & Watanabe, 2009), o abbinando all'apprendimento percettivo le procedure di stimolazione cerebrale non invasive (Fertonani et al., 2011). Queste tecniche sono state adoperate per il trattamento di disturbi pre-chiasmatici. In studio di un caso singolo, Vatheedwaran e colleghi (2014) hanno sottoposto una paziente affetta da neuropatia ottica traumatica ad un allenamento con un compito di rilevazione di una Gabor a diversi contrasti, affiancata da due fianchi a distanza variabile. La paziente ha ottenuto miglioramenti nella sensibilità al contrasto che si sono generalizzati in miglioramenti anche nell'acuità visiva (Vatheedwaran et al., 2014). Nel trattamento della maculopatia è di rilevante importanza uno studio di Maniglia e colleghi (2016): due tipi di compiti di rilevazione del contrasto (uno Sì/No senza feedback e uno di scelta forzata con due alternative) di una Gabor, affiancata da due fianchi ad alto contrasto a distanza variabile, hanno portato i pazienti ad un miglioramento significativo nel compito, che ha condotto anche ad un miglioramento nell'acuità visiva. Questi risultati mostrano che l'apprendimento percettivo a seguito dell'allenamento con un compito di mascheramento laterale può portare ad un aumento nella sensibilità neuronale in modo non invasivo e di lunga durata; ciò migliora le capacità residue potenziando il PRL in pazienti con perdita della visione centrale (Maniglia et al., 2016).

b) TECNICHE DI STIMOLAZIONE ELETTRICA

La stimolazione elettrica come tecnica utile al trattamento dei disturbi visivi pre-chiasmatici è stata utilizzata per la prima volta in uno studio volto a cercare di recuperare la visione in pazienti affetti da maculopatia legata all'età (AMD) e retinite pigmentosa (RP). La retinite pigmentosa è la distrofia retinica ereditaria più comune e porta ad una progressiva perdita del campo visivo a causa della degenerazione dei fotorecettori (Roberts, 2022). Nel loro studio, Humayun e colleghi (2009) hanno stimolato elettricamente la retina di 10 pazienti applicando 9 o 25 elettrodi sopra la macula in caso di AMD e sopra la macula ed in regioni extramaculari negli individui con RP. Gli elettrodi attivi erano stati quindi inseriti attraverso il bulbo oculare grazie all'utilizzo di un microscopio chirurgico, mentre l'elettrodo di terra era posizionato sulla spalla omolaterale del paziente. Durante la stimolazione bifasica i pazienti hanno affermato di

vedere forme semplici poste nella posizione retinotopica corrispondente agli elettrodi attivi. Questi risultati hanno dimostrato che la stimolazione elettrica controllata e diretta della retina provoca percetti visivi focali (Humayun et al., 2009). Successivamente a queste conclusioni, sono state proposte nuove metodologie d'utilizzo della stimolazione elettrica a scopo riabilitativo in pazienti con visione compromessa a causa di una lesione pre-chiasmatica. Questi studi sono stati analizzati da una revisione di Perin e colleghi (2020), che ha riconosciuto la stimolazione ripetitiva transorbitale a corrente alternata (rtACS) come l'unica tecnica definitivamente ed altamente efficace in base ai criteri della Federazione Europea delle Società Neurologiche (Perin et al., 2020). La rtACS è stata utilizzata soprattutto nel trattamento dell'otticopatia, mostrando risultati considerevoli e promettenti. Tra gli effetti benefici, uno studio di Fedorov e colleghi (2007) ha registrato un miglioramento dell'acuità visiva nei pazienti trattati con una o due sessioni di rtACS per dieci giorni (parametri: 1000m, 5-20Hz); in questo lavoro sperimentale i due elettrodi attivi erano posizionati sulla pelle vicino a ciascuna cavità orbitale, mentre l'elettrodo di riferimento era posto sul braccio destro (Fedorov et al, 2007). Posizionando i due elettrodi attivi sulle palpebre superiori e un elettrodo di riferimento sul polso destro e inducendo una corrente elettrica di 8-25 Hz per 20-50 minuti per 10 giorni, Gall e colleghi (2016) hanno registrato anche una diminuzione dei tempi di reazione (Gall et al., 2016). Questi miglioramenti sono percepiti soggettivamente dai pazienti trattati: è l'importante conclusione a cui arriva uno studio di Gall e colleghi (2011) che analizza la qualità soggettiva della vita correlata alle abilità visive in pazienti otticopatici che sono stati sottoposti ad un trattamento con rtACS (5-20 Hz, 500 μ A) per 10 giorni (Gall et al., 2011). I meccanismi che sottendono al funzionamento della rtACS sono stati indagati da numerosi studi, che hanno portato a tali conclusioni: la rtACS agisce sulla risincronizzazione delle onde alpha (Schmidt et al., 2013), comporta una maggiore risposta BOLD nella corteccia occipitale (Sabel et al., 2011) ed induce il pruning dendritico, che ha un effetto nell'interruzione della morte eccitotossica delle cellule gangliari in seguito ad un danno al nervo ottico (Henrich-Noack et al., 2017). Sabel e colleghi (2011), per spiegare come la stimolazione elettrica possa agire a livello cerebrale, hanno proposto la "teoria dell'attivazione della visione residua": le applicazioni non invasive di corrente agiscono sulle strutture funzionali residue (solitamente, infatti, la perdita della vista nei pazienti colpiti da ictus, neurotraumi, glaucoma, ambliopia e

AMD non è completa) e portano al rafforzamento della trasmissione sinaptica, alla sincronizzare delle strutture parzialmente danneggiate e alla riconnessione delle reti neuronali (Sabel et al., 2011). Sviluppi recenti hanno studiato gli effetti della rtACS abbinata alla stimolazione visiva per il trattamento della RP: rispetto ad un gruppo che aveva ricevuto solamente la stimolazione elettrica, un secondo gruppo sottoposto anche alla presentazione di un modello visivo strutturato (per 10 minuti per ciascun occhio) ha ottenuto miglioramenti più marcati nei campi visivi e nella sensibilità retinica (de Rossi et al., 2020).

3 - Descrizione del protocollo NRT abbinato alla rtACS per il trattamento dell'otticopatia

a) Introduzione al trattamento proposto dal centro NeuroVis.U.S.

L'innovativo protocollo riabilitativo proposto dal Laboratorio di Ricerca e di Intervento NeuroVis.U.S. è stato sviluppato dall'intento di studiare l'effetto di un intervento che combini l'apprendimento percettivo con la stimolazione elettrica nel trattamento dell'otticopatia. Nel capitolo precedente, infatti, sono stati riportati studi che dimostrano gli effetti riabilitativi dei due tipi di trattamento applicati separatamente, ma prima di questo studio sperimentale nessun lavoro presente in letteratura aveva indagato la loro associazione per l'intervento nell'otticopatia. Nello studio sperimentale che ha preso in analisi questo lavoro di tesi si è cercato di indagare se un allenamento che preveda un compito di detezione semplice di uno stimolo Gabor possa portare ad un abbassamento delle soglie di contrasto nelle condizioni allenate. Nello specifico, è stato utilizzato l'NRT (Neuro Restoration Training), un protocollo di stimolazione visiva che viene reso sufficientemente complesso, ripetitivo e sostenuto in modo tale da sfruttare i meccanismi dell'apprendimento percettivo. Inoltre, l'ipotesi è che il recupero indotto dalla stimolazione fisica possa essere favorito da un programma riabilitativo che includa anche la stimolazione elettrica dei detettori luminosi dei livelli precoci della sensazione visiva. Le possibilità applicative di un trattamento combinato sono offerte, fra tutti, dallo studio di de Rossi e colleghi (2020), esplicito nel capitolo precedente: applicando la rtACS a pazienti affetti da retinite pigmentosa, che eseguivano in abbinamento un compito di stimolazione visiva, è stato concluso che la rtACS induceva cambiamenti più solidi e duraturi (de Rossi et al., 2020).

L'interesse del centro NeuroVis.U.S. è stabilire anche se il miglioramento nelle funzioni allenate dal compito si trasferisce a funzioni di più alto livello utili nella vita quotidiana, quali l'acuità visiva, ed a stimoli non direttamente allenati. Non avendo un campione con una numerosità adeguata, queste ipotesi sono state indagate utilizzando l'analisi qualitativa dei dati ottenuti nel compito NRT ed esaminando i dati rilevati da alcuni test di trasferimento (quali il test SLOAN e la curva di sensibilità al contrasto), ovvero strumenti che verificano se il trattamento ha avuto degli effetti su compiti complessi, diversi da quelli con cui i pazienti si allenano. Viene valutato anche lo stato dello scotoma

facendo uso delle perimetrie Rarebit e del High Resolution Dynamic Perimetry (HRDP), così da capire se vi sono state modifiche nel campo visivo.

Il capitolo tratterà inizialmente dell'allenamento NRT nel dettaglio, per poi prendere in esame la metodologia di rtACS e il trattamento combinato adottati dal Centro. In ultimo, verranno presentati i test di trasferimento che vengono adoperati nella pratica sperimentale.

b) Analisi dettagliata del trattamento utilizzato

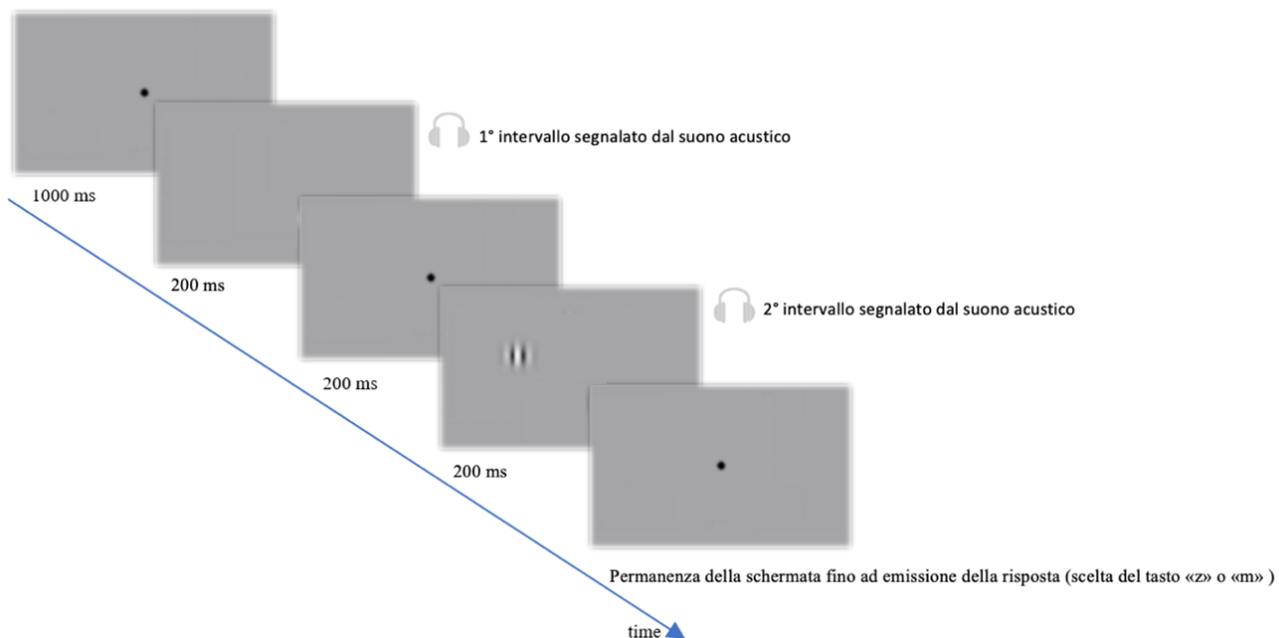
- **NRT (Neuro Restoration Training)**

- Descrizione del training psicofisico

All'interno dell'equipe del centro NeuroVis.U.S. viene utilizzato il protocollo sperimentale NRT, un training comportamentale impiegato a scopi riabilitativi in caso di emianopsia e otticopatia che si esegue grazie all'utilizzo di un computer a parametri standardizzati (Casco et al., 2018). Il training consiste in un compito di discriminazione di una Gabor a contrasto variabile, dove per contrasto si intende la differenza percentuale tra la massima luminanza della sbarra chiara e la minima luminanza della sbarra scura (Maffei, 1995). La differenza di luminanza del pattern si riduce all'aumentare della sensibilità, così che possa essere calcolata la soglia del paziente. La risposta è forzata fra due intervalli temporali (2IFC): lo stimolo appare in concomitanza di un suono ed il paziente deve pigiare un determinato tasto o uno alternativo a seconda che lo stimolo sia rilevato dopo il primo o il secondo dei due suoni presentati. A seguito della risposta, un feedback uditivo avvisa in caso di errore. Questo allenamento, basato sullo svolgimento ripetuto di un compito visivo specifico, potrebbe aumentare il campo visivo dei pazienti con problematiche pre-chiasmatiche grazie ad una riorganizzazione corticale.

La figura 1 (nella pagina successiva) mostra il compito graficamente; nell'esempio, lo stimolo Gabor è nella condizione statico, ha orientazione 0 e appare in concomitanza con il secondo suono. La posizione non è indicativa, in quanto le quattro posizioni vengono stabilite sulla base delle caratteristiche del campo visivo di ciascun paziente.

Figura 1



- Criteri di inclusione

Prima di iniziare il programma di allenamento, si valuta se il paziente soddisfa i seguenti aspetti richiesti:

- 1) presenza di perdita del campo visivo causata da un danno al nervo ottico;
- 2) presenza di una visione residua misurabile;
- 3) stabilità della patologia da almeno 6 mesi ed un campo visivo stabile da usare come baseline valutato con una perimetria ripetuta, precedente all'esordio;
- 4) assenza di comorbidità di natura psichiatrica;
- 5) assenza di deficit cognitivi e motori che possono compromettere la riabilitazione e l'uso della tastiera. Questi sono valutati attraverso relazioni neuropsicologiche svolte in altre sedi.

- Stimoli presentati

Lo stimolo utilizzato per attivare in modo ottimale i neuroni visivi, poiché mima il loro profilo di risposta dipendente dalle frequenze ed i contrasti, è lo stimolo Gabor, che consiste in un reticolo sinusoidale presentato all'interno di una finestra gaussiana. Esso si ottiene moltiplicando la funzione sinusoidale con una funzione gaussiana con $\sigma=4.5$ (Casco et al., 2018). Ogni Gabor è caratterizzata da una lunghezza d'onda (λ), da una fase

(φ) e dalla deviazione standard (σ) dell'involuppo gaussiano di luminanza nello spazio (x , y) dell'immagine.

La formula con cui viene ricavato uno stimolo Gabor è la seguente:

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

con $\sigma = \lambda$ e $\varphi = 0$ (Barollo et al., 2017).

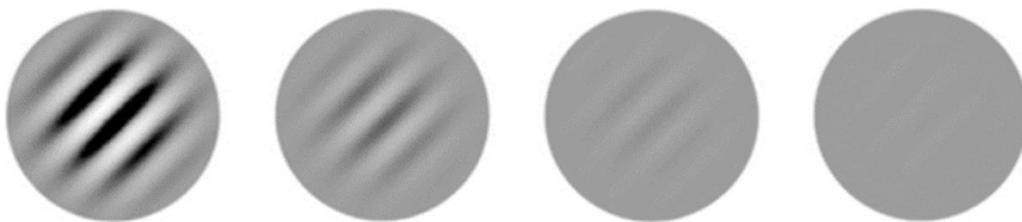
Gli stimoli Gabor presentano inoltre una determinata frequenza spaziale, ovvero il numero di cicli di un reticolo per unità di angolo visivo (Maffei, 1995). La frequenza spaziale degli stimoli presentati varia tra 1 e 4 cicli/grado, a seconda dell'eccentricità della Gabor, e la dimensione è definita dal sigma dell'involuppo gaussiano espresso in gradi (Casco et al., 2018). Il contrasto dei reticoli ad onda sinusoidale può andare da 100% a 0,42% e viene calcolato seguendo la formula di Michelson:

$$\text{Contrasto di Michelson}(M) = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}}$$

Il valore iniziale del contrasto nel compito NRT è pari a 20%.

Nell'immagine presentata in figura 2 viene mostrato uno stimolo Gabor a contrasto progressivamente minore.

Figura 2



Lo stimolo appare per una durata generalmente modulata in modo da permettere l'esecuzione del compito, variandola in multipli di 100 ms, ma cercando di ridurre le durate inizialmente lunghe in modo che non superino i 200 ms; ciò viene fatto per evitare che il paziente programmi ed esegua una saccade verso la posizione del target.

Lo stimolo Gabor può essere presentato in tre condizioni, quattro posizioni e quattro orientazioni possibili.

- Condizioni

A seconda della modalità in cui viene presentata la Gabor si distinguono 3 condizioni:

- 1- Statico: le bande della Gabor hanno un pattern stabile. Questa condizione ha lo scopo di stimolare in misura maggiore la via parvocellulare.
- 2- Movimento: le bande della Gabor si muovono nel pattern (6 gradi al secondo).
- 3- Flicker: la Gabor sembra sfarfallare (20Hz).

Queste ultime due condizioni, soprattutto a frequenza spaziale bassa, attivano principalmente il sistema magnocellulare; se la frequenza spaziale aumenta, si attivano preferibilmente entrambi i sistemi, quindi sia quello magnocellulare sia quello parvocellulare.

- Posizioni

Le posizioni del campo visivo in cui la Gabor appare sono quattro e sono scelte sulla base della perimetria Humphreys del paziente. La scelta è fondamentale e segue uno schema preciso. I quadri di compromissione dei pazienti otticopatici sono solitamente molto complessi; quindi, la scelta si basa sulle caratteristiche specifiche del paziente:

- in caso di scotoma centrale la stimolazione visiva avviene intorno alla zona foveale, sede del deficit.
- In caso di compromissione con esito simile a quello emianoptico:
 - Le posizioni 1 e 2 sono collocate nelle zone di transizione, ovvero per il 90% nel campo cieco e per il restante 10% nel campo visibile;
 - La posizione 3 è nel campo cieco, così da migliorare le funzioni di alto livello, come la capacità di “visione cieca”, stimolando le vie visive che by-passano V1;
 - La posizione 4 è simmetrica alla 3 nel campo visivo controlaterale e funge da controllo sui movimenti oculari.

Lo scopo è quello di ampliare il campo visivo allenando le cellule che rispondono a stimoli visivi nelle zone di transizione, ovvero quelle zone in cui non si è persa totalmente la risposta visiva, ma questa non è ottimale.

Le quattro posizioni sono presentate in tutti i trial, ma in modo randomizzato, così da non creare aspettative nel paziente e favorire l'apprendimento implicito.

- Orientazioni

Le bande della Gabor hanno orientazione di 0° (orientazione verticale) nelle condizioni movimento e “flicker”, mentre nella condizione statico possono anche avere orientazione di 90° (orientazione orizzontale), 45° e 135° (barre inclinate). Le diverse orientazioni sono pensate per coprire tutti i possibili assi dei campi recettivi dei neuroni dell’area stimolata, in modo da avere un allenamento completo.

- Metodo adottato

Per programmare e seguire l’andamento dei pazienti durante l’allenamento con il training comportamentale vengono adoperati vari strumenti. Al fine di predisporre la frequenza spaziale, la durata e la grandezza degli stimoli presentati, viene usato il software Matlab con l’estensione della Psychtoolbox (Brainard, 1997; Pelli, 1997). Per eseguire l’allenamento da casa si utilizza un computer HP notebook 250 G6 – Core i3 6006U – RAM DDR4 4GB – HDD500GB – LED 15,6” – Windows 10 PRO. Durante le valutazioni, il Centro dispone di un monitor LCD Asus ML248H da 24 pollici, con una frequenza di aggiornamento di 60 Hz e risoluzione dello schermo 1920×1080 . Nei due computer sono installati un colorimetro e un fotometro. Il colorimetro Spyder 4 Elite (DataColor) permette di eseguire una correzione gamma per ogni canale di colore tramite calibrazione con il colorimetro, mentre il fotometro Minolta LS-100 verifica ulteriormente la calibrazione, impostando la luminanza media a 50 cd/m². Per acquisire 10,8 bit di luminanza (1786 livelli di grigio) su un display a 8 bit e ottenere un valore di soglia teorico del contrasto di Michelson analoghi a 0,0011 (con una luminanza media di 50cd/m²), viene adottato l’algoritmo "Bit- Stealing" (Tyler, 1997). A differenza della fase di allenamento, nei momenti di valutazione il Centro dispone di un eye-tracker (Eye tribe), che permette di monitorare la fissazione dei pazienti controllando i loro movimenti oculari e la loro fissazione. Questo strumento possiede una precisione che varia da 0,5 a 1 grado, con una deviazione minore di 0,3 gradi.

Chi si rivolge al Laboratorio di Ricerca e di Intervento NeuroVis.U.S. viene sottoposto ad una valutazione iniziale che, se si decide di intraprendere un percorso riabilitativo, viene confrontata con la valutazione finale al termine del trattamento. Per consentire la confrontabilità dei dati raccolti, nei due momenti vengono svolti gli stessi test. I test che vengono proposti al paziente sono divisi in sezioni in base all’obiettivo della raccolta dati;

sono eseguiti utilizzando il monitor del Centro e possono essere svolti per mezzo dei software MATLAB e FRACT.

Per valutare l'entità dello scotoma prima, durante e dopo il training psicofisico e la sua potenziale riduzione vengono utilizzati i seguenti test:

- 1) High Resolution Dynamic Perimetry (HRDP): questa procedura permette di valutare l'estensione dello scotoma per mezzo di un target molto luminoso (0,9 contrasto di Weber). Il test viene eseguito utilizzando MATLAB e il partecipante è seduto a 57 cm dallo schermo e ha l'indicazione di mantenere la fissazione sul centro per l'intera durata del test. Lo stimolo consiste in un pallino bianco circolare di 0,5 gradi di diametro ed appare in uno dei 48 punti di partenza possibili, equidistanti e posizionati lungo l'asse verticale di 12,8 gradi sopra e sotto la crocetta di fissazione. Il test consiste in un blocco di 96 prove, nelle quali lo stimolo si sposta lungo una traiettoria orizzontale a 3 gradi/sec per 41 gradi. La macchia circolare appare nel bordo sinistro o destro con uguale probabilità ed i pazienti hanno il compito di premere il tasto di risposta appropriato il più velocemente possibile quando percepiscono che il bersaglio scompare o riappare nel loro campo visivo. L'utilità dell'usare uno stimolo ad alto contrasto consiste nel fatto che il target può essere rilevato all'interno della regione di cecità parziale, ma non nel campo di cecità totale; dunque, calcolando la media delle posizioni lungo l'asse orizzontale di comparsa/scomparsa dello stimolo, è possibile tracciare il perimetro dello scotoma (Casco et al., 2018).
- 2) Perimetria Rarebit: questa metodologia, che si esegue utilizzando il software Rarebit perimetry (versione 4) consiste nella presentazione tachistoscopica di micropuntini ad alta luminanza e permette di valutare l'abilità di detezione spaziale del paziente. Gli stimoli utilizzati sono due minuscoli punti luminosi bianchi ad alto contrasto, con diametro pari al 50% del minimo angolo di risoluzione (MAR), ed appaiono su di uno schermo scuro LCD (Frisén, 2003). Mentre il contrasto dei punti rimane fisso durante l'intera durata del test, la dimensione degli stimoli aumenta in funzione dell'eccentricità, così da mantenere immutato il MAR in ogni posizione del campo visivo testata. Il test viene eseguito binocularmente o monocularmente e possono venir presentati o nessuno stimolo (in questo caso il paziente non deve cliccare nessun tasto) o

uno dei due micropuntini (in questo caso il paziente deve cliccare un tasto indicato una volta) oppure possono apparire contemporaneamente i due stimoli di durata massima pari a 200 msec distanti l'uno dall'altro di 4 gradi (in quest'ultimo caso il paziente ha l'indicazione di cliccare il tasto due volte). Mentre il soggetto mantiene la fissazione sulla crocetta in movimento sullo schermo, ciascuno stimolo appare casualmente in una delle 24 aree rettangolari (di dimensioni: $6^\circ \times 8^\circ$ nelle porzioni centrali e $6^\circ \times 14^\circ$ in periferia) in cui è stata scomposta la regione di area estesa fino a 30° lungo il meridiano orizzontale e 20° lungo quello verticale dal punto di fissazione (Alecí et al., 2012). Ciascuna sezione viene testata 10 volte, fino a ricavare la percentuale di risposte corrette (avvenuta corretta detezione), le cosiddette "Hit Rates" (HR), sul totale di presentazioni. La perimetria Rarebit rappresenta, infatti, una procedura probabilistica, attraverso la quale si può indagare il danno al campo visivo per mezzo della valutazione dello stato di continuità spaziale dei campi recettivi della matrice neuroretinica (Frisén, 2003).

- Procedura d'esecuzione

Il training è svolto in visione monoculare basandosi sui dati della perimetria Rarebit, si esegue al buio e a 57 cm di distanza dal monitor del computer, mantenendo lo sguardo su una crocetta di fissazione centrale. La procedura utilizza algoritmi che monitorano l'eccentricità degli stimoli e i loro parametri spazio-temporali.

La soglia del soggetto è calcolata con una procedura adattiva: il livello di contrasto dello stimolo varia in funzione delle risposte, adattandosi alla performance del soggetto. La procedura è a scala 3 down-1 up, ovvero prevede che in seguito a tre risposte corrette il contrasto diminuisca (rendendo lo stimolo meno visibile), mentre dopo ad un'unica risposta sbagliata il contrasto salga di nuovo (rendendo lo stimolo più visibile). Questa procedura traccia il 79,4% della funzione psicometrica e calcola la soglia ottenendola dalla media delle ultime sei "inversioni" (*reversal*); per inversioni si intende il "cambio di risposta", ovvero il valore di luminanza in cui il partecipante passa da una risposta corretta ad una sbagliata (Levit, 1971)

Perché il training possa portare ad apprendimento a lungo termine è fondamentale che sia ripetuto nel tempo e che abbia durata e difficoltà adeguate. Per questo motivo, il compito

si esegue in circa 45 minuti ed il protocollo prevede quattro sessioni di allenamento settimanali, ciascuna delle quali è organizzata secondo uno schema preciso: in ogni sessione giornaliera sono previsti due blocchi con il Gabor statico con la stessa orientazione ed un ultimo con il Gabor tremolante o in movimento. Nella figura 3 è presentata la tabella che devono seguire i pazienti per i loro allenamenti settimanali.

Figura 3

PROCEDURA HOME BASED TRAINING			
	Esercizio 1 STATIC	Esercizio 2 MOTION	Esercizio 3 FLICKER
	Statistico-0	Statico-0	Motion-0
Giorno 1	Statistico-0	Statico-0	Motion-0
Giorno 2	Statistico-90	Statico-90	Flicker-0
Giorno 3	Statistico-135	Statico-135	Motion-0
Giorno 4	Statistico-45	Statico-45	Flicker-0

I dati registrati dal computer del paziente in ogni sessione giornaliera vengono automaticamente inviati al computer del laboratorio; vengono poi discussi e analizzati settimanalmente dall'equipe, che elabora un feedback da inviare al paziente.

- Evidenze sperimentali sull'efficacia

In uno studio di Casco e colleghi (2018) sono stati analizzati i risultati ottenuti in seguito all'utilizzo del protocollo NRT per la riabilitazione dell'emianopsia. Dieci pazienti, con emianopsia insorta a causa di una lesione dell'area visiva primaria (V1), hanno partecipato al training psicofisico per una durata di 3-12 mesi, compatibilmente alle esigenze ed alla compliance di ciascun soggetto. Alla conclusione del trattamento, per tutti i pazienti è stata evidenziata una riduzione significativa della soglia di contrasto per gli stimoli Gabor nelle zone di transizione (posizione 1 e 2), che si traduce dunque in un aumento della sensibilità al contrasto. Inoltre, analizzando i risultati delle perimetrie, è stato registrato uno spostamento verticale delle zone di transizione di mediamente 5-6 gradi; ciò significa che vi era stato aumento dell'area del campo visivo a discapito di quello cieco. Tra i risultati ottenuti vi è anche l'aumento medio dell'acuità visiva misurata

con il test SLOAN: i pazienti erano in grado di rilevare le lettere presentate con diverse eccentricità ad una distanza maggiore. Ciò porta a concludere che vi era stato un trasferimento del miglioramento ottenuto nel compito di detezione semplice del Gabor ad altre abilità non direttamente allenate (Casco et al., 2018).

- **rtACS (stimolazione ripetitiva transorbitale a corrente alternata)**

- Descrizione della metodologia

La stimolazione viene sottoposta con un doppio montaggio su entrambi gli occhi in contemporanea, per un periodo di 5 sedute a settimana per 2 settimane totali. I parametri della corrente applicata sono:

- Tipo di corrente: pulsata
- Durata impulso: 50ms
- Intervallo fra due impulsi: 100ms
- Numero di ripetizioni: 500
- Intensità massima: 6.67 Hz
- Durata di un blocco di stimolazione: circa 75 secondi
- Numeri di blocchi di stimolazione: 40 consecutivi
- Numero di impulsi totali per singolo occhio: 2000

- Criteri di esclusione

Il protocollo prevede l'esclusione dalla procedura in caso il soggetto soddisfi i seguenti criteri:

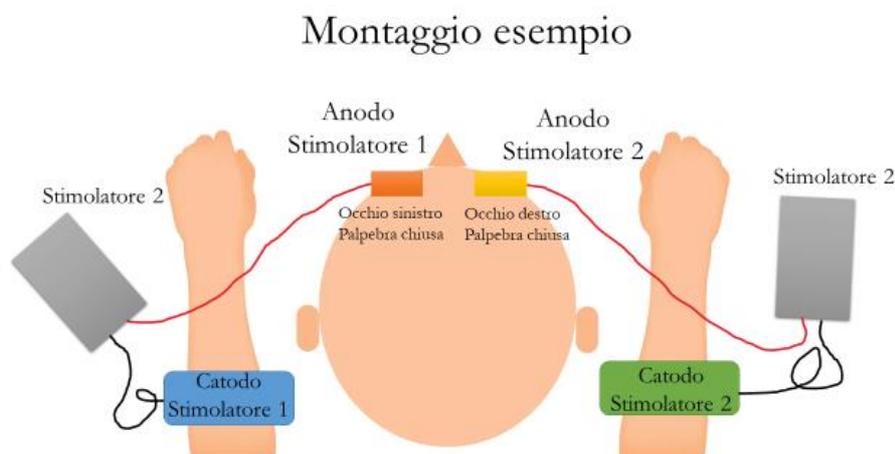
- 1) Presenza di impianti metallici nel corpo;
- 2) Condizioni mediche a rischio, come ad esempio problematiche cardiache;
- 3) Uso cronico di farmaci neuroattivanti;
- 4) Presenza o familiarità di Epilessia.

- Strumenti utilizzati e montaggio

Per svolgere le sessioni di stimolazione è usato un sistema a multifunzione per la stimolazione elettrica transcranica a bassa intensità BrainSTIM, programmabile attraverso un software che ha interfacciato lo stimolatore con il computer via Bluetooth.

Vengono utilizzati due stimolatore e il montaggio avviene posizionando sopra ciascun occhio chiuso un elettrodo inserito in una spugna rettangolare imbevuta di soluzione fisiologica (in modo da favorire la conduzione della corrente) e sulle braccia l'altro elettrodo, di maggiore ampiezza, anch'esso inserito in una spugna bagnata della stessa soluzione (composta da cloruro di sodio e acqua). Gli stimolatori vengono fatti partire in successione, e, essendo applicata una corrente alternata, anodo e catodo si alternano durante la stimolazione. La figura 4 mostra graficamente la procedura di montaggio utilizzata.

Figura 4



- **NRT in abbinamento alla rtACS**

In abbinamento alla stimolazione elettrica, prima e dopo la fase di stimolazione il protocollo NRT prevede un periodo di 15 giorni in cui il paziente si allena una volta ogni giorno. Durante il trattamento con la stimolazione, invece, include una sessione prima e una dopo la tACS pulsata per 10 giorni consecutivi: all'interno della stessa giornata sono svolte sempre due sessioni di statico e una sessione o di movimento o di flicker, con gli stessi parametri nei due momenti. Questo garantisce la specificità dell'allenamento e la confrontabilità dei risultati ottenuti nelle fasi pre e post stimolazione.

c) Test di trasferimento adoperati

Per valutare il possibile trasferimento degli effetti dell'allenamento alle funzioni di alto livello e a stimoli non allenati, si eseguono i seguenti test:

- 1) Curva di sensibilità al contrasto: è un test che viene somministrato per valutare se l'allenamento con l'NRT ha avuto effetto sulla prestazione in compiti non allenati. Il compito consiste nella detezione di uno stimolo Gabor centrale a contrasto variabile e con una dimensione stabile in funzione della grandezza dello scotoma del paziente (la dimensione dello stimolo aumenta all'aumentare del deficit di campo visivo). La Gabor può apparire con quattro diverse orientazioni, può quindi avere un'orientazione orizzontale, verticale o diagonale con due possibili inclinazioni; il soggetto deve discriminare l'orientazione e scegliere una delle quattro alternative di risposta (compito a scelta forzata tra quattro alternative). Se il paziente fornisce una risposta sbagliata viene informato da un feedback acustico. Sulla base dell'accuratezza della risposta varia il contrasto degli stimoli in sequenza e viene così calcolata la soglia. La frequenza spaziale della Gabor viene aumentata in blocchi distinti: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11 e 15 cicli/°. Per eseguire il test il paziente viene utilizzato il software FRACT (Bach, 1996); il paziente è posto a 2 metri di distanza dallo schermo ed il tempo di presentazione massimo di ciascuno stimolo è pari a 30 secondi (Barollo et al., 2017).
- 2) SLOAN: è un test di acuità visiva che consiste nella presentazione di dieci lettere bianche (C, D, H, K, N, O, R, S, V e Z) su schermo nero. Può essere eseguito sia in visione monoculare che binoculare. Le lettere sono selezionate in base alla difficoltà di riconoscimento: avendo esse una difficoltà di riconoscimento simile, è possibile ricavare un'unica soglia. Il soggetto deve mantenere la fissazione su una crocetta presente al centro dello schermo e ha il compito di leggere ad alta voce la lettera mostrata, che verrà poi appuntata dallo sperimentatore. La presentazione dello stimolo, una lettera con uno spessore iniziale delle linee componenti pari a 40 arcmin, è anticipata da un suono e può comparire nel campo visivo vedente oppure in quello non vedente del determinato paziente, in ordine casuale. In seguito alla risposta, non viene fornito nessun feedback. La soglia del soggetto, definita in base alla grandezza delle lettere riconosciute correttamente, corrisponde al 55% della funzione psicometrica del soggetto (Casco et al., 2018). Questo test può essere utilizzato per valutare l'acuità visiva centrale oppure per valutare l'acuità visiva periferica tachistoscopica. Nel primo caso, viene eseguito con il software FRACT: lo stimolo viene presentato con una durata massima di

30 secondi, ha eccentricità pari a 0 gradi e il soggetto si trova a 2 metri di distanza dallo schermo (Barollo et. al, 2017). Nel caso della valutazione dell'acuità visiva periferica viene, invece, utilizzato il software MATLAB: il soggetto è posto a 57 cm di distanza dallo schermo e lo stimolo ha una durata massima di 100 millisecondi ed eccentricità verticale di 0 gradi e eccentricità orizzontale di 0, 2 o 4 gradi (Casco et al., 2018).

4 - Descrizione dei due pazienti otticopatici

o Caso clinico: paziente 1

Il paziente ha 48 anni e si presenta al servizio NeuroVis.U.S. nel 2018 lamentando fotosensibilità e la presenza di uno scotoma centrale che gli impedisce una corretta visione fotonica, mentre la visione scotopica è percepita soggettivamente come intatta. Giunge al centro NeuroVis.U.S. senza avere una diagnosi che specifichi l'eziologia del disturbo; quindi, viene inviato dall'oculista per ulteriori esami, quali l'analisi dei PEV e l'elettroretinografia (ERG). Dall'interpretazione dei risultati si evidenzia una riduzione di spessore e una disfunzione della retina interna, un ritardo della risposta corticale nell'occhio sinistro (OS) maggiore di quello dell'occhio destro (OD) e una riduzione della risposta della retina centrale. Nonostante la mancanza di una specifica diagnosi medica, il quadro sintomatologico rientra negli esiti di una compromissione pre-chiasmatica, in particolare della compromissione del nervo ottico, seppure per cause incerte. Viene quindi deciso di intraprendere un percorso riabilitativo adottando il protocollo NRT, eseguito monocularmente (ovvero eseguendo il training prima con un occhio e poi con l'altro) abbinato da due cicli di stimolazione elettrica, in particolare di elettrostimolazione trasorbitale contemporanea di OD e OS.

Il paziente si sottopone ad un primo ciclo di elettrostimolazioni associato al compito NRT (prima e dopo la stimolazione) dal 06/01/2019 al 22/03/2019 e ad un secondo ciclo dal 07/03/2022 al 18/03/2022.

o Caso clinico: paziente 2

Il paziente ha 45 anni ed ha effettuato la prima valutazione presso il centro NeuroVis.U.S. nel 2020. La sua storia clinica al momento della sua presentazione è complessa. È stato sottoposto ad una prima operazione che ha riguardato la rimozione di un craniofaringioma situato in posizione sovrassellare sul versante di destra, in aderenza alla porzione destra del chiasma ottico. Quest'intervento ha causato una lesione al nervo ottico con perdita di campo visivo ed una emianopsia della parte nasale del campo visivo sinistro.

Circa vent'anni dopo, gli è stata diagnosticata la presenza di due recidive del tumore: una nella sede originaria e l'altra dietro l'occhio sinistro, in corrispondenza del polo temporale sinistro, adesa alla piccola ala sfenoidale omolaterale. L'operazione ha comportato la perdita di campo visivo ad entrambi gli occhi, con particolare sofferenza dell'occhio

destro, il quale risulta gravato da una emianopsia dei due quadranti temporali. Nei mesi precedenti alla valutazione iniziale, lamenta una visione binoculare sempre più disturbata, maculare e sfocata, sia da vicino che da lontano. L'acuità visiva dell'occhio destro appare leggermente peggiorata ed è molto sbiadita e nebulosa. Inoltre, anche l'occhio sinistro sembra aver perso acuità e si affatica molto velocemente. Il paziente ha dunque lesioni pre e post chiasmatiche; nella valutazione iniziale viene deciso di intraprendere un percorso riabilitativo neurocomportamentale, utilizzando il protocollo NRT in modalità monoculare, ovvero trattando solo OD, che presenta un deficit visivo più accentuato. Ad esso vengono associati due cicli di elettrostimolazioni seguendo la procedura stabilita per l'intervento dell'otticopatia, utilizzando quindi la stimolazione transorbitale, contemporanea in OD e in OS. Il primo ciclo di rtACS viene effettuato dal 01/03/2021 al 15/03/2021, mentre il secondo dal 21/02/2022 al 04/03/2022.

5 - Analisi qualitativa dei risultati del trattamento

o Caso clinico: paziente 1

- Compito NRT

Il compito NRT, ricordiamo, è un compito di detezione semplice in cui vengono calcolate le soglie di contrasto nelle quattro diverse posizioni. Il paziente ha eseguito l'allenamento monocolarmente, prima con l'occhio sinistro e poi con quello destro, solo con la condizione in cui lo stimolo Gabor è statico. Lo stimolo Gabor adoperato aveva gli stessi parametri nei due tempi di valutazione. Vengono riportati di seguito le soglie registrate prima e dopo il secondo ciclo di trattamento combinato.

OD- Statico

	Pos 1	Pos 2	Pos 3	Pos 4
15 gg pre-elettrostimolazione	0,85	0,51	0,76	0,94
15 gg post-elettrostimolazione	0,78	0,55	0,63	0,99

OS- Statico

	Pos 1	Pos 2	Pos 3	Pos 4
15 gg pre-elettrostimolazione	0,74	0,65	0,70	0,93
15 gg post-elettrostimolazione	0,83	0,90	0,67	0,99

I dati esprimono il valore della soglia di contrasto; dunque, più basso è il valore registrato, migliore è la prestazione del paziente. Analizzando qualitativamente i dati, si nota che le soglie ottenute eseguendo il compito con l'occhio sinistro sembrano rimanere stabili in seguito al trattamento. Con l'occhio destro, invece, le soglie si sono abbassate nella posizione 1 e 3; trattandosi di analisi descrittive, non si può tuttavia stabilire la significatività di tale effetto.

- Perimetria Rarebit

La perimetria Rarebit è stata misurata in tre momenti distinti: subito prima dell'inizio del trattamento, dopo la fine della prima e della seconda fase di stimolazione combinata. Ciò

permette di confrontare i risultati e valutare l'effetto del trattamento sulla prestazione del paziente in questo test. Di seguito sono riportati i dati medi ottenuti dalla misurazione della visione foveale per ciascun occhio ed in visione binoculare.

Rarebit	OD	OS	OO
Pre trattamento 10/09/2018 (prestazione media di 2 misurazioni)	37	24	39
Post 1° ciclo elettrostimolazione 28/09/2020 (prestazione media di 2 misurazioni)	62,5	59	77,5
Post 2° ciclo elettrostimolazione 05/04/2022 (prestazione media di 2 misurazioni)	69	65	65,5

L'output del test è la percentuale di risposte di detezione corrette date; dunque, la chiave interpretativa consiste nel considerare il valore 100 come indice di una prestazione perfetta, mentre, al contrario, il valore 0 come il secondo indice estremo di totale assenza di detezione dello stimolo. Dall'analisi descrittiva dei dati si nota un progressivo miglioramento nel campo visivo foveale sia nell'occhio destro sia in quello sinistro, che partiva da una prestazione peggiore. In visione binoculare, invece, dopo un iniziale innalzamento conseguente al primo ciclo di stimolazione, se confrontato con la prestazione ottenuta in seguito al secondo ciclo, si osserva un lieve peggioramento.

- SLOAN per acuità visiva centrale

L'acuità visiva centrale del paziente nei tre momenti di valutazione è stata misurata impiegando il software FRACT, con l'utilizzo delle lettere di SLOAN; questo è un metodo per valutare l'acuità visiva su scala logaritmica e non decimale, come invece

viene fatto con le Tavole di Snellen. Usando le Tavola di Snellen, infatti, si ha una misura dell'acuità sottoforma di frazione, con al numeratore la distanza a cui il test viene eseguito con successo e al denominatore la distanza a cui le lettere all'interno di una certa riga dovrebbero essere riconosciute da un normovedente. L'acuità visiva perfetta si ha in condizioni di 20/20, ovvero quando i tratti che compongono la lettera sottendono un angolo visivo di 1 minuto di angolo visivo (1/60 di grado) e la lettera viene riconosciuta a 20 piedi di distanza (circa 6 metri). I 20/20 della Tavola di Snellen corrispondono al logMAR uguale a 0 della tavola di SLOAN, dove per "logMAR" si intende il logaritmo del minimo angolo di risoluzione (MAR) percepibile distinguibilmente a 2 metri di distanza, nel caso dei test eseguiti dal Laboratorio NeuroVis.U.S. Utilizzando come unità di misura i logMAR, più piccolo è il valore misurato, migliore è la prestazione.

	OO (binoculare)	OD	OS
Pre trattamento 10/09/2018	0,54	0,7	0,82
Post 1° ciclo elettrostimolazione 20/05/2019	0,55	0,64	0,74
Post 2° ciclo elettrostimolazione 05/04/2022	0,58	0,62	0,68

Da un'analisi descrittiva dei dati ottenuti, si nota che la prestazione nei tre momenti sembra essere rimasta piuttosto stabile, con un leggero miglioramento nell'occhio sinistro in seguito ai due cicli di trattamento. Si noti che, trattandosi di analisi descrittive, non si può stabilire la significatività del cambiamento.

- Curva di sensibilità al contrasto

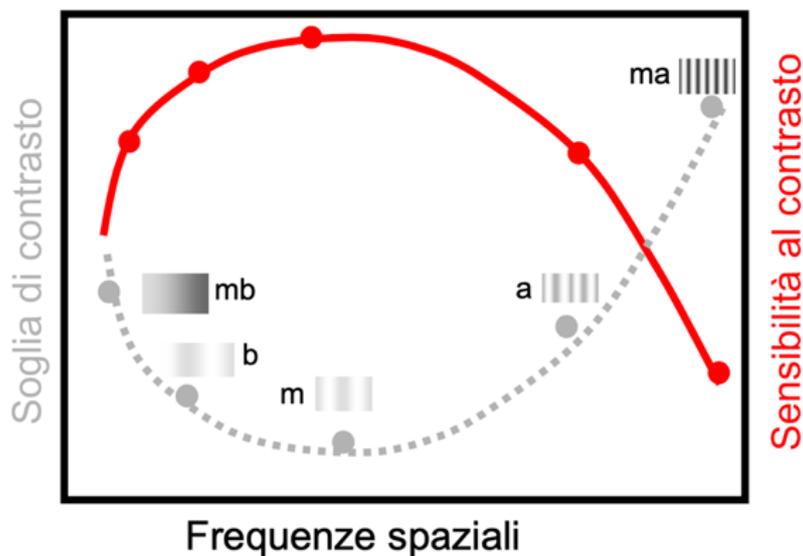
Questo test permette di valutare la curva di sensibilità al contrasto del soggetto, descrivendo dunque la sensibilità del suo sistema visivo alle diverse frequenze spaziali. Attraverso la valutazione della curva di sensibilità al contrasto in soggetti normovedenti,

si è compreso che la minima frequenza spaziale che siamo in grado di rilevare è di 1 ciclo per grado, mentre la massima è di 50 cicli per grado. Ricordando quanto esplicito in precedenza, essendo un ciclo l'insieme di una banda scura ed una chiara in uno schema a griglia e la frequenza spaziale il numero di cicli contenuti in un angolo visivo di un grado, si comprende come ad una frequenza bassa corrispondono fasce ampie, mentre ad elevate frequenze le bande sono sottili. La massima sensibilità del sistema visivo umano vi è in corrispondenza di frequenze spaziali comprese tra 3 e 5 cicli per grado, ovvero per frequenze spaziali medie, mentre si riduce per frequenze basso o elevate. La funzione della sensibilità al contrasto si ottiene dunque dalla valutazione della variazione della sensibilità al contrasto in funzione della frequenza spaziale. Questa funzione è l'inversa della funzione della soglia di contrasto. La soglia di contrasto indica il valore di luminanza al di sotto del quale non si ha più sensazione visiva con una data percentuale di certezza. Il legame che sussiste tra soglia e sensibilità al contrasto è espresso dalla seguente formula:

$$C_{sensitivity} = \frac{1}{C_{threshold}}$$

I valori della sensibilità al contrasto vanno dunque considerati come il reciproco della soglia moltiplicato per 100 (Wolfe et al., 2021). Rappresentando le due funzioni su un sistema di assi cartesiani si ottiene tale configurazione:

Figura 5



La figura 5 mostra con la linea tratteggiata la curva che descrive la soglia per il contrasto, mentre con la linea continua traccia la curva della sensibilità al contrasto.

Presso il laboratorio NeuroVis.U.S., per misurare la sensibilità al contrasto viene usato il software FRACT, che esprime il valore in percentuali; per estrarre il valore di sensibilità al contrasto si utilizza dunque la seguente formula:

$$C_{sensitivity} = \frac{1}{C_{threshold}} \times 100$$

I dati che si ottengono dal test possono andare da un valore minimo di 0 ad un massimo di 100. Maggiore è il numero, migliore è la prestazione.

OD

	1 cpd	3 cpd	5 cpd	7 cpd	11 cpd
Pre trattamento 10/09/2018	39,37	17,24	4,46	1,80	1
Post 1° ciclo elettrostimolazione 20/05/2019	45,45	16,12	2,84	1,7	1
Post 2° ciclo elettrostimolazione 05/04/2022	35,21	86,2	8,26	2,93	5,68

Nell'occhio destro si nota che il paziente all'inizio del trattamento aveva maggiori difficoltà con le frequenze spaziali medie e raggiungeva la sua prestazione peggiore con quelle elevate. A seguito del trattamento, si evidenzia un aumento della sensibilità, in alcuni casi molto rilevante, con frequenze spaziali pari a 3, 5, 7 e 11 cpd. La sensibilità alla frequenza di 1 cpd è rimasta invece stabile. Essendo questi confronti qualitativi, non si può inferire la significatività del cambiamento, ma da un'analisi descrittiva sembra che il soggetto sia migliorato nel compito grazie al trattamento.

OS

	1 cpd	3 cpd	5 cpd	7 cpd	11 cpd
Pre trattamento 10/09/2018	60,6	8,6	5,33	1,85	1

Post 1° ciclo elettrostimolazione 20/05/2019	40	19,9	3,7	2,32	1
Post 2° ciclo elettrostimolazione 05/04/2022	30,49	11,21	6,87	1,79	7,12

Eseguendo il test con l'occhio sinistro, la prestazione risulta più stabile nei tre momenti di valutazione. Una differenza che sembrerebbe significativa è avvenuta con la rilevazione dello stimolo Gabor con frequenza spaziale di 11 cpd: il valore della sensibilità è notevolmente aumentata, indice di una diminuzione della soglia al contrasto delle fasce della griglia. Inoltre, la sensibilità del paziente ad 1 cpd sembra essere peggiorata: al termine del trattamento il valore si è dimezzato.

- SLOAN per acuità visiva tachistoscopica

Il test SLOAN può essere utilizzato anche per valutare l'acuità visiva periferica. Tramite questa procedura, i valori che si ottengono si esprimono in minuti di arco e indicano la misura della grandezza delle linee della lettera. Il test è stato eseguito a 57cm di distanza, dove 1 cm corrisponde a 1 grado di angolo visivo.

AV Sloan	Ecc. 0°	Ecc. 0°	OD Ecc. 2°		OS Ecc. 2°		OD Ecc. 4°		OS Ecc. 4°	
	OD	OS	CV_ Sx	CV_ Dx	CV_ Sx	CV_ Dx	CV_ Sx	CV_ Dx	CV_ Sx	CV_ Dx
Pre trattamento 10-09-2018	10	17,2	13,2	9,2	16,6	22,2	16,6	10	20,6	7,6
Post 1° ciclo elettrostimolaz ione 20/05/2019	11.2	11.2	9,2	13.2	10.6	16.6	9.2	13.2	13.2	17.2

Post 2° ciclo elettrostimolazione 05/04/2022	10	8,4	11,6	8,4	10,8	7,6	11,6	10,8	9,2	6,8
--	----	-----	------	-----	------	-----	------	------	-----	-----

Si noti che: ecc. = eccentricità, mentre CV = Campo Visivo.

L'analisi dei dati segue il seguente criterio: più piccolo è il valore registrato, migliore è la prestazione del soggetto. Nell'occhio destro l'acuità visiva periferica è migliorata nella condizione di eccentricità pari a 2; sembra invece essere rimasta piuttosto stabile in tutte le altre condizioni di eccentricità. Nell'occhio sinistro si osserva un aumento dell'acuità che si riflette nel miglioramento della prestazione a 0, 2 e 4 gradi di eccentricità; in queste condizioni, infatti, la grandezza della linea della lettera correttamente discriminata è inferiore dopo i due cicli di trattamento.

○ **Caso clinico: paziente 2**

- **Compito NRT**

Il compito NRT ha come risultati le soglie di sensibilità al contrasto. Di seguito vengono riportati i valori medi della prestazione al compito NRT nelle quattro posizioni allenate, prima e dopo il trattamento con il secondo ciclo di elettrostimolazione. Il test è stato eseguito monocularmente con l'occhio destro, ovvero l'occhio con cui il paziente ha eseguito l'allenamento visivo.

Statico

	Pos 1	Pos 2	Pos 3	Pos 4
15 gg pre-elettrostimolazione	0,343	0,377	0,889	0,165
15 gg post-elettrostimolazione	0,197	0,259	0,883	0,211

Movimento

	Pos 1	Pos 2	Pos 3	Pos 4
15 gg pre-elettrostimolazione	0,204	0,393	0,8088	0,082

15 gg post-elettrostimolazione	0,196	0,226	0,4655	0,147
--------------------------------	-------	-------	--------	-------

Flicker

	Pos 1	Pos 2	Pos 3	Pos 4
15 gg pre-elettrostimolazione	0,346	0,404	0,852	0,264
15 gg post-elettrostimolazione	0,291	0,494	0,731	0,284

Il paziente presenta una menomazione del campo visivo tipica dei quadri di emianopsia; di conseguenza, le posizioni 1 e 2 sono localizzate sulle zone di transizione, mentre la posizione 3 nel campo cieco e la 4 nel campo visivo, fungendo quest'ultima da controllo. Dall'analisi dei dati si nota che, al termine del trattamento, la soglia del paziente nelle condizioni statico e movimento si è abbassata nelle prime due posizioni; questo è indice di un miglioramento, la cui significatività andrebbe indagata con test inferenziali. Anche nella condizione flicker la soglia nella posizione 1 si è abbassata, mentre nella posizione 2 ha avuto un innalzamento. Da notare è inoltre la posizione 3, la cui soglia si è abbassata nelle condizioni movimento e flicker.

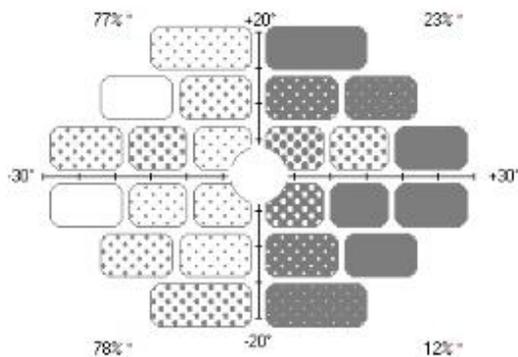
- Perimetria Rarebit

Il paziente è stato sottoposto al test Rarebit in visione binoculare prima dell'inizio del trattamento, a seguito del primo ciclo di elettrostimolazione e dopo la fine del secondo, come di consueto. Sono qui riportati i risultati ottenuti sottoforma di rappresentazione perimetrica dettagliata e come prestazione media registrata in ciascuna delle quattro aree in cui la perimetria può venire genericamente suddivisa.

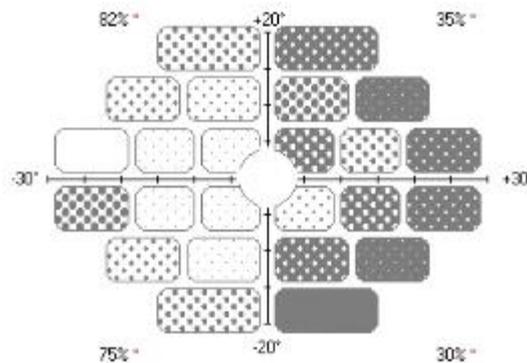
Pre trattamento (15/12/2020)

Post trattamento (22/03/2022)

Binoculare (OO)



Binoculare (OO)



Si noti che il bianco indica le zone vedenti, mentre il grigio le zone di campo visivo cieco; a seconda della proporzione dei due colori si infierisce il grado di menomazione.

OO

Rarebit	Left-up	Left-down	Right-up	Right-down
Pre trattamento 15/12/2020 (prestazione media di 2 misurazioni)	75	75,5	27,5	20
Post 1° ciclo elettrostimolazione 19/04/2021 (prestazione media di 2 misurazioni)	83,5	80	36	33,5
Post 2° ciclo elettrostimolazione 22/03/2022 (prestazione media di 2 misurazioni)	82	75	35	30

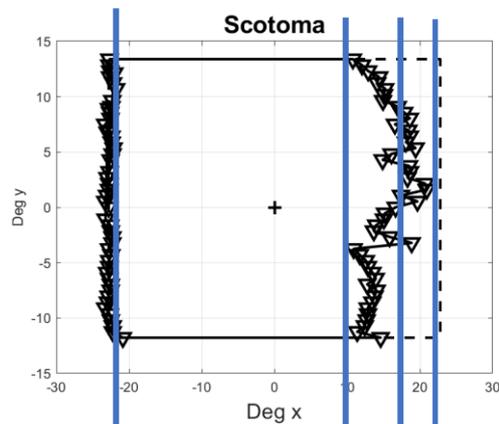
Per l'interpretazione dei dati vale quanto esplicito in precedenza. Dall'analisi dei valori risulta che la prestazione del paziente sia stata massima in seguito al primo ciclo di rtACS in tutte e quattro le zone del campo visivo considerate. In confronto a quanto ottenuto

dopo solamente il primo ciclo di trattamento, si nota che dai test effettuati durante la valutazione finale la prestazione sia leggermente calata. Nel complesso, in tutti i casi, si evince che al termine del trattamento ci sia stato un miglioramento nel campo visivo superiore sinistro, superiore destro e inferiore destro, mentre la situazione nel campo visivo inferiore sinistro è rimasta stabile.

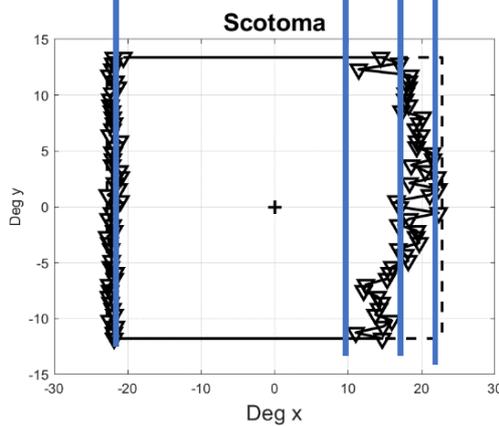
- Perimetria High Resolution Dynamic Perimetry (HRDP)

Di seguito sono riportati i risultati della perimetria HRDP effettuata prima di iniziare il trattamento ed una volta completato.

Pre training (15/12/2020)



Post training (22/03/2022)



Come si può vedere, la perimetria mostra un ampliamento del campo visivo lungo il bordo dello scotoma, in particolare nel campo visivo superiore destro.

- SLOAN per acuità visiva centrale

L'abilità di acuità visiva centrale del paziente è stata valutata con il test SLOAN, eseguito in visione binoculare e monoculare prima di intraprendere il trattamento, dopo il primo ciclo e al termine del trattamento completo, come di consuetudine.

	OO	OD	OS
Pre trattamento 15/12/2020	-0,12	0,48	-0,08
Post 1° ciclo elettrostimolazione 19/04/2021	-0,12	0,39	-0,14
Post 2° ciclo elettrostimolazione 22/03/2022	-0,16	0,35	-0,04

Per interpretare i dati si utilizza il criterio spiegato in precedenza. Si ricordi, infatti, che i valori sono misurati in logMAR; un valore diminuito nei tre tempi riflette, dunque, un miglioramento della prestazione. Dall'analisi descrittiva dei dati, la prestazione risulta stabile in visione binoculare e con l'occhio sinistro, mentre sembrerebbe migliorata per quanto riguarda l'acuità visiva nella visione centrale dell'occhio destro. Eseguendo il test con l'occhio destro, infatti, il valore d'acuità registrato è diminuito al termine del trattamento; non trattandosi di analisi inferenziali, non si può comunque stabilire se vi sia stato un miglioramento significativo.

- Curva di sensibilità al contrasto

Il paziente ha eseguito il test in visione monoculare, ripetendolo dunque per ciascuno dei due occhi. Il test rileva le soglie di contrasto a diverse frequenze spaziali, che vengono qui convertite in misure di sensibilità.

OD

	1 cpd	3 cpd	5 cpd	11 cpd

Pre trattamento 15/12/2020	9	6,3	4,67	1
Post 1° ciclo elettrostimolazione 19/04/2021	17,12	9,6	6,57	1,7
Post 2° ciclo elettrostimolazione 22/03/2022	9,08	7,46	6,21	2,51

Dall'analisi dei dati ottenuti con l'occhio destro, si nota che la sensibilità alle quattro frequenze spaziali testate ha avuto un andamento crescente, che ha portato a miglioramenti nella prestazione, seppur leggeri.

OS

	1 cpd	3 cpd	5 cpd	11 cpd
Pre trattamento 15/12/2020	27	25,64	8	7,93
Post 1° ciclo elettrostimolazione 19/04/2021	24	12,7	16,55	4,27
Post 2° ciclo elettrostimolazione 22/03/2022	10,21	51,55	5,1	2,43

Con l'occhio sinistro, alla fine del trattamento sono stati rilevati valori di sensibilità più bassi in tutte le condizioni, eccetto nel caso in cui il Gabor aveva frequenza spaziale pari a 3 cpd in cui la prestazione è stata migliore della condizione iniziale. Per le altre frequenze spaziali la sensibilità sembra invece essere peggiorata.

6 - Risultati e conclusioni dello studio sperimentale

Dall'analisi descrittiva dei dati si evince che entrambi i pazienti otticopatici hanno ottenuto benefici dal trattamento combinato. In particolare, le perimetrie Rarebit e HRDP mostrano un ampliamento delle zone sensibili del campo visivo; il motivo di questo miglioramento potrebbe consistere nel fatto che siano stati reclutati neuroni deafferentati, ma con campo recettivo vicino a quello dei neuroni che ricevevano ancora input dal sistema visivo periferico. Il potenziamento delle zone di transizione, ovvero le zone in cui non si è persa del tutto la risposta visiva, può quindi aver portato ad una riduzione dello scotoma. Nel caso dei disturbi pre-chiasmatici il danno è nella fase di input, a differenza di quanto invece avviene nell'emianopsia, dove la lesione è corticale. Dunque, il potenziamento del nervo ottico può aver indotto le cellule deafferentate, rese silenziose ma preservate dal danno acquisito, a tornare a rispondere a nuovi pattern di informazioni. Per spiegare quanto accade nei quadri di emianopsia, come nel caso del paziente 2 che presenta deficit sia pre sia post chiasmatici, Sabel e collaboratori (2011) affermano, infatti, che l'allargamento delle zone di transizione è una possibilità riparativa che si verifica solamente quando il danno corticale è parziale, ovvero quando sono risparmiate cellule gangliari che possono essere afferenziate con l'allenamento. A seguito dell'NRT, dunque, i neuroni che rispondevano solamente agli stimoli presentati al confine del campo visivo cieco iniziano a rispondere a stimoli presentati all'interno della zona di transizione del campo visivo (Casco et al., 2018). Prendendo in analisi l'otticopatia, questa riorganizzazione potrebbe anche essere l'esito dell'arrivo in corteccia di un pattern di informazioni che prima era degradato, ma che in seguito al trattamento riesce ad essere codificato. L'allenamento potrebbe, inoltre, aver potenziato vie d'elaborazione visiva alternative, come la via retina-collicolo- aree visive superiori, che potrebbero non essere state inficiate dal danno. Ciò potrebbe spiegare, in particolare, la riduzione delle soglie nel campo cieco del paziente 2. Per valutare la validità di queste ipotesi sarebbe utile utilizzare tecniche di neuroimmagine, come la risonanza magnetica funzionale, che consentirebbero di indagare il possibile aumento dell'attivazione corticale o la presenza di una modificazione nel pattern di attivazione durante lo svolgimento di un compito visivo.

Un'ulteriore ipotesi interpretativa, verificabile per via comportamentale, consiste nel sostenere che la stimolazione fisica ed elettrica abbiano portato al potenziamento del

nervo ottico; infatti, dall'analisi delle soglie nel compito NRT risultano esserci degli abbassamenti, seppur ridotti in alcuni casi, delle soglie di contrasto al termine del trattamento.

Il presente studio mostra che questi effetti possono essere favoriti da un approccio che combina l'apprendimento percettivo e la stimolazione elettrica, ovvero da un programma riabilitativo che prevede nello stesso trattamento la stimolazione fisica ed elettrica dei detettori luminosi dei livelli precoci della sensazione visiva. È risultato, inoltre, che questi miglioramenti, che si fondano su modifiche plastiche, possono esistere successivamente al periodo di riorganizzazione spontanea post-lesione e possono essere condotte da un programma riabilitativo verso la restituzione di funzioni perse.

Il recupero, in questo caso, è associato ad un riassetto funzionale in compiti di sensibilità al contrasto e di acuità visiva con stimoli eccentrici presentati nella regione dello scotoma e nelle zone di transizione. Tali miglioramenti, infatti, non sono stati registrati unicamente per le funzioni visive allenate con il training: i test che valutano lo stato del trasferimento, ovvero la curva di sensibilità al contrasto e le due varianti dello SLOAN, evidenziano generalizzazioni in compiti e stimoli non allenati.

Va sottolineato che questi trasferimenti del miglioramento in diverse prestazioni non confutano il principio di specificità dell'apprendimento percettivo per le caratteristiche elementari allenate, quali orientamento, frequenza spaziale e direzione del movimento (Casco et al., 2018). Infatti, il training allena e potenzia i canali selettivi responsabili dei meccanismi di livello inferiore; sull'integrità di questi si basa la possibilità di trasferimento a compiti di livello superiore (Maniglia et al., 2011, 2016).

Di rilevante importanza vi sono anche i report soggettivi dei pazienti per quanto riguarda la vita quotidiana: questi riportano miglioramenti nella visione di oggetti in movimento, come il notare un palo mentre stanno camminando e dunque passargli accanto, ed un incremento della percezione dei dettagli, ad esempio il riuscire a distinguere la trama dei maglioni, il palo della luce o la linea delle tapparelle. Trascorsi 6-12 mesi, il centro NeuroVis.U.S. proporrà ai pazienti un follow-up, con possibilità di effettuare un nuovo ciclo di stimolazioni, con l'obiettivo di perpetuare le abilità acquisite con il trattamento e sfruttare i possibili margini di plasticità ancora presenti.

Alla luce di questo studio può essere ipotizzata un'ulteriore sperimentazione che prenda in considerazione un gruppo più numeroso di pazienti, più rappresentativo della

popolazione clinica. Inoltre, adottare un metodo che preveda analisi statiche inferenziali potrebbe fornire una misura della significatività del cambiamento nelle prestazioni e, se confermato, un peso dell'effetto del trattamento. Nonostante i limiti che questo lavoro sperimentale presenta, i risultati portano a sostenere le possibilità applicative di questo innovativo programma d'intervento per la riabilitazione dell'otticopatia, un disturbo prechiasmatico il cui trattamento offre ancora ampi margini di ricerca.

7 - Bibliografia

1. Aleci, C., Usai, T. & Anselmino, F. (2012). Detezione spaziale e sensibilità luminosa differenziale nelle emianopsie omonime. *Ottica Fisiopatologica*. <https://www.otticafisiopatologica.it/detezione-spaziale-e-sensibilita-luminosa-differenziale-nelle-emianopsie-omonime/>
2. Altınbay, D., & İdil, Ş. A. (2022). Fixation Stability and Preferred Retinal Locus in Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Turkish journal of ophthalmology*, 52(1), 23–29. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2021.27985>
3. Anderson, R. L., Panje, W. R., & Gross, C. E. (1982). Optic nerve blindness following blunt forehead trauma. *Ophthalmology*, 89(5), 445–455. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(82\)34769-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(82)34769-7)
4. Bach M. (2007). The Freiburg Visual Acuity Test-variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 245(7), 965–971. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0474-4>
5. Balcer, L.J. (2006). Optic neuritis. *N. Eng. J. Med.* 354, 1273–1280.
6. 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. <https://doi.org/10.3233/RNN-170731>
7. Bastakis, Ktena, N., Karagogeos, D., & Savvaki, M. (2019). Models and treatments for traumatic optic neuropathy and demyelinating optic neuritis. *Developmental Neurobiology (Hoboken, N.J.)*, 79(8), 819–836. <https://doi.org/10.1002/dneu.22710>
8. Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze: esplorando il cervello* (4. ed.). Edra.
9. Bisacchi, P. & Tressoldi, P. (2009). *Metodologia della riabilitazione delle funzioni cognitive*. Carocci.
10. Blumhardt, L. D., Barrett, G., & Halliday, A. M. (1977). The asymmetrical visual evoked potential to pattern reversal in one half field and its significance for the analysis of visual field defects. *The British journal of ophthalmology*, 61(7), 454–461. <https://doi.org/10.1136/bjo.61.7.454>

11. Bola, M., Gall, C., Moewes, C., Fedorov, A., Hinrichs, H., & Sabel, B. A. (2014). Brain functional connectivity network breakdown and restoration in blindness. *Neurology*, 83(6), 542–551. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000672>
12. Boyd, K (2022). What is Macular Degeneration? *American Academy of Ophthalmology*. <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/amd-macular-degeneration>
13. Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433–436. <https://doi.org/10.1163/156856897x00357>
14. Calabrese A, Bernard B, Faure G, Hoffart L, Castet E. Clustering Of Eye Fixations: A New Oculomotor Determinant of Reading Speed in Maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:3192-3202.
15. Casco, C., Barollo, M., Contemori, G., & Battaglini, L. (2018). Neural Restoration Training improves visual functions and expands visual field of patients with homonymous visual field defects. *Restorative neurology and neuroscience*, 36(2), 275–291. <https://doi.org/10.3233/RNN-170752>
16. Casco, C., Guzzon, D., Moise, M., Vecchies, A., Testa, T., & Pavan, A. (2014). Specificity and generalization of perceptual learning in low myopia. *Restorative neurology and neuroscience*, 32(5), 639–653. <https://doi.org/10.3233/RNN-140389>
17. Celesia G. G. (1982). Steady-state and transient visual evoked potentials in clinical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 388, 290–307. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb50797.x>
18. Chung, S.T.L. (2011). Improving reading speed for people with central vision loss through perceptual learning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(2), 1164–1170. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6034>
19. Colen, T. P., van Everdingen, J. A., & Lemij, H. G. (2000). Axonal loss in a patient with anterior ischemic optic neuropathy as measured with scanning laser polarimetry. *American journal of ophthalmology*, 130(6), 847–850. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00627-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00627-9)
20. Costello, F., Coupland, S., Hodge, W., Lorello, G. R., Koroluk, J., Pan, Y. I., Freedman, M. S., Zackon, D. H., & Kardon, R. H. (2006). Quantifying axonal loss

- after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of neurology*, 59(6), 963–969. <https://doi.org/10.1002/ana.20851>
21. de Rossi, F., Guidobaldi, M., Turco, S., & Amore, F. (2020). Transorbital electrical stimulation in retinitis pigmentosa. Better results joining visual pattern stimulation?.
 22. Eysel, U.T., Schweigart, G., Mittmann, T., Eyding, D., Qu, Y. Van- desande, F., Orban, G., & Arckens, L. (1999). Reorganization in the visual cortex after retinal and cortical damage. *Restorative neurology and neuroscience*, 15(2, 3), 153-164.
 23. Fahle M. (2005). Perceptual learning: specificity versus generalization. *Current opinion in neurobiology*, 15(2), 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.010>
 24. Fedorov, A., Jobke, S., Bersnev, V., Chibisova, A., Chibisova, Y., Gall, C., & Sabel, B. A. (2011). Restoration of vision after optic nerve lesions with noninvasive transorbital alternating current stimulation: a clinical observational study. *Brain Stimulation*, 4(4), 189–201. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2011.07.007>
 25. Fertonani, A., Pirulli, C., & Miniussi, C. (2011). Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *J. Neurosci.* 31, 15416–15423. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2002-11.2011
 26. Frisén L. (2003). Spatial vision in visually asymptomatic subjects at high risk for multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74(8), 1145–1147. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.8.1145>
 27. Frohman, E. M., Racke, M.K., & Raine, C.S. (2006). Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N. Eng. J. Med.* 354, 942–955.
 28. Gall, C., Schmidt, S., Schittkowski, M. P., Antal, A., Ambrus, G. G., Paulus, W., Dannhauer, M., Michalik, R., Mante, A., Bola, M., Lux, A., Kropf, S., Brandt, S. A., & Sabel, B. A. (2016). Alternating current stimulation for vision restoration after optic nerve damage: A randomized clinical trial. *PloS One*, 11(6), e0156134–e0156134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156134>
 29. Gall, C., Sgorzaly, S., Schmidt, S., Brandt, S., Fedorov, A., & Sabel, B. A. (2011). Noninvasive transorbital alternating current stimulation improves subjective

- visual functioning and vision-related quality of life in optic neuropathy. *Brain Stimulation*, 4(4), 175–188. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2011.07.003>
30. Harris, H., Gliksberg, M., & Sagi, D. (2012). Generalized perceptual learning in the absence of sensory adaptation. *Curr. Biol.* 22, 1813–1817. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.059
 31. Henrich-Noack, P., Sergeeva, E. G., Eber, T., You, Q., Voigt, N., Köhler, J., Wagner, S., Lazik, S., Mawrin, C., Xu, G., Biswas, S., Sabel, B. A., & Leung, C. K. (2017). Electrical brain stimulation induces dendritic stripping but improves survival of silent neurons after optic nerve damage. *Scientific reports*, 7(1), 627. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00487-z>
 32. Humayun, M. S., de Juan, E., Weiland, J. D., Dagnelie, G., Katona, S., Greenberg, R., & Suzuki, S. (1999). Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Research*, 39(15), 2569–2576. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(99\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(99)00052-8)
 33. Karni, A., & Sagi, D. (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(11), 4966–4970. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.4966>
 34. Kumano, H., & Uka, T. (2013). Neuronal mechanisms of visual perceptual learning. *Behavioural brain research*, 249, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.034>
 35. *La degenerazione maculare legata all'età (DMLE o AMD)*. (n.d.) IAPB Italia Onlus https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_217_allegato.pdf
 36. Ládavas E., & Berti A. (2020). *Neuropsicologia* (4. ed.). Il Mulino.
 37. Levin, Beck, R. W., Joseph, M. P., Seiff, S., & Kraker, R. (1999). The treatment of traumatic optic neuropathy: The international optic nerve trauma study. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)*, 106(7), 1268–1277. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)00707-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00707-1)
 38. Levitt, H. C. C. H. (1971). Transformed up-down methods in psychoacoustics. *The Journal of the Acoustical society of America*, 49(2B), 467–477
 39. Liu, M.M., Chan, C.C., & Tuo, J. (2012). Genetic mechanisms and age-related macular degeneration: common variants, rare variants, copy number variations,

- epigenetics, and mitochondrial genetics. *Human Genomics*, 6, 13. doi: 10.1186/1479-7364-6-13
40. Lucchinetti, C.F., Popescu, B.F.G., Bunyan, R.F., Moll, N.M., Roemer, M.D., Lassmann, H., Brück, W., Parisi, J.E., Scheithauer, B.W., Giannini, C., et al. (2011). Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis.
41. Ma, S. L., Shea, J. A., Galetta, S. L., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Maguire, M. G., & Balcer, L. J. (2002). Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: new data from the VFQ-25 and development of an MS-specific vision questionnaire. *American journal of ophthalmology*, 133(5), 686–692. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01337-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01337-5)
42. Maffei, L. (1995). Visione. In *Treccani.it Enciclopedia*. [https://www.treccani.it/enciclopedia/visione_%28Enciclopedia-Italiana%29/#:~:text=Si%20definisce%20contrasto%20la%20differenza,visivo%20\(cicli%2Fgrado\)](https://www.treccani.it/enciclopedia/visione_%28Enciclopedia-Italiana%29/#:~:text=Si%20definisce%20contrasto%20la%20differenza,visivo%20(cicli%2Fgrado)).
43. *Malattie oculari. Maculopatia: cause, sintomi, trattamento, consigli utili*. (n.d.). IAPB Italia Onlus. <https://www.iapb.it/maculopatie/>
44. *Malattie oculari. Neuropatia ottica ischemica anteriore (Infarto della testa del nervo ottico)*. (n.d.). IAPB Italia Onlus <https://www.iapb.it/neuropatia-ottica-ischemica/>
45. *Malattie oculari. Scotoma*. (n.d.) IAPB Italia Onlus <https://iapb.it/scotoma/>
46. Maniglia, M., Pavan, A., Cuturi, L.F., Campana, G., Sato, G., & Casco, C. (2011). Reducing crowding by weakening inhibitory lateral interactions in the periphery with perceptual learning. *PLoS one*, 6(10), e25568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025568>
47. Maniglia, M., Pavan, A., Sato, G., Contemori, G., Montemurro, S., Battaglini, L., & Casco, C. (2016). Perceptual learning leads to long lasting visual improvement in patients with central vision loss. *Restorative neurology and neuroscience*, 34(5), 697–720. <https://doi.org/10.3233/RNN-150575>
48. Milea, D., Amati-Bonneau, P., Reynier, P., & Bonneau, D. (2010). Genetically determined optic neuropathies. *Current Opinion in Neurology*, 23(1), 24–28. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283347b27>

49. Mitchell, J., & Bradley, C. (2006). Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health and quality of life outcomes*, 4, 97. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-97>
50. Mueller. (2014). *Craniopharyngioma*. *Endocrine Reviews*, 35(3), 513–543. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1115>
51. Papageorgiou, E., Hardiess, G., Schaeffel, F., Wiethoelter, H., Karnath, H. O., Mallot, H., Schoenfish, B., & Schiefer, U. (2007). Assessment of vision-related quality of life in patients with homonymous visual field defects. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 245(12), 1749–1758. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0644-z>
52. Pelli, D. G. (1997). The VideoToolbox software for visual psychophysics: transforming numbers into movies. *Spatial Vision*, 10(4), 437–442. <https://doi.org/10.1163/156856897x00366>
53. Perin, C., Viganò, B., Piscitelli, D., Matteo, B. M., Meroni, R., & Cerri, C. G. (2020). Non-invasive current stimulation in vision recovery: a review of the literature. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 38(3), 239–250. <https://doi.org/10.3233/RNN-190948>
54. Peterson, J., Kidd, D., & Trapp, B.D. (2005). *Axonal degeneration in multiple sclerosis: The histopathological evidence*. *Multiple Sclerosis as a Neuronal Disease*, S.G. Waxman, ed. (Amsterdam: Elsevier), pp. 165–184.
55. Pillunat, L. E., Anderson, D. R., Knighton, R. W., Joos, K. M., & Feuer, W. J. (1997). Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Experimental eye research*, 64(5), 737–744. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0263>
56. Pourtois, G., Rauss, K. S., Vuilleumier, P., & Schwartz, S. (2008). Effects of perceptual learning on primary visual cortex activity in humans. *Vision research*, 48(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.10.027>
57. Roberts P. A. (2022). Inverse Problem Reveals Conditions for Characteristic Retinal Degeneration Patterns in Retinitis Pigmentosa Under the Trophic Factor Hypothesis. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 765966. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.765966>

58. Sabel, B. A., Henrich-Noack, P., Fedorov, A., & Gall, C. (2011). Vision restoration after brain and retina damage: the “residual vision activation theory.” *Progress in Brain Research*, 192, 199–262.
59. Sarkies, N. (2004). Traumatic optic neuropathy. *Eye (London)*, 18(11), 1122–1125. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701571>
60. Schmidt, S., Mante, A., Rönnefarth, M., Fleischmann, R., Gall, C., & Brandt, S. A. (2013). Progressive enhancement of alpha activity and visual function in patients with optic neuropathy: a two-week repeated session alternating current stimulation study. *Brain stimulation*, 6(1), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.008>
61. Schwartz, S., Maquet, P., & Frith, C. (2002). Neural correlates of perceptual learning: a functional MRI study of visual texture discrimination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(26), 17137–17142. <https://doi.org/10.1073/pnas.242414599>
62. Scolding, N.J., & Franklin, R. (1998). Axon loss in multiple sclerosis. *Lancet* 352, 340–341.
63. Seitz, A. R., & Watanabe, T. (2009). The phenomenon of task-irrelevant perceptual learning. *Vision Res.* 49, 2604–2610. doi: 10.1016/j.visres.2009.08.003
64. Sharma, P., & Sharma, R. (2011). Toxic optic neuropathy. *Indian journal of ophthalmology*, 59(2), 137–141. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.77035>
65. Stanzione, P. & Pierantozzi, P. (2015.). Potenziali evocativi visivi e patologie neurologiche. https://fgeditore.it/relazione_soi/pdf/capitolo_1/5Potenz.pdf
66. Tyler, C. W. (1997). Colour bit-stealing to enhance the luminance resolution of digital displays on a single pixel basis. *Spatial vision*, 10, 369-378.
67. Vaitheeswaran, K., Kaur, P., & Garg, S. (2014). Perceptual Learning for Rehabilitation in Traumatic Optic Neuropathy. *Neuro-Ophthalmology (Amsterdam : Aeolus Press. 1980)*, 38(2), 88–90. <https://doi.org/10.3109/01658107.2013.856450>
68. Wilson W. B. (1978). Visual-evoked response differentiation of ischemic optic neuritis from the optic neuritis of multiple sclerosis. *American journal of ophthalmology*, 86(4), 530–535. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(78\)90302-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(78)90302-1)

69. Wolfe, J., Kluender., K., Levi, D., Bartoshuk, L., Herz, R., Klatzky, R., & Merfeld, D. (2021). *Sensation and Perception*. Oxford University Press.
70. Xiao, L. Q., Zhang, J. Y., Wang, R., Klein, S. A., Levi, D. M., & Yu, C. (2008). Complete transfer of perceptual learning across retinal locations enabled by double training. *Curr. Biol.* 18, 1922–1926. doi: 10.1016/j.cub.2008. 10.030
71. Xu, K., Gupta, V., Bae, S., & Sharma, S. (2018). Metamorphopsia and vision-related quality of life among patients with age-related macular degeneration. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 53(2), 168–172. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2017.08.006>
72. You, Y., Gupta, V., Li, J., Klistorner, A. & Graham, S. (2013). Optic neuropathies: characteristic features and mechanisms of retinal ganglion cell loss. *Reviews in the Neurosciences*, 24(3), 301-321. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0003>
73. You, Y., Klistorner, A., Thie, J., & Graham, S.L. (2011). Latency delay of visual evoked potential is a real measurement of demyelination in a rat model of optic neuritis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 6911–6918.
74. Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P.G., & Chinnery, P.F. (2011). Mitochondrial optic neuropathies – disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog. Retin. Eye Res.* 30, 81–114.
75. Zegadło, A., & Wierzbowska, J. (2021). Colour Doppler imaging of retrobulbar circulation in different severity of glaucoma optic neuropathy. *Medical ultrasonography*, 23(4), 410–417. <https://doi.org/10.11152/mu-2954>