

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia
Dipartimento di Psicologia Generale
Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

**L'ambliopia: caratteristiche ed effetti dell'allenamento
dicoptico con il tetris**

Amblyopia: characteristics and effects of dichoptic training
with tetris

Relatore: Prof.ssa Clara Casco
Correlatore: Dott. Giulio Contemori

Laurenda: Lisa Porchedda
Matricola: 1128666

Anno accademico 2017-2018

INDICE

INTRODUZIONE	5
1. COS'E' L'AMBLIOPIA	6
1.1. Rischi e cause	7
1.2. Classificazione dell'ambliopia	7
1.3. Caratteristiche cliniche dell'occhio ambliope	9
1.3.1. Acuità visiva	9
1.3.2. Sensibilità al contrasto	9
1.3.3. Affollamento (crowding)	10
1.3.4. Stereopsi	10
1.3.5. Movimento	10
1.3.6. Lettura	11
1.3.7. Principali test per la diagnosi dell'ambliopia	11
2. L'AMBLIOPIA COME SVILUPPO ATIPICO DEL SISTEMA VISIVO	13
2.1. Anomalie del corpo genicolato laterale	14
2.2. Anomalie della corteccia visiva primaria	15
3. LA SOPRESSIONE	18
3.1. Cos'è la soppressione	18
3.2. Diagnosi e quantificazione della soppressione	20
4. PLASTICITA' NEURALE	21
4.1. Basi molecolari della plasticità	21
4.2. Plasticità nei soggetti ambliopi	22
4.3. Nuova forma di plasticità negli adulti	23
5. TRATTAMENTI DELL'AMBLIOPIA	25
5.1. L'occlusione	25
5.2. Lenti a contatto occlusive	25
5.3. Trattamenti farmacologici	25
5.4. Apprendimento percettivo	26
5.5. Stimolazione transcranica a corrente diretta	28
PARTE II	
INDAGINE SUGLI EFFETTI DEL TRAINING DICOPTICO CON IL TETRIS	29
1. IPOTESI SPERIMENTALE	29
2. DISEGNO SPERIMENTALE	30
3. METODO	31
3.1. Partecipanti	31
3.2. Test somministrati	31
3.2.1. Acuity Letters frACT	32
3.2.2. Vernier frACT	33
3.2.3. Contrast Gratings	33
3.2.4. Contrast Gratings motion test	34
3.2.5. Stereo Random Dots test e Dichoptic Stereo Random Dots Test	34
3.2.6. Plaid Motion Test	34

3.2.7. TNO Test for Stereoscopic Vision	36
3.2.8. Elettroencefalografia	36
3.3. Training	38
4. RISULTATI	39
4.1. Acuità visiva	39
4.2. Acuità di Vernier	41
4.3. Gratings motion	44
4.4. Plaid motion	45
4.5. Stereo Random Dots test e Dichoptic Stereo Random Dots Test	47
4.6. Sensibilità al contrasto	48
4.7. Stereopsi	53
4.8. Elettroencefalografia	54
5. DISCUSSIONE	59
6. CONCLUSIONE	61
7. BIBLIOGRAFIA	62

INTRODUZIONE

Il tema principale di questo elaborato è l'ambliopia, questa viene trattata in due parti distinte: la prima parte tratta le caratteristiche cliniche dell'ambliopia, la sua influenza nelle aree visive cerebrali e i suoi trattamenti. La seconda parte sperimentale, invece, ha lo scopo di dimostrare principalmente che l'allenamento visivo dicoptico, accoppiato e non alla stimolazione transacranica, produce dei miglioramenti nelle prestazioni dell'occhio ambliope come quelle dell'acuità visiva, della sensibilità al contrasto, dell'iperacuità, e della visione binoculare valutando la stereoacuità. Oltre a questo si vuole dimostrare che non solo le prestazioni del sistema visivo migliorano, questo si riflette in un miglioramento della risposta corticale. Infatti, attraverso l'elettroencefalografia verranno misurate le risposte della corteccia visiva a uno stimolo visivo, si confronteranno queste risposte prima e dopo l'allenamento per verificare un miglioramento e un aumento dell'attività della corteccia visiva dopo il training.

Parte I

1. COS'È L'AMBLIOPIA

Il termine ambliopia deriva dalla parola greca μβλωπία, composta da ἀμβλύς (ambl) che significa «debole, pigro» e ὤψ ὀπός (opia) che significa «vista».

L'ambliopia è un disturbo, comunemente chiamato anche "occhio pigro" presente approssimativamente nel 2-3% della popolazione.¹ Questo termine indica una riduzione della capacità visiva solitamente unilaterale, non dovuta ad alterazioni o anomalie strutturali dell'occhio. Perché si manifesti l'ambliopia è necessario che la causa che la provoca si presenti nel così detto "periodo critico".² Il normale sviluppo della visione richiede un'appropriata stimolazione visiva, ossia una focalizzazione corretta delle immagini a livello retinico con uguaglianza delle stesse in entrambi gli occhi, se questo non accade lo sviluppo diventa anomalo portando all'ambliopia. Questo periodo coincide con i primi 7-8 anni di vita³ ed è il lasso di tempo nel quale il nostro sistema visivo è estremamente malleabile e capace di creare connessioni neuronali in risposta a l'esperienza visiva. Terminato questo, la plasticità del sistema visivo, ossia la capacità di creare circuiti neuronali, diminuisce, il periodo passa da critico a sensibile. Questo è un periodo in cui la plasticità del nostro sistema è ancora presente, ma ridotta, quindi il esso è ancora in grado di modificarsi in risposta all'esperienza sensoriale ma più lentamente. Questo lasso di tempo varia invece dagli 8 anni ai 12 anni, terminato questo, le nostre connessioni si sono già create e stabilizzate, quindi, difficilmente si possono modificare e possono esserne create delle altre. Questo possiamo osservarlo nella **figura 1**: alla nascita l'acuità visiva è ridotta, migliora rapidamente nei primi mesi di vita, e aumenta fino ai 7-8 anni. Mano a mano che aumenta l'età l'acuità diminuisce lentamente e la plasticità si riduce coincidendo con la fine del periodo critico.

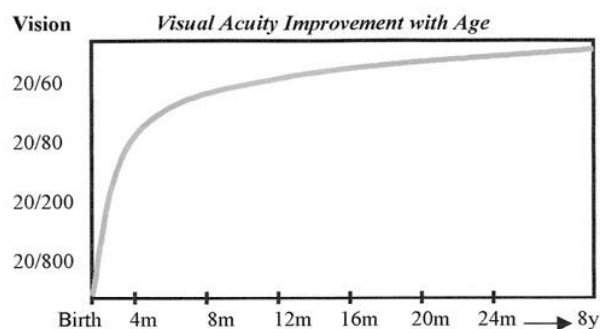


Figura 1- Questa curva rappresenta lo sviluppo dell'acuità visiva (asse verticale) in relazione all'età (nell'asse orizzontale), notiamo l'aumento esponenziale dell'acuità visiva nei primi 3 mesi di vita. m, mesi; y, anni. Tratta da: Kenneth W. Wright, *visual development and amblyopia*, 2006.

Come ho accennato in precedenza per essere presente l'ambliopia ci deve essere un fattore che impedisca lo sviluppo corretto della visione durante il periodo critico, perciò è di notevole importanza trattare il deficit prima possibile per evitare ambliopie profonde.⁴

1.1. Rischi

Uno studio in Svezia (Sjostrand, Abrahamsson, 1990) ha identificato quali sono i maggiori rischi di diventare ambliopi nei bambini. Questo studio è stato fatto su 310 bambini e i risultati sono riassunti nella **figura 2**.

Table Risk factors for amblyopia in a sample of 310 children (Abrahamsson et al)⁵

Refractive error	RR*
Against-the-rule astigmatism	0.1
Astigmatism decreasing between 1 and 4 years of age	0.2
Astigmatism ≥ 2.0 D at 1 year of age	0.6
Astigmatism < 2.0 D at 1 year of age	1.1
Astigmatism unchanged between 1 and 4 years of age	2.0
Anisometropia at 4 years of age	2.1
With-the-rule astigmatism	3.1
Anisometropia at 1 year of age	3.7
Hyperopia ≥ 3.5 D at 1 year of age	3.8
Astigmatism increasing between 1 and 4 years of age	6.7
Oblique astigmatism	14.5
Strabismus	14.7
Against-the-rule, decreasing astigmatism	0.1
With-the-rule, decreasing astigmatism	2.1
Hyperopia ≥ 3.5 D and decreasing astigmatism	2.8
Against-the-rule, increasing astigmatism	3.1
With-the-rule, increasing astigmatism	4.1
Hyperopia ≥ 3.5 D and increasing astigmatism	5.8
Oblique, decreasing astigmatism	10.5
Oblique, increasing astigmatism	14.7

Relative risk: How many times more likely are exposed persons to become diseased, relatively to non-exposed persons in a sample?

Figura 2- Tabella dei rischi dell'ambliopia Tratto da: Johan Sjostrand, Maths Abrahamsson, *Risk Factors in Amblyopia*. Eye (1990), chapter 4, pp 787-793.

È stato riscontrato come l'astigmatismo obliquo possa essere un rischio per lo sviluppo dell'ambliopia, notiamo infatti che il suo rischio relativo indicato dalla tabella è abbastanza elevato. Non solo l'astigmatismo obliquo ma anche l'aumento dell'astigmatismo tra 1 e 4 anni può essere un rischio. Anche lo strabismo ha un elevato rischio relativo, come sappiamo lo strabismo è considerato anche uno dei fattori che può causare l'ambliopia. Infine è stata anche riscontrata una correlazione tra elevate ipermetropie a un 1 di età e la comparsa poi dell'ambliopia.⁵

1.2. Classificazione dell'ambliopia

L'ambliopia può essere causata da diversi aspetti, e in base alla sua causa viene classificata in ambliopia strabica, ambliopia anisometrica e ambliopia da deprivazione.

- ❖ L'ambliopia strabica è unilaterale ed è causata da una inibizione attiva nelle vie retino-corticali del segnale visivo che si è originato dalla fovea dell'occhio deviato, questo è un meccanismo di difesa per evitare, da parte del cervello, la diplopia e la confusione, rappresenta pertanto un fenomeno di soppressione o di neutralizzazione.
- ❖ L'ambliopia anisometrica invece, deriva dal termine anisometropia che significa letteralmente differente grandezza di immagini, infatti in questi soggetti c'è un'incapacità da parte della corteccia occipitale di fondere le immagini retiniche di diversa grandezza dovute a due difetti refrattivi di diversa entità. Si ritiene che la fusione delle due immagini sia impossibile quando la differenza di grandezza tra le due superi il 5%, oppure quando il deficit refrattivo tra i due occhi è maggiore di 3 diottrie. L'incapacità di fondere le due immagini a livello corticale comporta la soppressione dell'immagine che proviene dall'occhio più ametropo.
- ❖ L'ambliopia da deprivazione è causata invece da un fenomeno che provoca l'impossibilità del sistema visivo di svilupparsi correttamente. Sono le condizioni in cui (soprattutto nei bambini) si verifica una riduzione della stimolazione retinica dovuta da alterazione organiche come per esempio la ptosi palpebrale, opacità dei mezzi diottrici, cataratta congenita, queste condizioni se presenti per lunghi periodi soprattutto nel periodo critico

accennato precedentemente possono portare ad ambliopie piuttosto gravi.

1.3. Caratteristiche cliniche dell'occhio ambliope

Oltre ad andare a compromettere l'acuità visiva l'ambliopia ha degli effetti negativi anche su altre funzionalità visive quali l'acuità di Vernier, la sensibilità al contrasto, la percezione globale del movimento e la stereopsi. Inoltre l'ambliopia determina anche l'affollamento foveale (crowding).⁶⁷

1.3.1. Acuità visiva

Il sintomo più importante dell'ambliopia è la riduzione dell'acuità visiva, cioè la capacità dell'occhio di risolvere e percepire dettagli fini di un oggetto e dipende direttamente dalla nitidezza dell'immagine proiettata sulla retina. La carenza di questa capacità è solitamente unilaterale, si ritiene che l'occhio ambliopico presenti una riduzione di acuità visiva morfoscopica di almeno 2/10 delle tavole optometriche rispetto al visus dell'occhio contro laterale.⁸ L'acuità visiva è costituita da un insieme di acuità (minimo visibile, morfoscopica, di localizzazione, di risoluzione) quella morfoscopica citata prima consiste nel riconoscere le caratteristiche o le forme degli stimoli. Oltre a questa un'altra acuità alterata è quella di Vernier, o acuità di localizzazione, che consiste nella capacità di distinguere la direzione dello spostamento laterale tra due linee verticali. Questa viene definita anche iperacuità in quanto il suo valore medio è molto elevato e consente di percepire un disallineamento molto piccolo, si aggira intorno ai 4-5 minuti d'arco per i soggetti normo vedenti.⁹

1.3.2. Sensibilità al contrasto

Il contrasto è la differenza di luminanza tra due zone del campo visivo, la sensibilità al contrasto, invece, è la capacità di distinguere una regione fatta di strisce chiare-scure orientate da una regione uniforme. Essa è l'inverso della soglia e viene rappresentata con una curva che descrive la variazione della sensibilità in funzione della frequenza spaziale. Osservando la curva di sensibilità al contrasto (CSC) di un soggetto normo-vedente si ha una caduta a frequenze spaziali alte e un miglioramento nei valori intermedi. Il picco di sensibilità si ha di solito per le frequenze di circa 3-5 cicli per grado. I soggetti ambliopi invece hanno una CSC differente, infatti essi presentano il picco di sensibilità a frequenze più basse e presentano una caduta maggiore della sensibilità a frequenze spaziali più alte.¹⁰

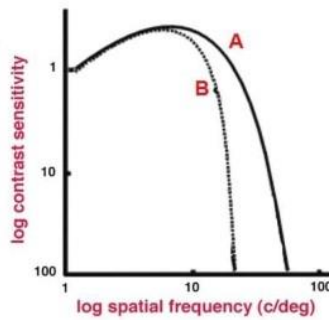


Figura 3- Curva di sensibilità al contrasto di un normovedente (A) e di un ambliope (B) Tratta da: Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.

1.3.3. Affollamento (*crowding*)

Il fenomeno dell'affollamento, *crowding* in inglese, è un fenomeno di interazione contestuale inibitoria che si verifica in visione periferica: una lettera normalmente visibile diventa non riconoscibile se fiancheggiata da altre lettere. È una forma di mascheramento. Negli ambliopi questo fenomeno si presenta maggiormente, infatti essi hanno un'acuità visiva maggiore con un ottotipo costituito da una sola lettera piuttosto che da una riga di lettere.¹¹

1.3.4. Stereopsi

Nell'ambliopia un altro elemento compromesso è la stereopsi, ossia la capacità del nostro sistema visivo di elaborare l'informazione di profondità. Questa è dovuta grazie alla diversa posizione lungo l'orizzontale dei due occhi, in questo modo le immagini retiniche dei due occhi siano leggermente differenti, presentano una disparità orizzontale, ed è proprio questa che il cervello elabora della profondità. Nell'ambliopia questa operazione risulta difficoltosa poiché la corteccia visiva non ricevendo contemporaneamente l'input corretto da entrambi gli occhi, ma solo da uno, non sviluppa i neuroni binoculari. È importante infatti che la stereopsi sia acquisita dall'infanzia altrimenti viene persa. Questa capacità si presenta dai quattro mesi di vita e migliora rapidamente raggiungendo la normalità intorno ai 6-8 anni (periodo critico).

1.3.5. Movimento

Diversi studi hanno dimostrato la presenza di un deficit della percezione del movimento in soggetti ambliopi, a causa della deprivazione sensoriale e del mancato sviluppo corretto del sistema visivo.^{12 13 14 15 16} È stato visto, inoltre, che

questi deficit del movimento sono indipendenti dai deficit visivi, e da quelli correlati alla sensibilità al contrasto, la loro origine infatti deriva da un'anomalia a livello delle aree extrastriate, se il movimento è complesso, o a livello precoce se è semplice (movimento di una gabor), essendo aree deputate all'elaborazione dell'informazione del movimento.¹⁷¹⁸¹⁹ Questo viene anche dimostrato attraverso la risonanza magnetica funzionale in cui si visualizza una ridotta attivazione dell'area medio temporale in soggetti ambliopi.^{20 21} Oltre alla percezione del movimento è stato visto anche un calo nella percezione delle forme e dei contorni, e nel riconoscimento dei volti.^{22 23 24} Correlata al movimento c'è poi la coordinazione occhio-mano, anche questa ridotta negli ambliopi: infatti in diverse attività, come per esempio acchiappare qualcosa al volo, o colpirla, questi soggetti mostrano delle difficoltà.

1.3.6. Lettura

Diversi studi hanno riportato una riduzione della qualità della lettura nei bambini affetti da ambliopia comparati con quelli normo vedenti.²⁵ Studi sono stati svolti anche su adulti ambliopi, è stato visto che questi hanno una velocità di lettura minore rispetto ai soggetti controllo privi del deficit, sia in condizioni monoculari che binoculari. Questo rallentamento nella lettura è causato da un maggiore incremento di saccadi regressive e una maggiore difficoltà nei movimenti di inseguimento.²⁶ Infine, questa difficoltà nella lettura è stata correlata al fenomeno dell'affollamento presente nei soggetti ambliopi: maggiore è l'affollamento più difficoltà i soggetti hanno nella lettura sia centrale che periferica.²⁷

1.3.7. Principali test per la diagnosi dell'ambliopia

Diversi sono i test utili per identificare questo deficit. Uno dei principali è quello dell'acuità visiva in cui vengono fatti osservare degli ottotipi con delle lettere e dei simboli e si chiede al soggetto di identificarle. Dato che questi soggetti soffrono del fenomeno dell'affollamento è consigliabile confrontare l'acuità per stimoli isolati con quella che si ottiene con stimoli affollati. Altri test utili sono poi quelli per valutare la fissazione, verificando se è centrale oppure eccentrica, utilizzando un oftalmoscopio (o visuscopio). Seguono poi i test per la valutazione delle forie e delle tropie e quelli per le saccadi e i movimenti di inseguimento. I soggetti ambliopi tendono ad avere un risultato carente in tutti questi test.²⁸

2. L'AMBLIOPIA COME SVILUPPO ATIPICO DEL SISTEMA VISIVO

Per il corretto sviluppo anatomico-funzionale del sistema visivo è necessaria una adeguata stimolazione visiva nei primi anni di vita, prima che il sistema acquisisca la sua maturità. Questi primi anni di vita fanno parte del periodo critico, in cui il nostro sistema visivo è estremamente malleabile e capace di creare connessioni neuronali in risposta a l'esperienza visiva. La traiettoria attesa dello sviluppo del sistema visivo è quindi costituito da una corretta stimolazione di entrambi gli occhi durante il periodo critico e sensibile che porta a un sistema visivo strutturato in un determinato modo. Le informazioni per passare dalla retina alle aree cerebrali percorrono il nervo ottico costituito dalla convergenze degli assoni delle cellule gangliari della retina. Dal nervo ottico le fibre nasali si incrociano a livello del chiasma ottico e vanno a formare insieme alle fibre temporali ipsilaterali il tratto ottico. Ora esistono due vie che l'informazione visiva può percorrere, la più utilizzata è la via genicolo striata dove le fibre del tratto ottico vanno a terminare nel nucleo genicolato laterale del talamo e questo proietta poi le informazioni di entrambi gli occhi alla corteccia visiva dove si trovano i neuroni binoculari che integrano l'informazione in un'unica percezione. La seconda via, invece, è quella collicolare in cui una parte delle fibre del tratto ottico proiettano ai collicoli superiori e alla regione del pretetto, implicata nel controllo dei movimenti oculari. Nel caso dell'ambliopia però, lo sviluppo del nostro sistema visivo segue un percorso atipico a causa di una deprivazione sensoriale (come in caso di cataratta congenita) o di un degrado nell'input visivo (ambliopia anisometrica e strabica), ecco che allora si verificano una serie di anomalie anatomico-funzionali. Alcuni studi hanno dimostrato infatti come il livello di sostanza grigia sia ridotta nel corpo genicolato laterale,²⁹³⁰ nella corteccia visiva primaria e nelle aree extrastriate della corteccia.^{31 32} Inoltre anche il percorso dell'informazione cambia nei soggetti ambliopi rispetto a quelli normo vedenti; nei bambini ambliopi, infatti, c'è un alterato sviluppo della via pre-chiasmatica^{33 34}, e delle radiazioni ottiche³⁵^{36 37} con perdita della materia assonale e un decremento della mielinizzazione delle fibre. Vediamo in seguito le anomalie che colpiscono le due strutture principali nelle quali giungono le informazioni visive: il corpo genicolato laterale e la corteccia visiva.

2.1 Anomalie del corpo genicolato laterale

L'informazione visiva giunta alla retina passa poi al corpo genicolato laterale, esso è costituito da 6 strati: ciascuno strato riceve le afferenze sensitive di un solo occhio: le fibre gangliari che provengono dalla retina nasale controlaterale fanno sinapsi con le cellule degli strati 5, 3 e 2; le fibre gangliari che provengono dalla retina temporale ipsilaterale fanno sinapsi con gli strati 6, 4, 1. Inoltre i due strati più interni sono denominati strati magnocellulari adibiti all'analisi del movimento e della profondità; mentre i 4 strati più esterni sono denominati parvocellulari, deputati all'analisi delle forme. Tra questi strati proiettano le cellule bistratificate, in strutture dette konio, importanti per la percezione del colore.

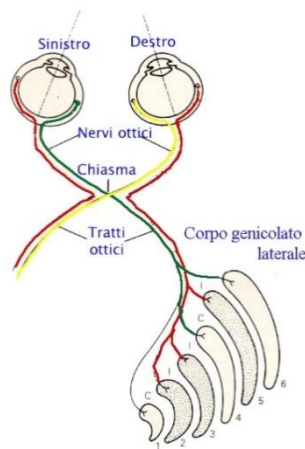


Figura 4 -Afferenze dalla retina al corpo genicolato laterale

Uno studio riportato in seguito (Robert F Hess, 2009) dimostra come il corpo genicolato laterale risponde in maniera alterata quando l'informazione visiva dell'occhio ambliope lo raggiunge. Sono stati sottoposti dei soggetti ambliopi ad uno stimolo ad alto contrasto che potesse stimolare sufficientemente gli strati del corpo genicolato laterale. E' stato visto che le risposte allo stimolo da parte del corpo genicolato laterale quando lo stimolo veniva presentato all'occhio ambliope era chiaramente ridotto comparandolo con quello presentato all'occhio dominante. La **figura 5** mostra infatti l'attivazione del corpo genicolato laterale per un soggetto ambliope, comparando la stimolazione tra l'occhio sano e quello ambliope.³⁸

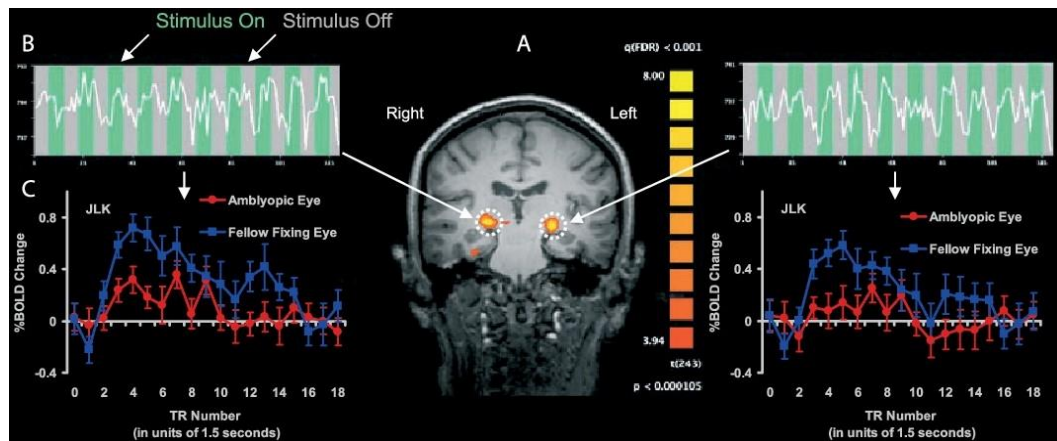


Figura 5- (A) Rappresentazione attraverso fMRI del corpo genicolato laterale di un adulto ambliope. (B) le bande verticali verdi indicano l'assenza dello stimolo mentre quelle grigie la sua presenza, le linee bianche indicano l'andamento del tempo che seguono la stimolazioni. (C) i due grafici rappresentano l'attivazione del corpo genicolato laterale a seguito della stimolazione paragonando la risposta dell'occhio sano (blu) con quella dell'occhio ambliope (rossa). *Tratta da:* Robert F Hess, Benjamin Thompson, Glen Gole, Kathy T Mullen. *Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia.* 2009.

2.1. Anomalie della corteccia visiva

L'informazione alterata proveniente dal corpo genicolato laterale viene proiettata poi alla corteccia visiva in cui riscontriamo un'alterazione. La via che l'informazione percorre per raggiungere la corteccia risulta anche essa alterata: c'è infatti un decremento delle connessioni tra il talamo e la corteccia visiva.^{39 40} Questa è localizzata attorno alla scissura calcarina nel lobo occipitale, ed è suddivisa in diverse aree: quella primaria (V1) e quelle extrastriate (V2, V3, V4, V5). Ogni emisfero della corteccia visiva primaria riceve informazioni direttamente dalla parte ipsilaterale del corpo genicolato laterale e trasmette informazioni alla via dorsale e ventrale. Già negli anni '60 Hubel e Wiesel dimostrarono come un periodo di stimolazione visiva anomala anche breve avesse delle conseguenze sull'organizzazione della corteccia visiva, come nel caso dell'ambliopia. Successivamente poi studi sulle aree cerebrali attraverso la risonanza magnetica hanno rilevato una ridotta attivazione della corteccia visiva primaria (V1)^{41 42 43 44}, e della corteccia extrastriata^{45 46} in soggetti ambliopi. Attraverso altre tecniche di studio come le neuro immagini della tomografia a emissione di positroni (PET), hanno affermato che l'attività della corteccia visiva degli ambliopi era del 5-6% inferiore stimolando l'occhio ambliope confrontandola con la stimolazione dell'occhio dominante.⁴⁷ (Demer JL, 1991). Studi invece che hanno utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno riscontrato una riduzione dell'attivazione della corteccia visiva primaria

(V1) quando il segnale veniva presentato all'occhio ambliope rispetto a quello dominante.⁴⁸ Con entrambe le tecniche, PET e fMRI è stato riscontrato un ridotto afflusso di sangue⁴⁹ e un ridotto metabolismo del glucosio nella corteccia visiva e nelle aree extrastriate dell'occhio ambliope.^{50 51 52} In seguito Kun Ding et al. (2003) hanno suggerito che anche lo sviluppo della via dorsale implicata nel movimento e sensibile alla disparità binoculare e della via ventrale responsabile del riconoscimento degli oggetti e delle forme, dipende dalle esperienze vive fatte, e che quindi anche queste due vie nei soggetti ambliopi sono alterate.⁵³ È noto infatti come essi siano carenti in tutte le capacità controllate da queste aree visive.

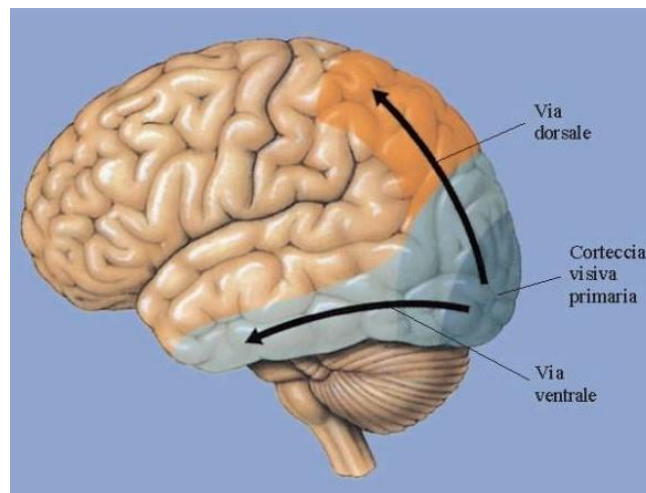


Figura 6 -Rappresentazione della via dorsale e ventrale

Si è visto inoltre un'anomalia nella connessione tra il cervelletto e l'area visiva primaria. Il cervelletto è coinvolto nel controllo del movimento degli occhi, per questo motivo, pertanto, i soggetti ambliopi hanno difficoltà negli inseguimenti visivi, nelle fissazioni, e nelle saccadi, problemi quindi visuomotori.⁵⁴

Come abbiamo detto l'attivazione della corteccia visiva nei soggetti ambliopi c'è, ma è ridotta confrontandola con quella dell'occhio sano. Questo dimostra però che la corteccia risponde agli stimoli, non è quindi completamente inattiva. una dimostrazione di questo la troviamo nello studio seguente dove soggetti ambliopi anisotropici e strabici sono stati sottoposti alla risonanza magnetica funzionale. Le aree studiate sono V1, V2, e la regione foveale. Nella **figura 7** possiamo distinguere l'area V1 delineata in bianco nella parte inferiore, e quella superiore che corrisponde all'area occipitale. Nella prima immagine superiore notiamo che con l'occhio dominante (FE) aperto, l'area V1 dell'occhio ambliope risulta inattiva. Nell'immagine sotto invece l'area V1 si riattiva nel momento in cui osserviamo lo

stimolo solo con l'occhio ambliope chiudendo l'occhio dominante, la stessa attivazione si ha nelle aree occipitali (rosse). Perciò binocularmente essendoci il fenomeno della soppressione la corteccia visiva dell'occhio ambliope non risponde allo stimolo, ma nel momento in cui lo stimolo viene presentato monocularmente all'occhio ambliope, la soppressione cessa, e la corteccia visiva si riattiva. E' stata comunque riscontrata una riduzione del segnale stimolando l'occhio ambliope, e un'attivazione alterata nella corteccia temporale e parietale.

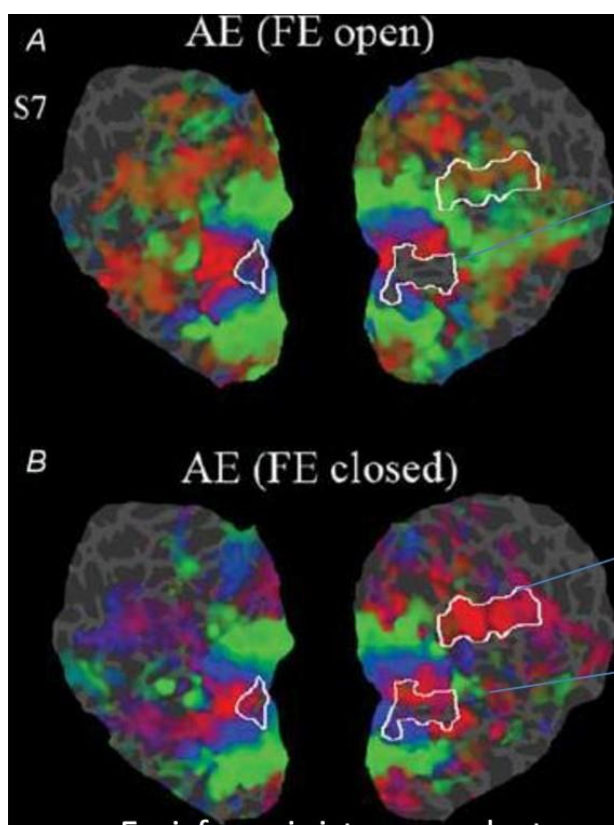


Figura 7- Rappresentazione della risposta delle aree della corteccia visiva presentando lo stimolo prima all'occhio sano (A) e in seguito all'occhio ambliope (B). Fe indica l'occhio sano. Tratto da: Ian P. Conner, J. Vernon Odom, Terry L. Schwartz, Janine D. Mendola. *Retinotopic maps and foveal suppression in the visual cortex of amblyopic adults*. 2007

Nella **figura 8** osserviamo anche un'attivazione parieto-temporale nell'occhio ambliope, quando questo osserva lo stimolo. L'attivazione è rappresentata dalla colorazione rosso-giallo indicata dalla freccia.⁵⁵

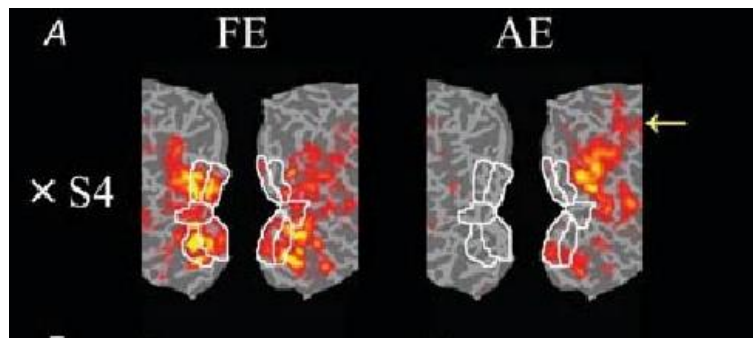


Figura 8- Attivazione area parieto-temporale nell'occhio ambliope. Tratto da: Ian P. Conner, J. Vernon Odom, Terry L. Schwartz, Janine D. Mendola. *Retinotopic maps and foveal suppression in the visual cortex of amblyopic adults*. 2007

3. LA SOPPRESSIONE

3.1. Cos'è la soppressione

Come detto precedentemente nella definizione di ambliopia, nella maggior parte dei casi uno dei due occhi ha un acuità visiva inferiore dell'altro, di conseguenza le due immagini si focalizzano in maniera differente sulla retina con una grandezza diversa nei casi di soggetti anisometropi, e con una localizzazione differente dell'immagine proveniente dall'occhio ambliope nel caso di soggetti strabici. Creandosi due immagini diverse a livello retinico il nostro sistema visivo incontra difficoltà nel fonderle, di conseguenza per evitare di percepire una visione doppia (nel caso strabismo) o comunque una visione alterata, l'attività corticale dell'occhio ambliope viene inibita: questo fenomeno prende il nome di soppressione. Questa inibizione corticale coinvolge l'area centrale del campo visivo ed è chiamata soppressione corticale. Le immagini che cadono in quest'area non vengono percepite creando uno scotoma di soppressione. Questo fenomeno si presenta durante la visione binoculare, con entrambi gli occhi aperti, e scompare quando l'occhio dominante (privo del deficit) è occluso.⁵⁶ Possiamo dire quindi che la visione binoculare in questi soggetti è anomala, in quanto la corretta informazione visiva proviene da un solo occhio, infatti se il soggetto non viene trattato adeguatamente prima della fine del periodo critico i neuroni binoculari non si formano a livello corticale, creando quindi importanti difficoltà nella visione d'insieme. La soppressione è la conseguenza di una mancata esperienza visiva durante il periodo critico. Il primo esperimento che ci ha dimostrato questo

risale agli anni '60: Hubel e Wiesel privarono alternativamente gli occhi di alcuni gatti per qualche giorno durante il periodo critico, nei primi mesi di vita. In questo modo i due organi sensoriali maturavano l'esperienza nello stesso modo ma mai contemporaneamente. È stato riscontrato che la maggior parte delle cellule corticali erano strettamente monoculari distribuite in quantità equivalenti fra i due occhi, e solo una piccola parte rispondeva a stimoli binoculari.⁵⁷ Questo ci fa capire come la formazione delle connessioni binoculari, necessarie per la fusione delle informazioni sensoriale provenienti singolarmente dai due occhi, avviene soltanto se gli stimoli delle due retine giungono contemporaneamente alla corteccia visiva. Se ciò non accade, come nel caso dei soggetti ambliopi, avviene un rafforzamento delle connessioni dell'occhio sano essendo che riceve continuamente il medesimo stimolo sensoriale, mentre le connessioni dell'occhio privato vengono eliminate, portando al fenomeno della soppressione. Le alterate funzioni binoculari sono dovute quindi a connessioni intracorticali anomale. Nella **figura 9** notiamo infatti come a livello corticale la struttura si modifica a causa della mancata esperienza sensoriale causa principale della soppressione. Alla nascita la struttura basilare delle connessioni necessarie per la visione binoculare è già presente, prima che il sistema visivo venga esposto all'esperienza sensoriale. Nonostante ciò, l'organizzazione corticale è ancora immatura. Infatti, gli assoni genicolo-corticali non formano le tipiche bande alterne, ma si distribuiscono in maniera uniforme lungo tutto il quarto strato. La trama dei moduli monoculari emerge gradatamente nelle settimane successive attraverso un profondo rimodellamento plastico degli assoni talamocorticali.⁵⁸ A sei settimane infatti vediamo come la banda non sia più unica ma ben suddivisa, nella terza immagine invece vediamo gli effetti della deprivazione monoculare in seguito all'anomala esperienza visiva, qui infatti le connessioni dell'occhio privato vengono perse in favore dell'occhio sano, l'input dell'occhio ambliope infatti è inibito da cellule inibitorie mentre quello dell'occhio sano è rafforzato da sinapsi eccitatorie, morfologicamente, gli assoni genicolo-corticali derivati dall'occhio intatto risultano ipertrofici, mentre quelli derivati dall'occhio suturato appaiono atrofici.

5960

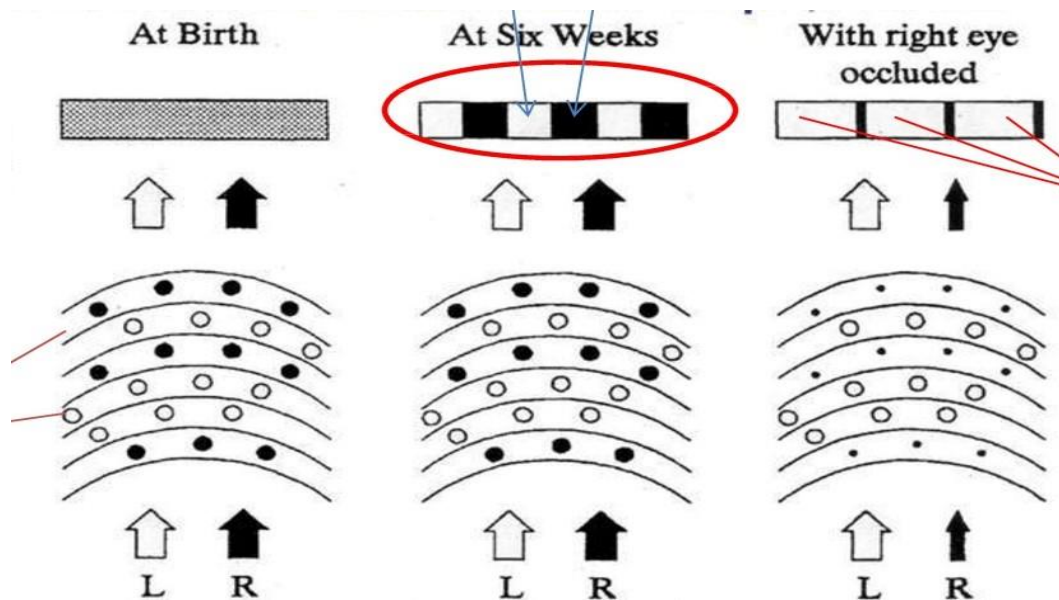


Figura 9 - Effetti della deprivazione monoculare a livello del corpo genicolato laterale (in basso) e corteccia visiva nella crescita (in alto). Tratta da: Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.

3.2. Diagnosi e quantificazione della soppressione

Uno dei test più comuni per verificare la presenza o meno della soppressione è quello dei 4 punti di Worth, in cui invitiamo il soggetto a fissare una mira con il filtro rosso verde. La mira è costituita da 4 figure: un rombo rosso in alto, un cerchio bianco in basso e due croci verdi ai lati. Se il soggetto vede tutte e 4 le figure la soppressione è assente, se invece ne vede due il soggetto sta sopprimendo, in quanto con l'occhio dominante vede quelle due figure ma con l'occhio soppresso non ne vede neanche una.⁶¹ Un test invece molto importante per quantificare la soppressione, è il motion coherence test. È fondamentale negli studi sperimentali, tra cui quello che presenterò nella seconda parte dell'elaborato, perché ci permette di capire di quanto si riduce la soppressione dopo un allenamento visivo. È stato visto inoltre che la quantità di soppressione sia correlata alla perdita di acuità visiva del soggetto.^{62 63}

4. PLASTICITA' NEURONALE

Con il termine di plasticità neurale, o neuroplasticità, si intende il cambiamento della struttura, dell'organizzazione, e della funzione dei neuroni in risposta a nuove esperienze. Questo fenomeno implica un indebolimento e rafforzamento delle connessioni tra neuroni, sulla base degli input che provengono dal mondo esterno. Questi processi sono responsabili dell'apprendimento, della formazione di risposte appropriate agli stimoli esterni, permettono infatti di modificare la struttura e la funzionalità del sistema nervoso in modo più o meno duraturo.⁶⁴

4.1. Le basi molecolari della plasticità sinaptica

Le basi molecolari della plasticità racchiudono una serie di step che spiegano come la plasticità risultante dall'apprendimento in tutto il sistema nervoso centrale si basa sull'assunzione che apprendimento e memoria richiedono cambiamenti delle funzioni sinaptiche. Questi cambiamenti sono legati alla sintetizzazione di nuove strutture che porta a modificazioni strutturali come la formazione di nuove sinapsi, grazie alla proteina cAMPchinasi. Questa agisce nel nucleo delle cellule nella fase tardiva del potenziale a lungo termine, creatosi dopo la depolarizzazione della membrana post-sinaptica a seguito della co-attivazione di neuroni causata da un insieme di impulsi.

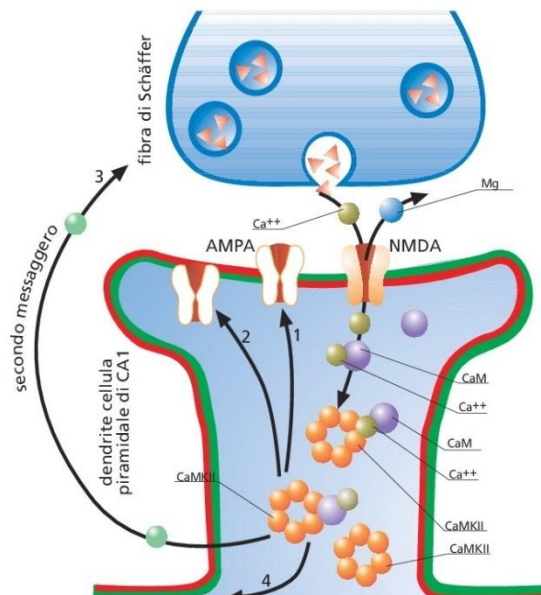


Figura 10- Processo di plasticità neuronale. Tratta da: Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.

4.2. Plasticità in soggetti ambliopi

Abbiamo detto come l'ambliopia nasca da una mancata esperienza visiva durante il periodo critico, anche la plasticità è strettamente legata a questo, infatti durante il periodo critico è molto robusta: il cervello è molto "malleabile", capace cioè di strutturare e ristrutturare connessioni tra i neuroni in risposta a diverse esperienze sensoriali. Si forma infatti la capacità dei neuroni della corteccia visiva primaria di rispondere selettivamente a determinate orientazioni, frequenze spaziali e direzioni di movimento. Se l'esperienza sensoriale viene a mancare la plasticità neuronale va incontro a profondi cambiamenti come nei soggetti ambliopi.^{65 66}

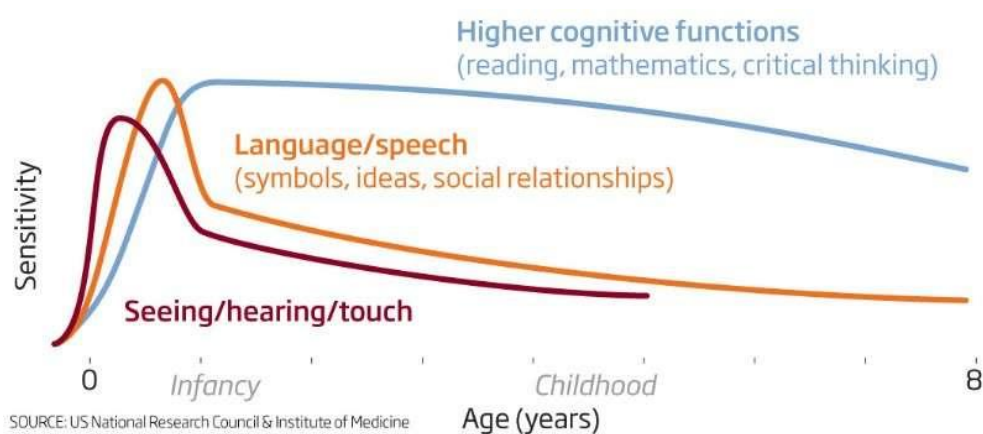


Figura 11 - Periodo critico in cui si sviluppano le capacità di vedere, udire e riconoscere tramite il tatto. Tratta da: Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.

Normalmente ogni ipercolonna della corteccia visiva del quarto strato dove sono presenti i neuroni monoculari riceve i neuroni dell'occhio sinistro e dell'occhio destro, nel nostro caso però, i neuroni dell'occhio ambliope non rispondono, si verifica così un fenomeno di plasticità corticale per cui la parte della corteccia visiva che normalmente risponde all'occhio dominante "cattura" i neuroni che rispondono a l'occhio ambliope. Ecco quindi come la plasticità cambia in questi soggetti: si crea infatti un rafforzamento delle connessioni inibitorie intracorticali in V1 che riducono la risposta all'input dall'occhio ambliope e un rafforzamento delle connessioni eccitatorie intracorticali in V1 che permettono ai neuroni che ricevono le afferenze dall'occhio non ambliope di reclutare i neuroni dell'occhio ambliope.

Come mai però con il passare degli anni e verso la fine del periodo critico la plasticità inizia a ridursi? Il motivo di questo è che al termine di questa fase dello

sviluppo si modificano radicalmente le condizioni interne del sistema nervoso. In effetti, diversi dati indicano che la fine del periodo critico coincide con modificazioni cellulari e molecolari che tendono a ridurre le potenzialità plastiche degli elementi nervosi. Elenchiamo ora cosa causa questa riduzione di potenzialità:

- ◆ Riduzione dell'espressione di recettori glutammatergici importanti per i fenomeni di potenziamento a lungo termine;
- ◆ Diminuzione delle capacità di crescita dei processi nervosi come le proteine associate alla crescita assonale;
- ◆ Riduzione della sensibilità dei neuroni per le neurotrofine. Queste sono proteine che determinano la sopravvivenza, lo sviluppo e la funzione dei neuroni, di conseguenza responsabili della plasticità neuronale.
- ◆ Riduzione dei meccanismi che mantengono elevato lo stato di attivazione delle aree corticali, quali neurotrasmettitori, come la noradrenalina o l'acetilcolina, che regolano i livelli di attività corticale.

La fine del periodo critico potrebbe quindi essere dovuta non solo alla perdita delle capacità plastiche intrinseche al sistema nervoso, ma anche al fatto che i circuiti neurali hanno raggiunto una configurazione di connessioni stabili, distribuite su territori bersaglio privati, che impedisce di fatto ogni ulteriore interazione fra gli elementi nervosi.⁶⁷

4.3. NUOVA FORMA DI PLASTICITA' NEGLI ADULTI

Nel precedente paragrafo abbiamo detto come la plasticità neuronale dipenda dal periodo critico, e che al di fuori di questo si riduce. Per questo motivo si ritiene, in generale, che i trattamenti svolti al di fuori di questo periodo critico e sensibile (solitamente dopo i 10 anni) siano poco efficaci. Nonostante questo ci sono stati numerosi studi che hanno dimostrato la presenza di una forma di plasticità anche negli adulti che permette con dei training specifici intensivi di recuperare, seppur in parte, alcune capacità visive. Tra questi, uno svolto da Hess et al. (2013), dimostra che un breve periodo di occlusione dell'occhio dominante con un occlusore traslucido migliora la percezione binoculare e la sensibilità al contrasto.⁶⁸ Altri invece dimostrano l'esistenza di una plasticità residua allenando i soggetti con l'apprendimento percettivo in cui presentando ripetutamente lo stesso stimolo il soggetto si allena in quel compito migliorando la visione. In base al tipo di training vengono presentati diversi stimoli: uno studio (Levi & Polat, 1996) ha utilizzato quello di Vernier, alla fine del training si è riscontrata una diminuzione della soglia

dell'iperacuità.⁶⁹ Un altro invece attraverso l'allenamento dicoptico ha dimostrato un miglioramento in diverse capacità visive quali l'acuità visiva , la sensibilità al contrasto e la stereopsi.⁷⁰ Inoltre la presenza di plasticità è stata anche riscontrata sottoponendo i soggetti ambliopi alla risonanza magnetica funzionale: la corteccia visiva primaria risultava più attiva dopo la fine dei training.⁷¹

5. I TRATTAMENTI DELL'AMBLIOPIA

Nel corso degli anni c'è stata un'evoluzione nei trattamenti dell'ambliopia. L'occlusione è da molti anni uno dei metodi più utilizzati soprattutto nei bambini, ma in seguito si sono poi sperimentati altri trattamenti che risultano ugualmente efficaci, soprattutto quelli legati all'apprendimento percettivo. Vediamoli in seguito.

5.1. L'OCCLUSIONE

L'occlusione consiste nel coprire l'occhio dominante per stimolare la visione di quello ambliope. Pazienti strabici senza fusione binoculare possono essere trattati con l'occlusione per tutto il giorno, questo viene soprattutto consigliato ai bambini sotto i 4-5 anni. Inizialmente si inizia comunque con un'occlusione parziale e si monitorano i risultati per decidere su come procedere con la terapia, se non ci sono miglioramenti si procede con un'occlusione per tutto il giorno. È importante comunque seguire i pazienti passo passo per verificare i miglioramenti. Oltre l'occlusione esiste anche un trattamento molto simile chiamato penalizzazione in cui invece di occludere completamente l'occhio, esso viene appunto penalizzato con l'uso di una lente creandogli così una visione annebbiata.

5.2. LENTI A CONTATTO OCCLUSIVE

Un altro metodo coinvolge l'utilizzo di lenti a contatto occlusive. Uno studio ha dimostrato che il 92% dei pazienti sono migliorati di una linea dell'acuità di Snellen, oltre questo però esistono delle complicazioni che sono quelle dovute all'eccessivo utilizzo delle lenti a contatto come per esempio irritazioni congiuntivali. È un trattamento infatti che viene poco utilizzato, solo se quelli precedentemente provati non hanno portato nessun miglioramento.⁷²

5.3. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

I trattamenti farmacologici più utilizzati sono l'atropina e la levodopa.

L'atropina è un farmaco che paralizza il muscolo ciliare controllando così l'accomodazione, provoca inoltre midriasi, per questo motivo provoca sfuocamento. Crea una forma di penalizzazione più forte, è utile nelle ambliopie profonde, si somministra (all'occhio dominante) al 0,5% oltre a questo viene data completa correzione all'occhio ambliope.⁷³ È stato fatto inoltre un confronto tra l'occlusione e l'utilizzo dell'atropina come trattamento, è stato visto che l'utilizzo di entrambi per un tempo prolungato produce gli stessi effetti sulla visione. L'atropina viene solitamente somministrata secondariamente se il l'occlusione non

ha prodotto alcun miglioramento.^{74 75 76}

La levodopa invece è un farmaco precursore della dopamina. La dopamina è un neurotrasmettitore presente nelle vie visive che risulta ridotto in soggetti ambliopi. Nel 1990 Gottlob e Stangler-Zurschrott per primi impiegarono questo farmaco in soggetti fortemente ambliopi tra cui strabici e anisometropici, e il suo utilizzo portò a un notevole miglioramento: una riduzione dello scotoma di soppressione, un aumento della sensibilità al contrasto, e dell'acuità visiva.⁷⁷ Questo trattamento è comunque poco utilizzato in quanto si preferiscono metodi che escludono la somministrazione di farmaci, e anche perché alla fine della terapia, il miglioramento regredisce.^{78 79 80}

5.4. APPRENDIMENTO PERCETTIVO

Un altro trattamento recentemente utilizzato è l'apprendimento percettivo ossia la capacità di imparare a riconoscere stimoli percepiti in precedenza. La funzione primaria di questo tipo di apprendimento consiste nella pratica ripetuta di un compito sensoriale che determina un miglioramento nella performance e quindi un miglioramento di alcune funzioni visive. L'apprendimento percettivo visivo in questo caso, si realizza sostanzialmente mediante cambiamenti nella corteccia visiva e rafforzamento delle reti neuronali, è strettamente associato quindi alla plasticità neurale prima descritta. Per questo motivo questo tipo di trattamento è considerato insostituibile nel momento in cui l'occlusione non ha prodotto alcun risultato, o non è stata fatta prima della fine del periodo critico: l'apprendimento percettivo è infatti in grado di instaurare connessioni neuronali che con occlusione non avvengono, e di produrre dei miglioramenti anche oltre la fine del periodo critico, questo perché come abbiamo visto esiste una plasticità neurale residua. L'occlusione invece, finito il periodo critico funziona poco o non funziona affatto proprio perché non è in grado di creare nuove connessioni neurali in quanto viene allenato solo l'occhio ambliope. Inoltre è stato riscontrato che l'apprendimento percettivo è più efficace rispetto all'occlusione, si ha un miglioramento maggiore dell'acuità visiva confrontando due gruppi distinti che si sono rispettivamente allenati uno con l'occlusione e l'altro con l'apprendimento percettivo. Un altro vantaggio dell'apprendimento percettivo è quello di essere un allenamento attivo: il soggetto è coinvolto, e l'attenzione posta durante il compito aumenta la prestazione portando ad un miglior risultato, studi che hanno utilizzando l' fMRI dimostrano infatti come l'attenzione produce una maggiore attivazione della corteccia visiva primaria⁸¹, questo non avviene nell'occlusione che invece è un

allenamento passivo. L'apprendimento percettivo inoltre migliora la visione controllata dai meccanismi di basso livello modulando le interazioni laterali, che negli ambliopi risultano anomale (Bonneh et al. 2004)⁸² (Elleberg et al. 2002)⁸³ (Levi et al. 2002)⁸⁴ (Polat et al. 2004)⁸⁵ (facilitatorie e inibitorie) nella corteccia visiva primaria (V1). Le interazioni laterali vengono allenate ponendo come stimoli tre reticoli, uno al centro e due laterali ad alto contrasto, si ha così un effetto di facilitazione quando i reticoli laterali sono più distanti rispetto a quello centrale, e un effetto di inibizione quando invece sono più vicini. Alla fine dell'allenamento si avrà una maggiore risoluzione per gli stimoli semplici, una maggiore efficienza delle connessioni in V1 con un miglioramento nell'elaborazione degli stimoli complessi. Inoltre il miglioramento dei meccanismi di basso livello può essere trasferito anche a meccanismi di livello superiore. È stata vista una riduzione della soglia del contrasto che si è mantenuta anche dopo 6-7 mesi dalla fine del training visivo, e ha portato ad un ulteriore miglioramento di altre capacità come l'acuità visiva. Non solo, quindi, l'apprendimento percettivo migliora le prestazioni dell'occhio ambliope, ma le mantiene anche nel tempo migliorandole ulteriormente. Altre capacità visive oltre la sensibilità al contrasto e l'acuità visiva, si sono dimostrate migliorate con questo metodo tra cui l'acuità di Vernier, e l'affollamento foveale. (Barollo et al. 2017)⁸⁶ (Polat et al. 2004)⁸⁷. Oltre a migliorare queste capacità, grazie alle nuove connessioni che si instaurano durante il training il miglioramento è presente anche a livello della corteccia visiva: oltre a una maggiore attivazione di questa alla fine dell'allenamento, è stato visto un incremento del flusso ematico e di conseguenza dell'ossigenazione.⁸⁸ Oltre ai trattamenti monoculari che vanno ad allenare le sole prestazioni dell'occhio ambliope, nuovi studi hanno sviluppato allenamenti binoculari dicoptici che migliorano la prestazione binoculare, la stereopsi, e a riducono la soppressione. Questo avviene in quanto vengono presentati due stimoli differenti a entrambi gli occhi contemporaneamente, in cui il contrasto del segnale presentano all'occhio ambliope è maggiore di quello presentato all'occhio dominante, in questo modo si va a bilanciare la percezione di entrambi gli occhi, in modo da ridurre il fenomeno della soppressione e migliorare la percezione binoculare. (Hess R, 2010)⁸⁹ (Li et al. 2013)⁹⁰

Un esempio di allenamento dicoptico è quello utilizzando il gioco del tetris,⁹¹ che sarà proprio il tipo di allenamento che verrà svolto nella parte sperimentale di questo elaborato.

5.5. STIMOLAZIONE TRANSCRANICA

La stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) è una tecnica non invasiva per la stimolazione cerebrale che produce dei cambiamenti funzionali prolungati stimolando la corteccia cerebrale e il cervelletto. Consiste nell'applicazione sullo scalpo di elettrodi connessi ad un generatore a corrente continua, al di sotto dei 2 milli amper. Queste correnti, applicate per qualche minuto, generano un campo elettrico che modula l'attività neurale. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di questa tecnica in soggetti ambliopi, infatti si è visto un miglioramento della sensibilità al contrasto (Thompson et al 2008)⁹² (Spiegel et al 2013)⁹³ (Hess et al 2013)⁹⁴ dell'acuità visiva (Hess et al 2010),^{95 96 97} della stereopsi e una riduzione della soppressione. Quest'ultima è legata soprattutto all'inibizione del neurotrasmettitore GABA (acido gamma-amino-butirrico) (Spiegel et al 2012)⁹⁸: è un neurotrasmettitore inibitorio principale del SNC, responsabile nella regolazione dell'eccitabilità neuronale in tutto il sistema nervoso, quando viene rilasciato da un neurone, l'attività delle cellule alle quali è connesso si riduce, o cessa. Nei soggetti ambliopi è coinvolto nella soppressione in quanto va ad inibire a livello corticale gli input provenienti dall'occhio ambliope. Oltre a questo è associato anche alla riduzione della plasticità corticale negli adulti: è stato visto infatti che somministrando un farmaco inibitorio nei confronti di GABA si otteneva un aumento della plasticità e della risposta corticale.⁹⁹ Essendo che la stimolazione transcranica va a ridurre la concentrazione di GABA si ha di conseguenza una riduzione della soppressione e quindi un aumento delle capacità visive. È stato inoltre dimostrato che combinando la stimolazione con l'allenamento dicoptico si ha un maggior miglioramento della visione del soggetto ambliope, rispetto alle due tecniche utilizzate separatamente

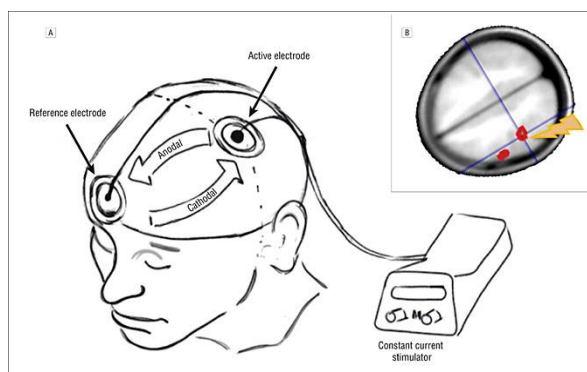


Figura 12- Rappresentazione della struttura della stimolazione transcranica a corrente continua

Parte II

INDAGINE SUGLI EFFETTI DEL TRAINING DICOPTICO CON IL TETRIS

Questa seconda parte dell'elaborato consiste nell'indagare sugli effetti prodotti da un allenamento visivo dicoptico e dalla stimolazione transcranica in un soggetto ambliope. Verranno eseguiti una serie di test pre allenamento che verranno poi confrontati con quelli post allenamento per evidenziare la presenza o meno del miglioramento visivo in seguito al training.

1. IPOTESI SPERIMENTALE

L'obiettivo di questo studio è quello di verificare l'efficacia del training dicoptico accoppiato e non alla stimolazione elettrica a corrente continua.

Le domande sperimentali dello studio sono le seguenti:

1. L'allenamento dicoptico produce un miglioramento nella visione del soggetto ambliope?
2. La stimolazione elettrica non associata ad alcun training produce un miglioramento nella visione del soggetto ambliope?
3. L'uso combinato delle due tecniche precedenti, è in grado di produrre miglioramento nella visione del soggetto ambliope? Se sì, il miglioramento prodotto è maggiore rispetto all'uso separato delle due tecniche?

Per ciascuna delle tre domande elencate, ci aspettiamo un determinato risultato, perciò abbiamo le seguenti 3 ipotesi: per il primo quesito ci aspettiamo un miglioramento nella visione del soggetto ambliope come hanno dimostrato diversi studi prima citati ; per il secondo invece non ci aspettiamo nessun miglioramento, o se presente comunque minimo in quanto la sola stimolazione transcranica va a stimolare l'intera corteccia visiva, non è quindi specifica per l'occhio ambliope. Infine per il terzo quesito, l'ipotesi è quella di riscontrare un miglioramento maggiore rispetto alle due tecniche svolte separatamente.

2. DISEGNO SPERIMENTALE

Per rispondere alle tre domande sperimentali utilizzeremo un disegno incrociato con quattro condizioni che verranno poi successivamente confrontate tra di loro. La prima condizione è l'utilizzo del tetris senza l'uso di occhialini anaglifici quindi in visione non dicoptica, la seconda l'utilizzo del gioco in visione dicoptica, la terza l'utilizzo della sola stimolazione transcranica a corrente continua e infine la quarta consiste nella combinazione dell'allenamento dicoptico con la stimolazione transcranica. Nella **tabella 1** troviamo il riassunto del disegno sperimentale.

<u>PRE TEST</u>	
PRIMA SETTIMANA	Utilizzo del tetris senza occhialini anaglifici, in visione <u>non</u> dicoptica.
<u>POST TEST - condizione 1</u>	
SECONDA SETTIMANA	Allenamento con il tetris utilizzando gli occhialini anaglifici, in visione dicoptica.
<u>POST TEST - condizione 2</u>	
TERZA SETTIMANA	Utilizzo della stimolazione transcranica a corrente diretta e del tetris senza occhialini anaglifici, in visione <u>non</u> dicoptica.
<u>POST TEST - condizione 3</u>	
QUARTA SETTIMANA	Allenamento dicoptico con il tetris associato alla stimolazione transcranica a corrente diretta.
<u>POST TEST - condizione 4</u>	

Tabella 1 -Tabella riassuntiva dei compiti svolti dal soggetto ambliope durante le 4 settimane di training visivo.

Il confronto tra la prima condizione e la seconda ci dirà se l'allenamento dicoptico svolto è stato efficace, il confronto tra la seconda e la terza ci dirà se la sola stimolazione ha prodotto un miglioramento, e infine il confronto tra la terza e la quarta condizione ci dirà se la combinazione delle due tecniche produce un miglioramento maggiore delle tecniche usate separatamente.

3. METODO

3.1. PARTECIPANTI

I soggetti che hanno partecipato a questo studio sono due: un ambliope (LP) e un soggetto controllo (VP) abbinati per genere ed età, sono entrambe donne con 22 anni di età. Il soggetto ambliope, io stessa, è afflitto da un ambliopia da deprivazione visiva nell'occhio destro dove possiede una correzione completa. È stata esclusa la ricerca di soggetti ambliopi strabici in quanto con la riduzione della soppressione che si verifica durante il training potrebbe comparire la diplopia. Il soggetto controllo presenta invece una lieve miopia, esso inoltre non ha effettuato il training come il soggetto ambliope, ma solo il pre test e il post test, in quanto essendo normo vedente il training non dovrebbe produrre alcun risultato.

Le correzioni ottiche e i trattamenti dei partecipanti sono elencati nella tabella sottostante.

Partecipanti	Età	Correzione ottica	Trattamenti precedenti
Ambliope (LP)	22	Presente nell'OD (-4,25 ADD +2,00)	<ul style="list-style-type: none">• Trapianto del cristallino artificiale a 4 anni di età,• Patching (5-10)
Non ambliope (VP)	22	Presente (-0,50 OO)	Nessuno

Tabella 2- Tabella riassuntiva dei dati anamnestici dei partecipanti

3.2. TEST SOMMINISTRATI

I test che sono stati somministrati ai soggetti sono test mirati a valutare alcune delle caratteristiche che risultano deficitarie nei soggetti ambliopi. Sono test tutti digitali che vengono svolti utilizzando il computer tranne il test per la valutazione della stereoacuità che è l'unico test cartaceo. Il programma che è stato utilizzato per valutare l'acuità visiva, l'iperacuità, e la sensibilità al contrasto è il FrACT (Freiburg Visual Acuity and Contrast Test).

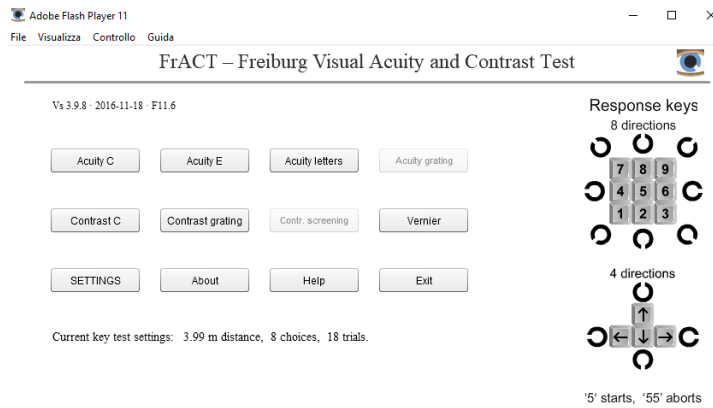


Figura 13 - Schermata del software FrACT

I test utilizzati per questa indagine sono i seguenti:

3.2.1. Acuity Letters frACT

Il test somministrato per la valutazione dell'acuità visiva è lo *Sloan Acuity Letters*, consiste nella presentazione di 18 lettere singole al centro dello schermo per 30 secondi. Il soggetto è posto a due metri di distanza con la correzione ottica per lontano, gli viene chiesto di riferire la lettera presentata, mano a mano che il soggetto identifica la lettera diminuirà la sua dimensione per rendere il compito più difficile. Lo sperimentatore ha il compito di digitare sulla tastiera la lettera nominata dal soggetto, la risposta corretta o sbagliata viene percepita grazie ad un feedback sonoro. Il test viene eseguito sia in condizioni monoculari che binoculari. Al termine della prova il software fornisce il valore dell'acuità espresso in logMAR. La sigla logMar significa "Logaritmo del Minimo Angolo di Risoluzione" ed esprime tramite un logaritmo in base dieci la risoluzione dell'occhio di una certa persona in minuti di arco. Pertanto un osservatore che riuscisse a distinguere dettagli distanti 1 minuto di arco (10/10 acuità di snellen) otterrebbe un logMAR pari a 0. Il test viene eseguito a luce spenta.



Figura 14- Esempio di lettera Sloan presentata nel test di acuità visiva (FrACT)

5.2.2 Vernier Fract

Il test per la valutazione dell'acuità di Vernier consiste nella presentazione di 42 stimoli costituiti da due segmenti lunghi 1 centimetro posti l'uno sopra l'altro e

separati verticalmente da uno spazio di 0,5 minuti di arco. Il compito del partecipante, posto a due metri dal monitor, è quello di riferire se percepisce il segmento superiore a destra o a sinistra rispetto a quello inferiore. Ogni stimolo rimane sullo schermo per 30 secondi. Il test viene svolto in condizioni sia monoculari che binoculari con la correzione da lontano. Il compito diventa più difficoltoso mano a mano che il soggetto risponde correttamente, la difficoltà aumenta con il diminuire dello spazio tra i due segmenti, anche qui è presente un feedback sonoro. Al termine di ciascuna prova il software fornisce il valore della soglia in secondi di arco.



Figura 15- Stimolo presentato nella valutazione dell'acuità di Vernier

5.2.3 Contrast Gratings

Il test per la valutazione della sensibilità al contrasto viene svolto sia monocolarmente che binocularmente presentando 24 stimoli che durano 0,25 secondi. Il soggetto è posto a 2 metri di distanza dal monitor. Gli stimoli presentati sono delle gabor ossia dei cerchi con delle bande chiare e scure con diversi orientamenti (verticale, orizzontale, obliquo verso sinistra a 45°, obliquo verso destra a 135°) che devono essere percepiti dal soggetto. All'aumentare della risposta corretta diminuisce il contrasto degli stimoli per aumentare la difficoltà del compito. Le gabor inoltre vengono presentate a diversi cicli per grado (1,3,5,7,9,11), la variazione di questo parametro corrisponde alla variazione del numero di bande chiare e scure delle gabor. Il software fornisce una percentuale di contrasto indicante la soglia di detezione del segnale. I dati ottenuti con questo test permettono di disegnare la curva di sensibilità al contrasto.

5.2.4 Contrast Gratings Motion Test

Un secondo test per la valutazione del contrasto è il Grating Motion. Gli stimoli del test sono generati usando Matlab Psychtoolbox. Gli stimoli sono anche qui delle gabor a 0,5 cicli per grado. Il test differisce dal precedente perché le gabor qui vengono presentate in movimento, ed hanno sempre orientazione verticale. Durante il test vengono presentati due suoni, in uno dei due compare anche la gabor, il compito del soggetto è quello indicare se la gabor viene presentata al primo o al secondo suono. Questo viene fatto cliccando i pulsanti *z* o *m* a seconda che la gabor si sia presentata prima o dopo il segnale acustico. Al termine delle prove Matlab fornisce la soglia di rilevazione del segnale.

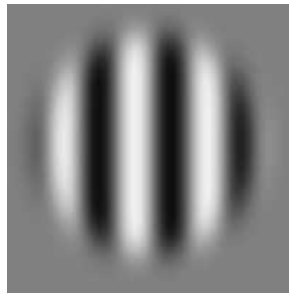


Figura 16 -Stimolo gabor presentato durante il test per la valutazione della sensibilità al contrasto.

5.2.5 Stereo Random Dots Test e Dichoptic Stereo Random Dots Test

Questi due test vengono svolti entrambi con Matlab Psychtoolbox e vengono utilizzati per la calibrazione del tetris, agendo sui livelli di saturazione dei blocchi del gioco. In entrambi i test il soggetto viene posto a 57 cm dal monitor e svolto in visione binoculare. Lo stimolo è costituito da un insieme di punti segnale che si muovono verso l'alto o verso il basso e un insieme di punti rumore che invece si muovono casualmente. I puntini sono bianchi su sfondo nero. Il compito consiste nell'identificare la direzione del movimento dei puntini segnale resa difficile dai puntini rumore. Più il soggetto risponde correttamente più il rumore, ossia i puntini casuali, aumentano rendendo il compito più difficile. In particolare questo test è del tipo "one up three down" in quanto il software aumenta la difficoltà con 3 risposte giuste consecutive e la diminuisce con una sola risposta sbagliata. Terminate le prove il software fornisce il valore da inserire poi nel test successivo ossia il stereo random dots dicoptico. Questo valore rappresenta il rapporto tra i punti segnale e i punti rumore necessario per identificare la direzione del movimento coerente, ed è chiamata soglia di coerenza del movimento.

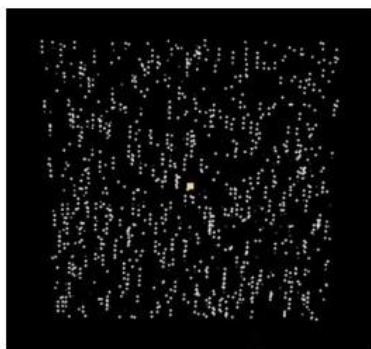


Figura 17- Esempio di stimolo presentato nel test Stereo Random Dots

Lo Stereo Random Dots dicoptico invece si presenta come quello precedentemente descritto, solamente che viene svolto in visione dicoptica: i puntini segnale sono blu mentre i puntini rumore rossi, indossando gli occhiali anaglifici ciascun occhio percepisce un'immagine diversa, il segnale viene percepito solo dall'occhio ambliope mentre il rumore solo da quello dominante.

In questo secondo test il numero di puntini sia del segnale che del rumore viene mantenuto costante e pari alla soglia ottenuta nel test precedente. Lo scopo è quello di calcolare il "balance point" ossia il livello di saturazione al quale i due occhi vedono in maniera bilanciata senza che il dominante sopprima quello ambliope, cioè di quanto deve essere diminuita la saturazione degli stimoli visti dall'occhio dominante in modo tale che la performance del soggetto abbia una percentuale di risposte corrette uguale a quella ottenuta in visione binoculare.

Questo valore è molto importante perché verrà poi inserito nelle impostazioni del tetris, in questo modo si crea in partenza una situazione di equilibrio tra i due occhi, facendo sì che durante l'allenamento i due occhi lavorino insieme, eliminando così la soppressione.

5.2.6 Plaid Motion Test

In questo test il soggetto è posizionato a 57 centimetri dal monitor, il test viene svolto con gli occhiali anaglifici, lo stimolo presentato è un reticolo costituito da delle linee rosse con andamento verso destra viste solo dall'occhio destro, e le linee blu con andamento verso sinistra viste solo dall'occhio sinistro. La percezione complessiva è un unico movimento o verso sinistra, o verso destra o verticale. I soggetti devono riferire il movimento cliccando rispettivamente il tasto b, n ed m. Nel caso di dominanza di un occhio sull'altro il soggetto vede solo le

linee rosse o solo quelle blu; se i due occhi riescono a integrare le informazioni il reticolo viene percepito con movimento verso l'alto o il basso.

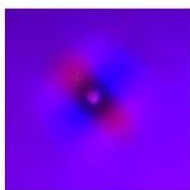


Figura 18- Stimolo percepito dal soggetto nel caso di integrazione dell'informazione.

Per i test di sensibilità al contrasto e il color plaid lo sperimentatore deve assicurarsi che sia attiva la calibrazione effettuata con Spyder 4 Elite. Spyder 4 Elite è un colorimetro che permette di calibrare la luminanza e la gamma di colori del monitor di un computer.

5.2.7 TNO Test for Stereoscopic Vision

Il TNO è l'unico test cartaceo somministrato ai soggetti per la valutazione della stereocucità. Sono presenti 7 tavole mostrate ai soggetti per ordine di difficoltà, dal più semplice al più difficile. Il test viene svolto indossando gli occhialini anaglifici, lo sperimentatore deve registrare l'ultima tavola che il soggetto è riuscito a percepire.



Figura 19-TNO (Test for stereoscopic vision)

Tutti i test elencati sono stati somministrati ai soggetti al pre test, e ad ogni post test dopo ogni settimana di allenamento.

5.2.8 Elettroencefalografia (EEG)

L'elettroencefalografia è una tecnica utilizzata per la misurazione dei potenziali evocati. I potenziali evocati non sono altro che delle onde elettriche cerebrali registrabili sullo scalpo. In particolare queste onde corrispondono alle risposte

sensoriali dei neuroni interessati dopo la presentazione di uno stimolo, esso è costituito, solitamente, da un complesso di onde la cui morfologia varia conformemente allo stimolo sensoriale usato. Il loro studio permette quindi di relazionare la risposta del nostro sistema nervoso a uno stimolo visivo, nel nostro caso. Per registrare l'attività elettrica dell'encefalo, è stata fatta indossare ai soggetti una cuffia elastica. Su questa cuffia sono presenti dei fori nella quale sono stati inseriti gli elettrodi. I fori sulla cuffia, e di conseguenza la posizione degli elettrodi, sono contrassegnati da una lettera indicante l'area cerebrale e da un numero indicante la lateralizzazione (numero pari lobo destro, numero dispari lobo sinistro). Il vertice dello scalpo si chiama Cz. Dopo l'inserimento dell'elettrodo viene aggiunto un gel come mezzo di contatto elettro conduttivo tra l'elettrodo e la cute. Questo gel è ipoallergenico ed idrosolubile. Per il presente studio sono stati applicati otto elettrodi: sei sul lobo occipitale in corrispondenza della corteccia visiva (O1, OZ, O2, PO3, PO4, POz) e due sul lobo frontale (FPZ, FP2). Infine è stata applicata una pinza sul lobo dell'orecchio destro come riferimento. Una volta posizionati tutti gli elettrodi nel modo corretto si inizia il test vero e proprio: il soggetto è seduto e fissa un monitor distante 57 cm. Negli angoli del monitor vengono presentati degli stimoli a scacchiera bianchi e neri (elaborati dal software Matlab), il soggetto deve fissare la croce presente al centro. Si fanno 3 sessioni da 20 minuti. La prima in visione binoculare le altre due in visione monoculare, prima un occhio e poi l'altro. Ogni volta che compare lo stimolo sullo schermo, la corteccia visiva risponde e si visualizzerà un potenziale evocato evidenziato nel tracciato. Durante il test viene chiesto al soggetto di limitare i movimenti, in quanto le contrazioni muscolari possono interferire con il tracciato creando rumore nel segnale registrato. Ciò che interferisce non sono solo i movimenti del soggetto ma anche la presenza di altre persone, e di altri strumenti tecnologici accesi. Infatti per evitare interferenze il soggetto rimane solo nella stanza con la luce spenta durante l'intero svolgimento del test. Nonostante tutti questi accorgimenti risulta però impossibile evitare la registrazione di rumori, pertanto il potenziale evocato che ci interessa, ossia la risposta allo stimolo sul monitor, viene registrato con un marker in modo da non confonderlo con i rumori registrati durante il test. Così facendo, alla fine, la maggior parte dei rumori presenti vengono sottratti al potenziale che ci interessa, facendoci visualizzare solo quello.

5.2.9 Training

L'allenamento visivo viene svolto utilizzando un applicazione chiamata Lazy Eye Tetris, un pacchetto di giochi creato per la riabilitazione della visione dei soggetti ambliopi. Il training consiste nel giocare a tetris almeno un'ora al giorno nelle settimane descritte precedentemente nel disegno sperimentale. Il gioco è costituito da una serie di sagome alla base e da altre che invece cadono dall'alto, il compito è quello di incastrare le forme le une con le altre con lo scopo di non lasciare spazi vuoti, quando si crea una riga piena questa si annulla e così via. Questo gioco è stato adattato agli ambliopi in quanto le figure alla base vengono viste solo dall'occhio dominante, mentre quelle che scendono solo dall'occhio ambliope, due informazioni diverse, quindi, giungono in maniera distinta alla corteccia visiva (allenamento dicoptico). Questo viene reso grazie all'utilizzo degli occhialini anaglifici rosso-blu, infatti i blocchetti alla base rossi vengono visti dall'occhio sinistro (dominante in questo caso) che ha anteposto la lente rossa, mentre quelli blu che calano vengono visti dall'occhio destro (ambliope) che ha anteposto la lente blu. La cosa importante, e che permette al gioco di migliorare la visione del soggetto, è la differenza di contrasto tra i due segnali. Mentre per l'occhio dominante il segnale ha un contrasto molto basso, per l'occhio ambliope invece è molto alto, questo permette di equilibrare l'informazione che giunge alla corteccia visiva diminuendo la soppressione. Il valore che permette di modificare il contrasto delle figure è quello ottenuto nel secondo random dots durante la calibrazione prima descritta.

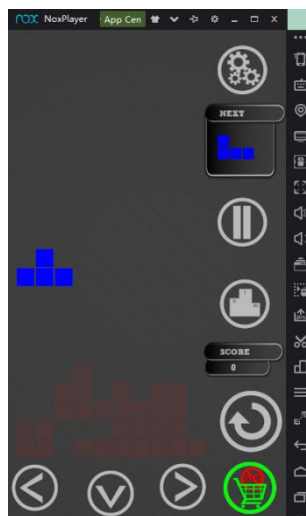


Figura 20- Schermata di gioco del tetris

4. RISULTATI

Vediamo in questo capitolo i risultati del training alla quale il soggetto ambliope si è sottoposto. Suddividiamo i risultati secondo i diversi test che sono stati svolti per valutare le capacità visive del soggetto. Per ogni capacità visiva verrà fatto il confronto tra le varie condizioni come spiegato precedentemente nel disegno sperimentale.

4.1. ACUITA' VISIVA

Iniziamo a valutare l'acuità visiva, nella **tabella 1** sono riportati i risultati ottenuti dal soggetto ambliope con il test delle lettere di Sloan. I dati sono espressi in LogMar, perciò l'aumento della negatività del valore indica un miglioramento dell'acuità.

ACUITA' VISIVA LP				
Pre test	Post test Condizione 1	Post test Condizione 2	Post test Condizione e 3	Post test Condizione 4
OO: -0,27	OO: -0,21	OO: -0,37	OO:-0,23	OO:-0,37
OD: 0,40	OD: 0,57	OD: 0,13	OD:0,33	OD:0,29
OS: -0,25	OS: -0,10	OS: -0,27	OS: -0,26	OS:-0,22

Tabella 1 -Risultati del test delle lettere di Sloan

Nessun miglioramento è stato riscontrato confrontando i valori del pre test con la condizione 1. Paragonando la condizione 1 con la condizione 2 c'è stato un miglioramento nella visione monoculare in cui l'occhio ambliope è passato da un logMAR di 0,57 a 0,13 e l'occhio dominante invece da un logMAR di -0,10 a -0,27, e infine anche in visione binoculare passando da un logMAR di -0,21 a -0,37. I risultati sono rappresentati nella **figura 1**.

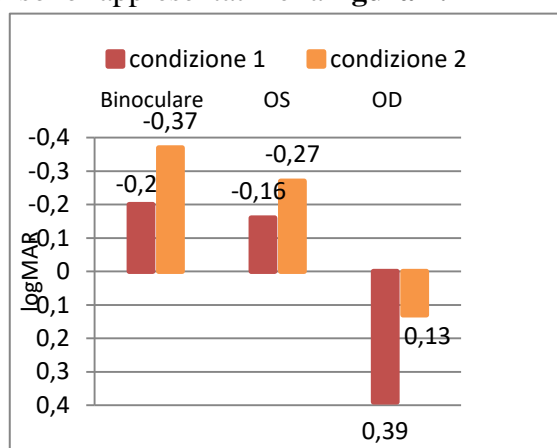


Figura 1 -Istogramma dei risultati ottenuti con il test delle lettere di Sloan.

Confrontiamo ora la condizione 2 con la condizione 3: per l'occhio dominante l'acuità si è mantenuta costante, mentre è peggiorata sia per l'occhio ambliope che in visione binoculare, passando rispettivamente da 0,13 a 0,33 logMAR e da -0,37 a -0,23 logMAR. I risultati sono rappresentati nella **figura 2**.

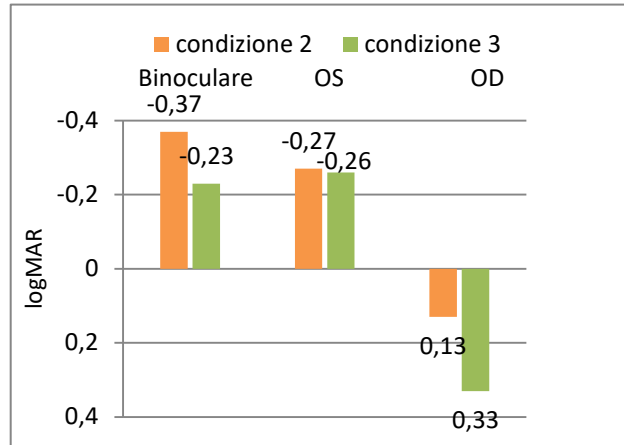


Figura 2 -Istogramma dei risultati ottenuti con il test delle lettere di Sloan

Paragonando le ultime condizioni ossia la 3 e la 4 vediamo come la prestazione sia migliorata in visione binoculare passando da -0,23 a -0,37 logMAR, l'occhio ambliope è leggermente migliorato partendo da un logMAR di 0,33 e arrivando a 0,29. L'occhio dominante invece è peggiorato leggermente passando da -0,26 a -0,22 logMAR. I risultati sono rappresentati nella **figura 3**.

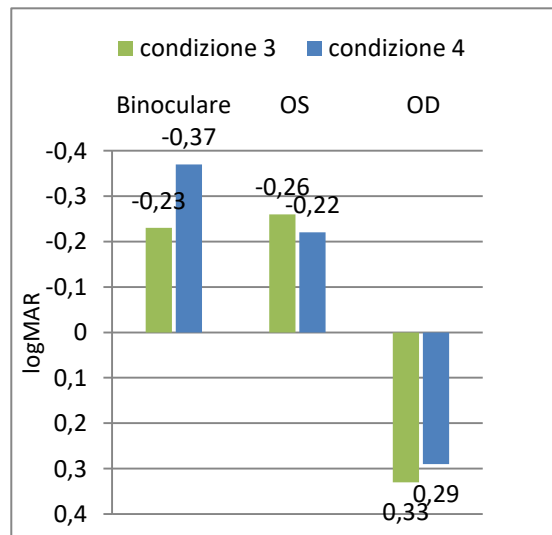


Figura 3- Istogramma dei risultati ottenuti con il test delle lettere di Sloan

Valutiamo ora l'acuità visiva del soggetto controllo. Come possiamo vedere i risultati si sono mantenuti indicativamente costanti, le variazioni sono poco significative. I risultati sono rappresentati nella **tabella 2** e nella **figura 4**.

ACUITA' VISIVA VP		
Partecipanti	Pre test	Post test
VP(controllo)	OO: -0,1	OO: 0
	OD: -0,14	OD: -0,11
	OS: -0,1	OS: -0,11

Tabella 2 - Tabella riassuntiva dei risultati ottenuti con il test delle lettere di sloan.

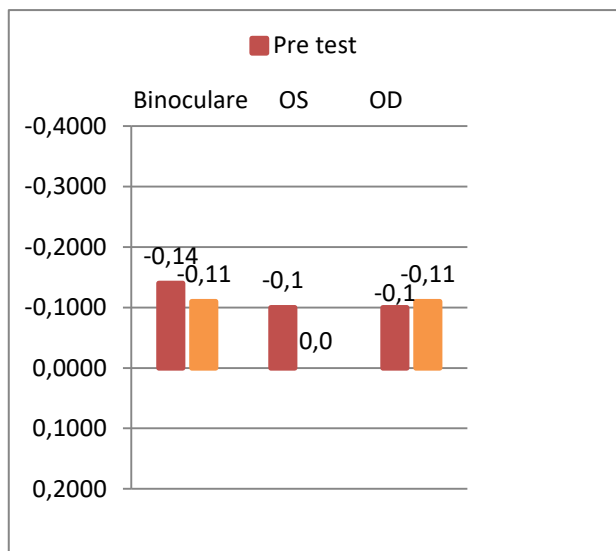


Figura 4- Istogramma dei risultati ottenuti con il test delle lettere di Sloan

4.2. ACUITA' DI VERNIER

Guardiamo ora l'acuità di Vernier, i dati ottenuti con questo test indicano la soglia di separazione laterale, ovvero la distanza laterale minima necessaria al soggetto per discriminare la posizione degli stimoli. La soglia è espressa in secondi di arco pertanto se essi diminuiscono significa che c'è stato un miglioramento. I dati sono riassunti nella **tabella 3**.

ACUITA' DI VERNIER LP				
Pre test	Post test condizione 1	Post test condizione 2	Post test condizione 3	Post test condizione 4
OO: 10,7	OO: 10	OO:4,7	OO:4	OO: 2
OD: 1000	OD:1000	OD: 36	OD: 62	OD:22,6
OS: 11,9	OS:10,4	OS: 6,1	OS: 5,8	OS: 7,3

Tabella 3- Tabella riassuntiva dei risultati ottenuti nell'acuità di Vernier

L'iperacuità nella condizione 2 è migliorata in tutte e 3 le condizioni di visione: in visione binoculare l'acuità è passata da 10 a 4,7 secondi d'arco ; l'occhio ambliope ha avuto un grande miglioramento passando da 1000 a 36 secondi d'arco , e l'occhio dominante da 10,4 a 6,1 secondi d'arco. I dati sono riportati nelle **figure 5 e 6**.

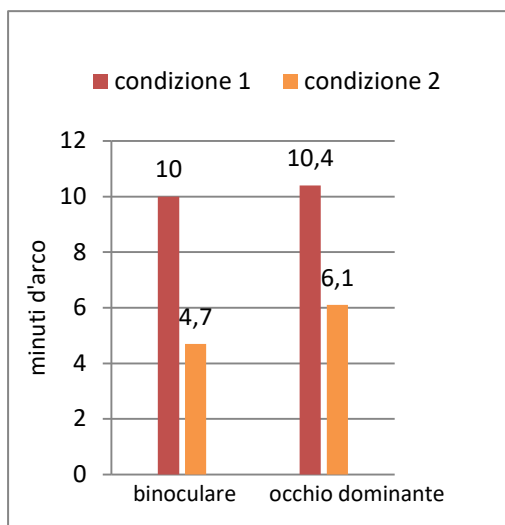


Figura 5 -Istogramma dei risultati ottenuti nell'acuità di Vernier.

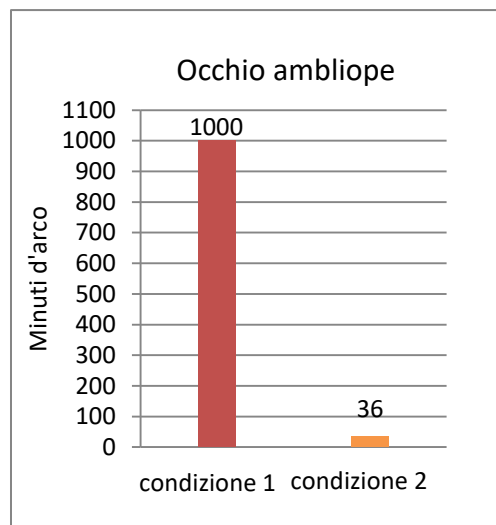


Figura 6 -Istogramma dei risultati ottenuti nell'acuità di Vernier.

Dalla condizione 2 alla 3 abbiamo un lieve miglioramento nella visione binoculare passando da 4,7 a 4 minuti d'arco, e a anche nell'occhio dominante passando da 6,1 a 5,8. Per l'occhio ambliope invece c'è stato un peggioramento, passando da 36 a 62 minuti d'arco.

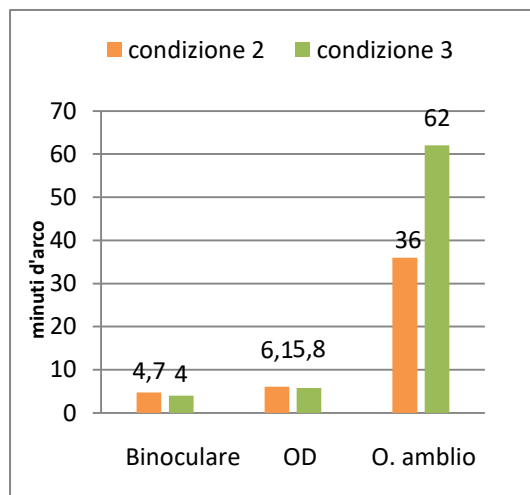


Figura7 -Istogramma dei risultati ottenuti nell'acuità di Vernier.

Nella condizione 4 invece abbiamo un importante miglioramento per l'occhio ambliope variando da 62 a 22,6 minuti d'arco. Anche la visione binoculare è migliorata passando da 4 a 2 minuti d'arco, mentre l'occhio dominante è peggiorato passando da 5,8 a 7,3 minuti d'arco. I dati sono riportati nella **figura 8**.

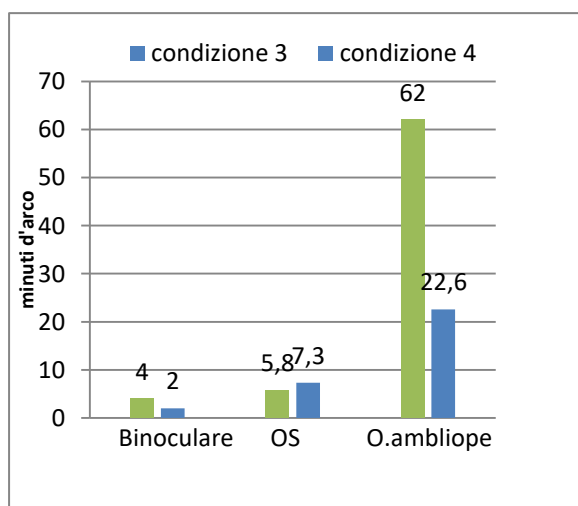


Figura 8 -Istogramma dei risultati ottenuti nell'acuità di Vernier.

L'acuità di Vernier del soggetto controllo confrontando il pre test con il post test è migliorata nell'occhio sinistro passando da 14,6 a 10,3 e nell'occhio destro passando da 13,3 a 8,1. I dati sono riportati nella **tabella 4** e nella **figura 9**.

ACUITA' DI VERNIER		
Partecipanti	Pre test	Post test
VP(controllo)	OO: 9,6	OO: 9,3
	OD: 13,3	OD: 8,1
	OS: 14,6	OS: 10,3

Tabella 4 -Tabella riassuntiva dei test ottenuti con l'acuità di Vernier.

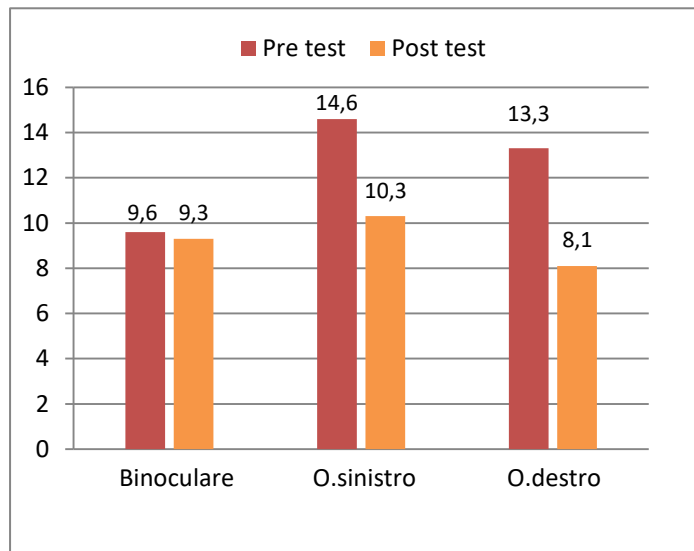


Figura 9 -Istogramma dei risultati ottenuti nell'acuità di Vernier.

4.3. GRATING MOTION

Il test che si serve della presentazione di gabor in movimento genera un valore di soglia indicante il minimo contrasto necessario al partecipante per riuscire a percepire con il solo occhio ambliope un movimento. Quindi se la soglia diminuisce dopo il training, significa che il partecipante è diventato capace di distinguere il movimento a un livello minore di contrasto e pertanto è migliorato. I dati nel soggetto ambliope LP e del soggetto controllo VP sono **riportati nelle tabelle 5 e 6**.

GRATINGS MOTION LP	
Pre test	0,008
Post test condizione 1	0,008
Post test condizione 2	0,074
Post test condizione 3	0,008
Post test condizione 4	0,007

Tabella 5- Tabella dei risultati del gratings motion del soggetto ambliope

GRATINGS MOTION VP	
Pre test	0,007
Post test	0,007

Tabella 6- Tabella dei risultati del gratings motion del soggetto controllo

Come possiamo notare i valori sono quasi uguali tra di loro, sia per il soggetto ambliope che controllo, quindi in entrambi i casi il soggetto si è mantenuto costante.

4.4. PLAID MOTION

Valutiamo ora il test del Plaid Motion. Questo valuta la capacità di integrazione dei due occhi. Per valutare tale capacità il test viene svolto in visione dicoptica, con occhialini anaglifici; al termine della prova il software indica quante volte il movimento è stato percepito dal soggetto con andamento verso sinistra, verso destra o lungo l'asse verticale. Più numerosi sono gli stimoli percepiti con andamento verticale, maggiore è la capacità di integrazione dei due occhi e di conseguenza minore la dominanza di uno di essi sull'altro. I risultati sono riportati nelle **figure 10 e 11**.

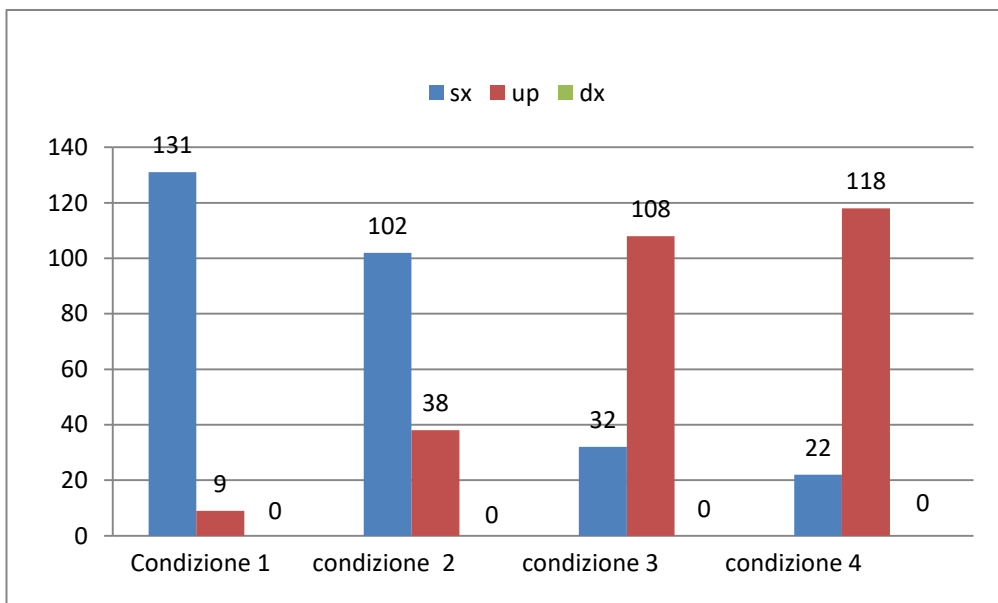


Figura 10- Istogramma dei risultati ottenuti del Plaid Motion test

Per il soggetto ambliope notiamo come nel pre test ci sia una forte dominanza sinistra con poca percezione nel movimento verticale (indicato con up). Nella condizione il soggetto ha migliorato l'integrazione dell'informazione passando da 9 a 38 volte in cui è stato percepito il movimento verticale. Nella condizione 3 il miglioramento è aumentato ulteriormente arrivando a 108 e anche nella condizione 4 arrivando a 118. I valori del soggetti controllo sono invece abbastanza equilibrati con una dominanza sinistra, la percezione verticale si è comunque mantenuta costante, non ci sono complessivamente significative variazioni.

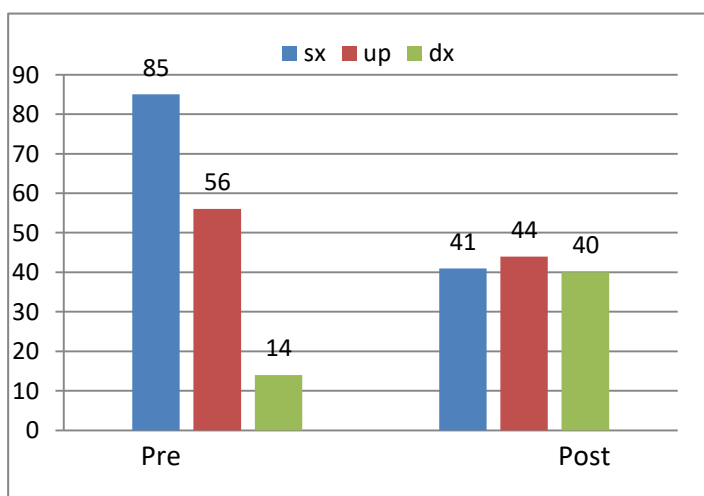


Figura 11- Istogramma dei risultati ottenuti del Plaid Motion test

4.5. RANDOM DOTS & DICOPTIC STEREO RANDOM DOTS

I test di percezione del movimento coerente Stereo Random Dots e Dichoptic Stereo Random Dots sono stati usati per la calibrazione del Tetris. Come detto nel capitolo del metodo, lo Stereo Random Dots fornisce la soglia di coerenza del movimento ovvero il numero di puntini del segnale necessario affinché il partecipante percepisca il movimento coerente. Il miglioramento in tale test corrisponde al diminuire della soglia, in quanto significa che il soggetto necessita di un minor numero di punti per svolgere il compito. Nel secondo test, il miglioramento è dato da una diminuzione della soglia necessaria per ottenere il punto di equilibrio (balance point) tra i due gruppi e dall'aumento del livello di saturazione del rumore. Il valore di questo test è quello che è stato inserito nelle impostazioni del tetris. I dati sono riportati nella tabella 7 e 8.

STEREO RANDOM DOTS & DICOPTIC STEREO RANDOM DOTS	
Pre test	<ul style="list-style-type: none">• Soglia di coerenza del movimento: 59• livello di saturazione: 26
Post test Condizione 1	<ul style="list-style-type: none">• Soglia di coerenza del movimento: 27• Livello di saturazione: 18
Post test Condizione 2	<ul style="list-style-type: none">• Soglia di coerenza del movimento: 28• Livello di saturazione: 22
Post test Condizione 3	<ul style="list-style-type: none">• Soglia di coerenza del movimento: 79• Livello di saturazione: 56
Post test Condizione 4	<ul style="list-style-type: none">• Soglia di coerenza del movimento: 30• Livello di saturazione: 24

Tabella 7- Tabella dei risultati ottenuti nel random dots e random dots dicoptico

Per quanto riguarda la soglia di coerenza del movimento riscontriamo un miglioramento nella condizione 1, questo rimane costante anche nella condizione 2, nella condizio e 3 invece notiamo un peggioramento in quando la soglia è aumentata passando da 28 a 79. Nella condizione 4 invece c'è di nuovo un miglioramento: passando da 79 a 30. Il livello di saturazione invece si è mantenuto costante nelle condizioni 1, 2 e 4 con lievi differenza, ma è migliorata nella condizione 3 raggiungendo un livello pari a 56.

Per il soggetto controllo invece, i dati sono abbastanza differenti: in quanto nel pre test c'è una soglia di coerenza del movimento molto alta che invece nel post test si riduce notevolmente. Anche il livello di saturazione è variato molto passando da 89 a 255. Queste grandi variazioni sono probabilmente dovute al fatto che il soggetto nel pre test non abbia capito chiaramente lo svolgimento del test.

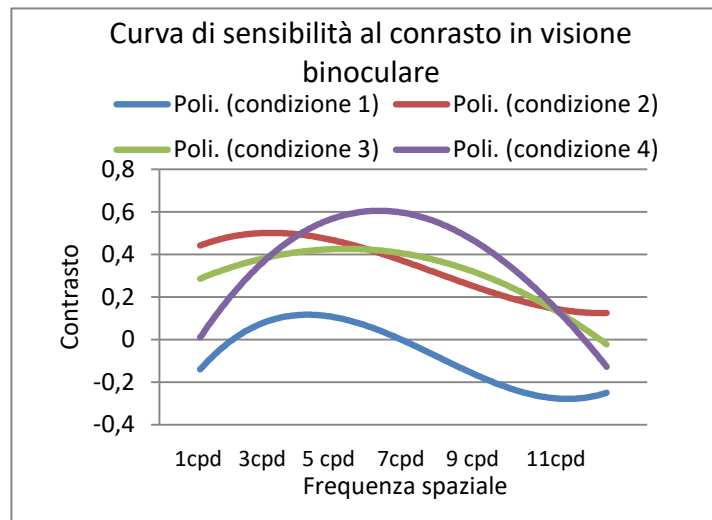
STEREO RANDOM DOTS & DICOPTIC STEREO RANDOM DOTS	
Pre test	<ul style="list-style-type: none"> • Soglia di coerenza del movimento: 126 • livello di saturazione: 89
Post test	<ul style="list-style-type: none"> • Soglia di coerenza del movimento: 15 • Livello di saturazione: 255

Tabella 8- Tabella dei risultati ottenuti nel random dots e nel random dots dicoptico del soggetto controllo.

4.6. SENSIBILITA' AL CONTRASTO

I test per la sensibilità al contrasto ha fornito i risultati illustrati nei seguenti grafici. L'alzamento della curva rappresenta il miglioramento in quanto la soglia di rilevazione del contrasto è diminuita. Ogni grafico presenta sulle ordinate il valore di soglia per il contrasto e sulle ascisse la frequenza spaziale. I dati sono riportati nelle **figure 12-17**. Per la visione binoculare notiamo come la curva di sensibilità al contrasto sia cambiato nelle diverse condizioni. In tutte le 4 condizione la sensibilità è migliorata in tutte le frequenza spaziali. La condizione 2 e la condizione 3 hanno mantenuto un andamento molto simile alla condizione 1, la condizione 4 invece sembra essere particolarmente migliorata nelle medie frequenza spaziali.

SOGLIA DI RILEVAZIONE DEL CONTRASTO VISIONE BINOCULARE LP						
	1cpd	3cpd	5cpd	7cpd	9cpd	11cpd
Pre test	1,0100	0,25	0,48	0,88	1,200	1,3400
Condizione 1	1,4700	0,6700	1,0100	0,3900	1,7000	1,8300
Condizione 2	0,3800	0,2400	0,4900	0,4500	0,6200	0,7600
Condizione 3	0,5400	0,2900	0,5400	0,4700	0,4000	1,2800
Condizione 4	0,9800	0,3600	0,2500	0,2900	0,5100	1,3600



Per l'occhio dominante, invece, c'è stato un miglioramento nella basse- medio frequenza spaziali, passando dalla condizione 1 alla condizione 4. Le frequenze spaziali alte sembrano invece essere diminuite rispetto alla condizione 1. Inoltre, la maggior variazione nella sensibilità è presente nella condizione 4, mentre le altre condizioni sono più simili tra di loro.

SOGLIA DI RILEVAZIONE DEL CONTRASTO OCCHIO DOMINANTE LP						
	1cpd	3cpd	5cpd	7cpd	9cpd	11cpd
Pre test	1,0200	0,1800	0,5400	0,9600	0,9400	1,4000
Condizione 1	1,8300	1,0500	0,4400	1,1400	0,9100	1,7600
Condizione 2	0,7300	0,7700	0,6100	0,6700	1,0000	0,8500
Condizione 3	0,8800	0,6600	0,5300	0,6900	0,9500	0,9500
Condizione 4	0,7800	0,1900	0,3500	0,7900	0,9600	0,7100

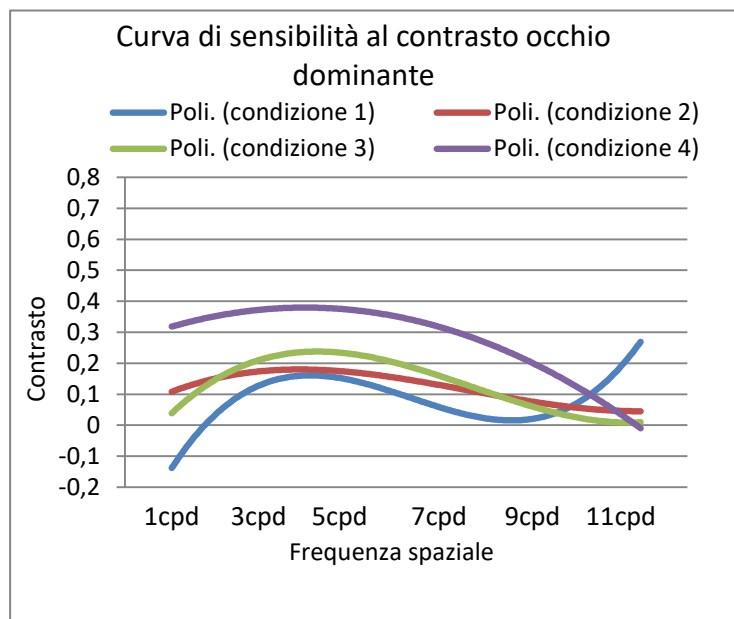


Figura 12- Grafico della sensibilità al contrasto dell'occhio dominante.

Valutiamo infine la sensibilità al contrasto nell'occhio ambliope. Le curve delle 4 condizioni sono abbastanza simili tra di loro, non ci sono importanti miglioramenti possiamo comunque riscontrare un lieve miglioramento alle basse e alte frequenze spaziali. A differenza delle curve viste prima per occhio dominante e per la visione binoculare notiamo come i valori dell'occhio ambliope siano molto più negativi, e come ci sia un calo importante alle medie – alte frequenza spaziali, fenomeno tipico di questi soggetti.

SOGLIA DI RILEVAZIONE DEL CONTRASTO OCCHIO AMBLOPE LP						
	1cpd	3cpd	5cpd	7cpd	9cpd	11cpd
Pre test	1,5200	8,0500	22,1700	39,0000	66,3500	80,0000
Condizione 1	6,8600	8,6500	30,1300	26,5100	72,4200	100,0000
Condizione 2	2,8800	5,4600	14,5200	30,9300	51,5400	54,5500
Condizione 3	2,7400	6,9600	15,8600	33,0000	50,8300	62,9400
Condizione 4	3,8400	7,2300	14,5200	22,1700	37,4700	48,5700

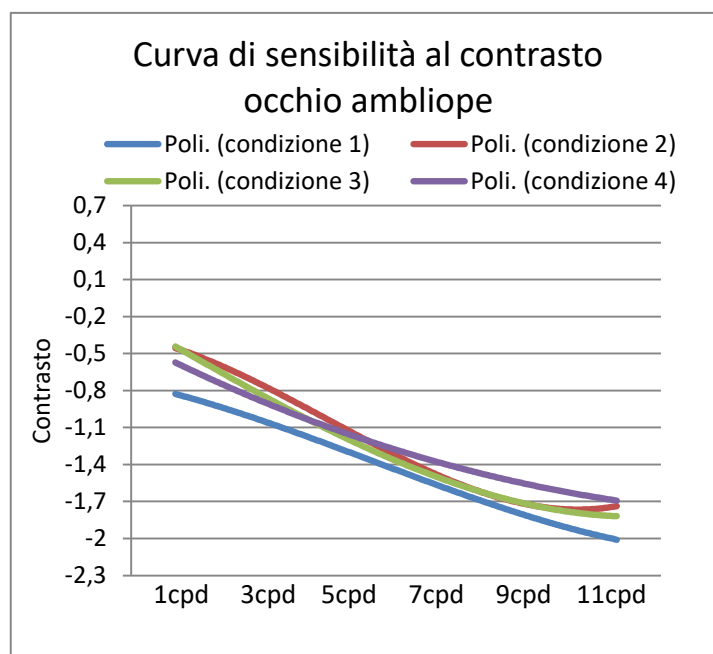


Figura 13- Grafico della sensibilità al contrasto dell'occhio ambliope.

Osserviamo ora la sensibilità al contrasto del soggetto controllo: in visione binoculare non c'è nessuna variazione significativa confrontando il pre test con il post test.

SOGLIA DI RILEVAZIONE DEL CONTRASTO VISIONE BINOCULARE VP						
	1cpd	3cpd	5cpd	7cpd	9cpd	11cpd
Pre test	0,82	0,6500	0,8600	1,7000	1,7000	2,1300
Post test	0,7800	0,7700	0,6500	1,1400	1,8700	1,7800

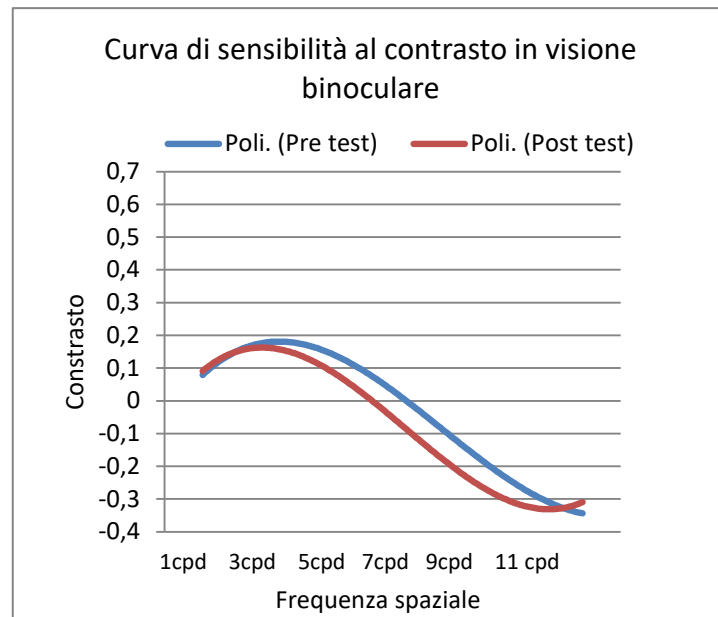


Figura 14- Grafico della sensibilità al contrasto in visione binoculare.

Per l'occhio sinistro invece notiamo variazione in tutte le frequenza spaziali: il soggetto infatti sembra essere peggiorato nelle basse-medie frequenze spaziali e migliorato in quelle alte nel post test.

SOGLIA DI RILEVAZIONE DEL CONTRASTO OCCHIO SINISTRO VP						
	1cpd	3cpd	5cpd	7cpd	9cpd	11cpd
Pre test	1,5500	1,5300	1,9200	1,8200	4,6300	4,4500
Post test	1,1300	1,7400	1,9300	1,6500	4,0700	5,2800

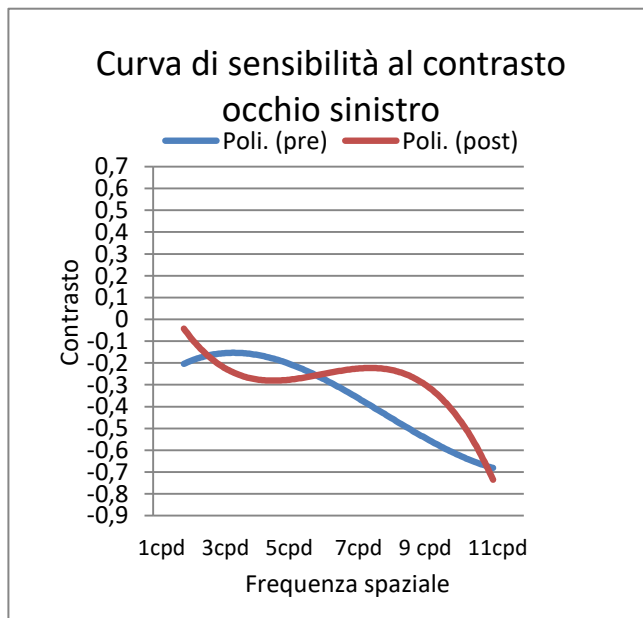


Figura 15- Grafico della sensibilità al contrasto dell'occhio sinistro.

Infine la sensibilità dell'occhio destro rispetto al pre test risulta essere migliorata nelle basse e alte frequenze spaziali.

SOGLIA DI RILEVAZIONE DEL CONTRASTO OCCHIO DESTRO VP						
	1cpd	3cpd	5cpd	7cpd	9cpd	11cpd
Pre test	1,4500	1,0300	1,0700	1,0400	1,9900	4,4700
Post test	1,3400	0,0611	1,1500	1,0400	1,6400	2,2300

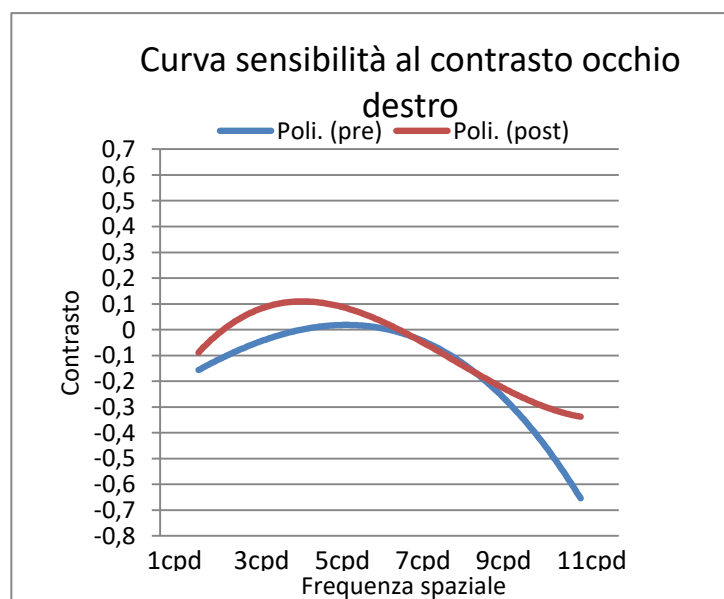


Figura 16- Grafico della sensibilità al contrasto dell'occhio destro.

4.7. STEREOPSI

La stereopsi invece è stata valutata con il TNO. Le sette tavole del TNO sono indicate da numeri romani mentre le figure contenute in ciascuna tavola (quattro per tavola) sono indicate da numeri arabi. Nelle tabelle 9 e 10 è indicata per ogni partecipante l'ultima figura vista correttamente.

TNO LP	
Pre test	V,3.
Post test condizione 1	V,3.
Post test condizione 2	V,3.
Post test condizione 3	V,3.
Post test condizione 4	V,3.

Tabella 9- Tabella riassuntiva dei dati ottenuti nel TNO.

TNO VP	
Pre test	Post test
VII, 3.	VII,3.

Tabella 10- Tabella riassuntiva dei dati ottenuti nel TNO .

Come notiamo non c'è stato alcun miglioramento della stereopsi dopo il training sia per il soggetto ambliope che per il soggetto controllo.

4.8. ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG)

I tracciati EEG di ogni settimana sono stati analizzati singolarmente e confrontati con la baseline (pre-test). Nelle figure successive vengono mostrati gli ERP prima del training nell'elettrodo "Oz" (zona centrale del polo occipitale) posizionato 3.5 cm sopra l'inion e quindi in posizione centrale rispetto alla corteccia visiva primaria. Sulle ascisse di ogni grafico è indicato il tempo in millisecondi mentre sulle ordinate l'ampiezza del potenziale elettrico in microvolt.

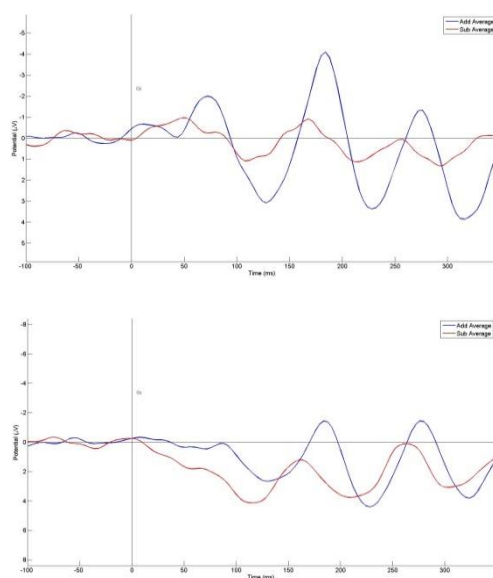
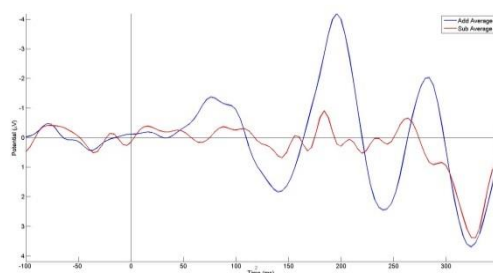


Figura 17- Grafici dei potenziali evocati dell'occhio dominante e dell'occhio ambliope nel pre test. In alto stimolo emicampo superiore, figura sotto stimolo emicampo inferiore. Il blu rappresenta il binoculare mentre il rosso l'occhio ambliope.



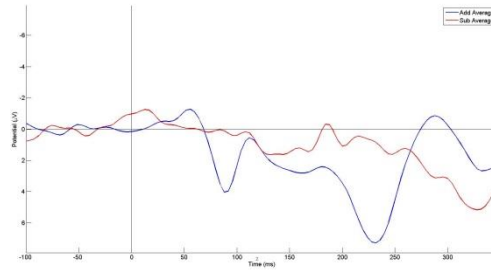


Figura 18-Grafici dei potenziali evocati dell'occhio dominante e dell'occhio ambliope settimana 1. In alto stimolo emicampo superiore, figura sotto stimolo emicampo inferiore. Il blu rappresenta il binoculare mentre il rosso l'occhio ambliope.

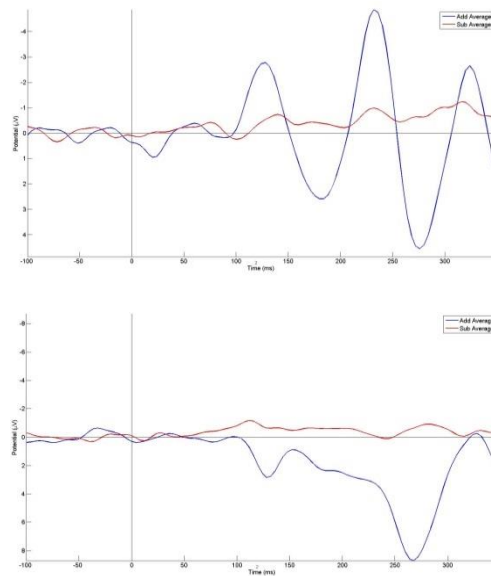


Figura 19-Grafici dei potenziali evocati dell'occhio dominante e dell'occhio ambliope settimana 2. In alto stimolo emicampo superiore, figura sotto stimolo emicampo inferiore. Il blu rappresenta il binoculare mentre il rosso l'occhio ambliope.

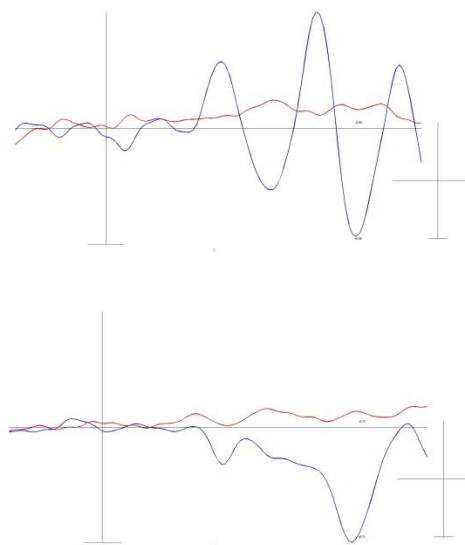


Figura 20-Grafici dei potenziali evocati dell'occhio dominante e dell'occhio ambliope settimana 3. In alto stimolo emicampo superiore, figura sotto stimolo emicampo inferiore. Il blu rappresenta il binoculare mentre il rosso l'occhio ambliope.

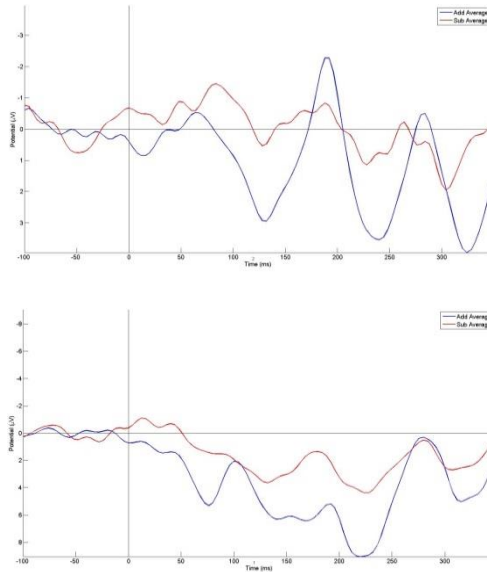


Figura 21-Grafici dei potenziali evocati dell'occhio dominante e dell'occhio ambliope settimana 4. In alto stimolo emicampo superiore, figura sotto stimolo emicampo inferiore. Il blu rappresenta il binoculare mentre il rosso l'occhio ambliope.

Dato che non è possibile confrontare direttamente l'ampiezza delle componenti tra una misurazione e l'altra a causa di possibili variazioni nel set up tra un giorno e l'altro di misurazione, possiamo utilizzare come indice la differenza tra la risposta allo stimolo misurata in visione binoculare e quella misurata in visione monoculare. La differenza tra le due è piccola e si identifica principalmente in una riduzione dell'ampiezza nel mono rispetto al binoculare. Nel caso dell'occhio ambliope, come abbiamo già detto, questa risposta sarà notevolmente ridotta e rallentata (latenza più alta). Una riduzione della differenza tra occhio ambliope e binoculare o una riduzione nel ritardo del picco delle componenti (C1 – P1) indica in questo caso un miglioramento nel processamento visivo dell'occhio ambliope. Dato che la sessione monoculare e binoculare sono registrate nello stesso giorno, questo ci permette di escludere il rumore dovuto al test e re-test come causa di eventuali variazioni nell'ampiezza o nella latenza dei potenziali evocati.

Come si può vedere dopo la quarta settimana di training la differenza nei potenziali evocati tra occhio ambliope ed occhio dominante si riduce ed i due tracciati assumono una configurazione simile, cosa che nelle altre settimane di training è meno evidente. L'uso combinato del training più la stimolazione sembra avere l'effetto maggiore a livello di risposta neurale.

5. DISCUSSIONE

Ora che abbiamo concluso di elencare i risultati del training possiamo valutare se le nostre 3 ipotesi iniziali si sono dimostrate. Riportiamo i risultati normalizzati nella **tabella 14**. La normalizzazione è stata fatta confrontando (dividendo matematicamente) i singoli risultati ottenuti nelle diverse condizioni con i risultati del pre test. Questo è stato fatto per verificare l'attendibilità degli effetti ottenuti con il training. Per far sì che l'effetto sia stato efficace questo dev'essere maggiore del dato normalizzato dato dal confronto della condizione 1 con il pre test (baseline) o minore a seconda del test utilizzato, in base quindi al valore della soglia di partenza. I risultati evidenziati in blu sono i miglioramenti attendibili riscontrati.

DATI NORMALIZZATI				
	Baseline	Ipotesi 1	Ipotesi 2	Ipotesi 3
	C. 1/ Pre test	C. 2/Pre test	C. 3/ Pre test	C. 4/ Pre test
Acuity Letters fRACT	1.4	0.3	0.8	0.7
Vernier fRACT	1	0.03	0.06	0.02
Contrast Gratings motion test	1	0.9	1	0.9
Plaid motion test	4.5	19	54	59
TNO Test for Stereoscopic Vision	1	1	1	1
Random Dots OO	0.4	0.4	1.3	0.5
Random Dots dichoptic	0.7	0.8	2.1	0.9
CSC 1 cpd	4.5	1.9	1.8	2.5
CSC 3 cpd	0.9	0.6	0.7	0.8
CSC 5 cpd	1.3	0.6	0.7	0.6
CSC 7 cpd	0.7	0.8	0.8	0.5
CSC 9 cpd	1.09	0.7	0.7	0.5
CSC 11 cpd	1.2	0.7	0.8	0.6

Tabella 14- Tabella riassuntiva dei risultati normalizzati ottenuti ai test comportamentali. Il miglioramento del dato è stato colorato in blu.

Per rispondere all'ipotesi 1 confrontiamo i risultati ottenuti nella condizione 1 in cui il tetris è stato utilizzato in visione non dicoptica, con quelli della condizione 2 in cui invece il training è stato fatto con l'utilizzo degli occhialini anaglifici. C'è stato un miglioramento dell'acuità visiva soprattutto nell'occhio ambliope. Un altro miglioramento lo abbiamo riscontrato nell'acuità di Vernier soprattutto nell'occhio ambliope ma anche nella visione binoculare. Per il contrast gratings motion e per i random dots test invece non c'è stato alcun miglioramento così come nella stereopsi. Un ulteriore test in cui abbiamo un miglioramento è il plaid motion test: il soggetto ha acquisito maggiormente la capacità di integrare le informazioni dopo il training dicoptico. Per quanto riguarda la sensibilità al contrasto c'è stato un miglioramento per le medie e alte frequenze spaziali (3,5,9,11 cpd) per l'occhio ambliope e un miglioramento complessivo in tutte le frequenze spaziali in visione binoculare. Possiamo dire quindi che per l'acuità visiva, per l'acuità di Vernier, per la sensibilità al contrasto e per il Plaid motion test la nostra ipotesi è confermata: il training dicoptico ha prodotto un miglioramento nella visione del soggetto. L'ipotesi invece non è confermata per i random dots, per la stereoacuità per il contrast gratings motion test probabilmente perché i valori di questi ultimi due test erano già buoni nel pre test.

Per rispondere all'ipotesi 2 confrontiamo ora i valori ottenuti nella condizione 2 in cui il training è stato svolto in visione dicoptica, e nella condizione 3 in cui il soggetto è stato sottoposto alla stimolazione transcranica a corrente continua utilizzando il tetris senza gli occhialini anaglifici. Come indicato nella tabella 14 nella condizione 3 ci sono dei miglioramenti presenti rispetto al pre test, ma questi dati sono molto simili a quelli ottenuti nella condizione 2, quindi non c'è stato nessun miglioramento rispetto alla condizione 2 tranne nel Plaid Motion test. Possiamo affermare quindi che la seconda ipotesi è confermata per tutti i test svolti escluso il Plaid motion: la sola stimolazione a corrente continua non ha prodotto alcun miglioramento nella visione del soggetto. Il miglioramento invece che è stato riscontrato nel Plaid motion test potrebbe essere dovuto alla stimolazione stessa o ad un effetto postumo del training effettuato la settimana precedente.

Infine, per rispondere all'ipotesi 3 confrontiamo i valori ottenuti nella condizione 2 in cui è stato svolto il training in visione dicoptica, nella condizione 3 in cui il soggetto è stato sottoposto alla sola stimolazione transcranica a corrente continua, e nella condizione 4 in cui la stimolazione è stata associata all'allenamento dicoptico con il tetris. Rispetto alla condizione 3, nella condizione 4 c'è stato un miglioramento in tutti i test tranne nel TNO e nel Contrast gratings motion test. Per la sensibilità al contrasto, invece, le alte frequenze spaziali dell'occhio ambliope sembrano essere migliorate un po' di più rispetto al miglioramento già presente nella condizione 2. Inoltre c'è un miglioramento delle frequenze spaziali medie nella visione binoculare. Per l'acuità visiva il miglioramento che c'è stato non ha raggiunto quello sviluppato nella condizione 2 dopo il training dicoptico. Mentre sia nell'acuità di Vernier che nel Plaid motion test il soggetto è migliorato ulteriormente rispetto alla condizione 2. Quindi possiamo affermare che la terza ipotesi è confermata per l'iperacuità, per le alte frequenze spaziali della sensibilità al contrasto dell'occhio ambliope, per le medie frequenze spaziali della visione binoculare, e per il Plaid motion test: l'utilizzo delle due tecniche combinate ossia la stimolazione e il training dicoptico ha prodotto un miglioramento maggiore delle due tecniche svolte separatamente. L'ipotesi non è confermata per l'acuità visiva in quanto probabilmente essendo già migliorata dopo il training dicoptico difficilmente avrebbe potuto migliorare ancora. L'ipotesi non è inoltre confermata per il TNO e il contrast gratings motion test, in quanto probabilmente, come abbiamo detto anche per l'ipotesi 1 i due valori erano già buoni nel pre test.

Discutiamo infine i dati del soggetto controllo: non ha effettuato il training in quanto essendo un soggetto normo vedente non ci saremo aspettati un miglioramento nelle sue capacità visive, di conseguenza i post test non avrebbero dovuto produrre alcun miglioramento rispetto al pre test. Come abbiamo visto nei risultati elencati precedentemente non c'è stato alcun miglioramento nell'acuità visiva, nel contrast gratings motion test e nel TNO. Un leggero miglioramento è stato riscontrato nell'acuità di Vernier e nel Plaid motion test, probabilmente perché il soggetto ha capito più chiaramente come svolgere il compito. Il fatto che il soggetto controllo non sia migliorato significativamente conferma il fatto che il miglioramento del soggetto ambliope è dovuto soltanto allo svolgimento del training.

6. CONCLUSIONI

Concludendo questo elaborato possiamo dunque dire che ci sono diversi tipi di trattamenti possibili per migliorare le prestazioni visive di soggetti ambliopi, uno di questi è l'apprendimento percettivo, attraverso per esempio l'utilizzo di un training dicoptico, come quello svolto in questa parte sperimentale, che risulta essere efficace anche negli adulti grazie alla plasticità presente. Per il soggetto ambliope che si è sottoposto al training descritto in questo elaborato, possiamo dire che generalmente il training dicoptico ha funzionato portando ad un miglioramento delle prestazioni visive, e anche associata alla stimolazione ha prodotto dei buoni risultati. Non si è potuta fare un'indagine statistica a causa della scarsa numerosità campionaria, questo è infatti un limite di questo studio. Nelle ricerche successive potrebbe essere importante operare con più partecipanti al fine di sviluppare un'adeguata analisi statistica. Sarebbe stato necessario inoltre includere un campione controllo, invece che un solo soggetto, per confrontare gli effetti del soggetto ambliope con quelli del campione controllo. Sono inoltre presenti alcuni fattori di confondimento tra cui la possibilità di un miglioramento significativo nelle condizioni iniziali di questo training che di conseguenza limita un ulteriore miglioramento nelle condizioni finali, oppure potrebbe verificarsi l'opposto: il training potrebbe non produrre un miglioramento precocemente, ma produrlo nelle condizioni finali, questi due fattori possono essere legati all'ordine in cui le 4 settimane di training sono state svolte, nelle ricerche successive infatti si andrà a scambiare questo ordine in modo tale che il training venga effettuato in tutte le combinazioni possibili per eliminare questo possibile fattore di confondimento. Un elemento, infine, che non è stato valutato in questo elaborato è l'efficacia del training nel tempo, negli studi futuri sarebbe utile procedere con un follow-up per valutare se il miglioramento si è mantenuto.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Jiawei Zhou, Benjamin Thompson, Robert F. Hess. (2013) A new form of rapid binocular plasticity in adult with amblyopia.. *Scientific reports*.
- ² Massimo G. Bucci. *Oftalmologia*. Società editrice universo, 1993.
- ³ Bryan M.Hooks, ChinfeiChen (2007) Critical Periods in the Visual System: Changing Views for a Model of Experience-Dependent Plasticity. *Neuron*, pp 312-326.
- ⁴ Wright, Kenneth W, Spiegel, Peter H, Thompson Lisa.(2006) Visual development and amblyopia. *Handbook of Pediatric Strabismus and Amblyopia*. Chapter 4, pp157-171.
- ⁵ Johan Sjostrand, Maths Abrahamsson (1990) Risk Factors in Amblyopia. *Eye*. chapter 4, pp 787-793.
- ⁶ Zhaofeng Ding, Jinrong Li, Daniel P. Spiegel, Zidong Chen, Lily Chan, Guangwei Luo, JunpengYuan, Daming Deng, MinbinYu, BenjaminThompson. (2016) The effect of transcranial direct current stimulation on contrast sensitivity and visual evoked potential amplitude in adults with amblyopia. *Scientific Reports*.
- ⁷ Barollo Michele; Contemori Giulio; Battaglini Luca, Pavan Andrea, Casco Clara.(2017) Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 35, no. 5, pp. 483-496.
- ⁸ Massimo G. Bucci. *Oftalmologia*, Società editrice universo,1993.
- ⁹ Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.
- ¹⁰ Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. *Principi di neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, 2014.
- ¹¹ Yoram S, Bonneh A, Dov Sagi, Uri Polat.(2007) Spatial and temporal crowding in amblyopia. *Science direct*, pp 1950-1962.
- ¹² Anita J. Simmers, Tim Ledgeway, Robert F. Hess, Paul V. McGraw.(2003) Deficits to global motion processing in human amblyopia. *Vision Research* pp 729–738, 2003.
- ¹³ Donahue, S. P., & Wall, M. (1994) Anisometric amblyopes have abnormal motion perception. *Investigative Ophthalmology and Visual*

Science, pp 729-738.

¹⁴ Kubova, Z., Kuba, M., Juran, J., & Blakemore, C. (1996) Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked potentials. *Vision Research*, pp 181–190.

¹⁵ Levi, D. M., Klein, S. A., & Aitsebaomo, P. (1984) Detection and discrimination of the direction of motion in central and peripheral vision of normal and amblyopic observers. *Vision Research*, pp 789–800.

¹⁶ Tang, C., Kiorpes, L., & Movshon, J. A. (1998) Motion detection in amblyopic macaque monkeys. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.

¹⁷ Ellemberg, D., Lewis, T. L., Maurer, D., Brar, S., and Brent, H. P. (2002) Better perception of global motion after monocular than after binocular deprivation. *Vision Research* pp 169–179.

¹⁸ Constantinescu, T., Schmidt, L., Watson, R., and Hess, R. F. (2005) A residual deficit for global motion processing after acuity recovery in deprivation amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vision Research*,.

¹⁹ Aaen-Stockdale, C., Ledgeway, T., and Hess, R. F. (2007) Second-order optic flow deficits in amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vision Research*, pp 5532–5538.

²⁰ Bonhomme, G. R., Liu, G. T., Miki, A., Francis, E., Dobre, M. C., Modestino, E. J., et al. (2006) Decreased cortical activation in response to a motion stimulus in anisometric amblyopic eyes using functional magnetic resonance imaging. *J. AAPOS* pp 540–546.

²¹ Ho, C.S., Giaschi, D.E. (2009). Low- and high-level motion perception deficits in anisometric and strabismic amblyopia: evidence from fMRI. *Vision Research*, pp 2891–2901.

²² Lerner, Y., Pianka, P., Azmon, B., Leiba, H., Stolovitch, C., Loewenstein, A., et al. (2003) Area-Specific Amblyopic Effects in Human Occipitotemporal Object Representations. *Neuron* pp 1023–1029.

²³ Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. (2001) Neuroperception: early visual experience and face processing. *Nature*.

²⁴ Lerner, Y., Pianka, P., Azmon, B., Leiba, H., Stolovitch, C., Loewenstein, A., et al. (2003) Area-Specific Amblyopic Effects in Human Occipitotemporal Object Representations. *Neuron*, pp 1023–1029.

²⁵ Koklanis K, Georgievski Z, Brassington K et al. (2006) The prevalence of specific reading disability in an amblyopic population. A preliminary report. *Binoc Vis Strab Quarterly*, pp 27–32.

²⁶ Kanonidou E, Proudlock FA, Gottlob I. (2010) Reading strategies in mild to moderate strabismic amblyopia: an eye movement investigation. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci, pp 3502–3508.

²⁷ Levi DM, Song S, Pelli DS.(2007) Amblyopic reading is crowded. *J Vis*, pp 1–17.

²⁸ Massimo G. Bucci. *Oftalmologia*, Società editrice universo,1993

²⁹G. Barnes, X. Li, B. Thompson, K. Singh, S.Dumoulin, R. Hess (2010) Decreased gray matter concentration in lateral geniculate nuclei in human amblyopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, pp 1432-1438.

³⁰ G. von Noorden, M. Crawford, R. Levac (1983). The lateral geniculate nucleus in human anisometric amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, pp. 788-790.

³¹ S. Chan, K. Tang, K. Lam, L. Chan, J. Mendola, K. Kwong (2004). Neuroanatomy of adult strabismus: a voxel-based morphometric analysis of magnetic resonance structural scans. *Neuroimage*, pp 986-994.

³²J. Mendola, I. Conner, A. Roy, S. Chan, T.Schwartz, J. Odom, et al. (2005) Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Human Brain Mapping*, pp. 222-236.

³³ S. Gümüstas, O. Altintas, Y. Anik, A. Kaya, L.Altintas, N. Inan, et al. (2013) Anterior visual pathways in amblyopia: Quantitative assessment with diffusion tensor imaging. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, pp. 369-374.

³⁴ S. Pineles, J. Demer (2009) Bilateral abnormalities of optic nerve size and eye shape in unilateral amblyopia. *American Journal of Ophthalmology*, pp. 551-557.

³⁵ G. Ming-xia, Z. Yun-ting, Z. Quan, L. Wei (2007) Study on the optic radiation disruption in children ametropic, anisometric, and strabismic amblyopia by DTI and DTT. *International Conference on Complex Medical Engineering*, pp. 1371-1374.

³⁶ H. Song, S. Qi, H. Tang, F. Yu, L. Liu (2010) MR DTI and DTT study on the development of optic radiation in patients with anisometropia amblyopia. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, pp. 648-651

³⁷ S. Xie, G. Gong, J. Xiao, J. Ye, H. Liu, X. Gan, et al. (2007) Underdevelopment of optic radiation in children with amblyopia: A tractography study. *American Journal of Ophthalmology*, pp. 642-646

-
- ³⁸ Robert F Hess, Benjamin Thompson, Glen Gole, Kathy T Mullen. (2009) Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *The European Journal of Neuroscience*, pp 1064-170.
- ³⁹ Kun Ding, Yong Liu, Xiaohe Yan, Xiaoming Lin, Tianzi Jiang.(2013) Altered Functional Connectivity of the Primary Visual Cortex in Subjects with Amblyopia. *Neural Plasticity*.
- ⁴⁰ Xingfeng Li, Kathy T.Mullen, BenjaminThompson Robert F.Hess.(2011) Effective connectivity anomalies in human amblyopia. *NeuroImage*, pp 505-16
- ⁴¹ Demer JL, Grafton S, Marg E, Mazziotta JC, Nuwer M. (1997) Positron-emission tomographic study of human amblyopia with use of defined visual stimuli. *Journal of AAPOS*, pp 158-171.
- ⁴² Ian P. Conner, J. Vernon Odom ,Terry L. Schwartz, Janine D. Mendola. (2007) Retinotopic maps and foveal suppression in the visual cortex of amblyopic adults. *The Journal of Pshysiology*, pp159-173.
- ⁴³ G R. Barnes, R F. Hess, S O. Dumoulin, R L.Achtman, G B. Pike.(2001) The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *The Journal of Pshysiology*, pp 281-297.
- ⁴⁴ Xingfeng Li, Kathy T.Mullen, BenjaminThompson Robert F.Hess.(2011) Effective connectivity anomalies in human amblyopia. *NeuroImage*, pp 505-516.
- ⁴⁵ G R. Barnes, R F. Hess, S O. Dumoulin, R L.Achtman, G B. Pike. (2001) The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *Journal of Pshysiology*, pp 281-297.
- ⁴⁶ Xingfeng Li, Kathy T.Mullen, BenjaminThompson Robert F.Hess.(2011) Effective connectivity anomalies in human amblyopia. *NeuroImage*, pp 505-516.
- ⁴⁷ Demer JL, von Noorden , Volkow ND, et al. (1991) Brain activity in amblyopia. *Am Orthoptic J*, pp 56–66, 1991.
- ⁴⁸ Mi Young Choi, Kyoung-Min Lee, Jeong-Min Hwang, Dong Gyu Choi, Dong Soo Lee, Ki Ho Park, Young Suk Yu.(2001) Comparison between anisometric and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* , pp 1052–1056.
- ⁴⁹ Shoichi Mizoguchi, Yukihsa Suzuki, Motohiro Kiyosawa, Manabu Mochizuki, Kenji Ishii.(2015) Differential activation of cerebral blood flow by stimulating amblyopic and fellow eye. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Volume 243, Issue 6, pp 576–582.

-
- ⁵⁰ Joseph L. Demer, Joseph L. Demer, Scott Grafton, Elwin Marg, John C. Mazziotta, Marc Nuwer. (1997) Positron-emission tomographic study of human amblyopia with use of defined visual stimuli, *Journal of AAPOS*, pp 158-171.
- ⁵¹ Kazuyuki Imamura, Hans Richter, Håkan Fischer, Gunnar Lennerstrand, Ove Franzén, Agneta Rydberg Jesper Andersson, Harald Schneider, Hirotaka Onoe, Yasuyoshi Watanabe, Bengt Långström. (1997) Reduced activity in the extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neuroscience Letters*, Volume 225, issue 3, pp 173-176.
- ⁵² Antonio Algaze, Cynthia Roberts, Lawrence Leguire, Petra Schmalbrock, Gary Rogers. (2002) Functional magnetic resonance imaging as a tool for investigating amblyopia in the human visual cortex: A pilot study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, pp 401-415.
- ⁵³ Kun Ding, Yong Liu, Xiaohu Yan, Xiaoming Lin, Tianzi Jiang. (2013) Altered Functional Connectivity of the Primary Visual Cortex in Subjects with Amblyopia. *Neural Plasticity*.
- ⁵⁴ Xingfeng Li, Kathy T. Mullen, Benjamin Thompson Robert F. Hess. (2011) Effective connectivity anomalies in human amblyopia. *NeuroImage*, pp 505-16.
- ⁵⁵ Ian P. Conner, J. Vernon Odom, Terry L. Schwartz, Janine D. Mendola. (2007) Retinotopic maps and foveal suppression in the visual cortex of amblyopic adults. *The Journal of Physiology*, pp 159-173.
- ⁵⁶ Wright, Kenneth W, Spiegel, Peter H, Thompson Lisa. (2006) Handbook of Pediatric Strabismus and Amblyopia. Chapter 4, *Visual development and amblyopia*, pp 157-171.
- ⁵⁷ D. H. Hubel T. N. Wiesel (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of Physiology*.
- ⁵⁸ PierGiorgio Strata, Fabrizio Benedetti, Ferdinando Rossi, Filippo Tempia. *Atlante di plasticità neuronale*.
- ⁵⁹ Nigel W. Daw. *The foundations of development and deprivation in the visual system*. 2009
- ⁶⁰ PierGiorgio Strata, Fabrizio Benedetti, Ferdinando Rossi, Filippo Tempia. *Atlante di plasticità neuronale*.
- ⁶¹ Anto Rossetti, Pietro Gheller. *Manuale di optometria e contattologia*. Zanichelli, 2003.
- ⁶² Jinrong Li, Robert F. Hess, Lily Y.L. Chan, Daming Deng, Xiao Yang, Xiang Chen, Minbin Yu, Benjamin Thompson. (2013) Quantitative

Measurement of Interocular Suppression in Anisometric Amblyopia. *American academy of ophthalmology*, pp 1672–1680.

⁶³ Robert F Hess , Benjamin Thompson and Daniel H Baker. (2014) Binocular vision in amblyopia: structure, suppression and plasticity. *The Journal of the college of the optometrists*, pp 146–162.

⁶⁴ Libro psico??

⁶⁵ Libro psico??

⁶⁶ Nigel W. Daw. *Critical periods and amblyopia*. 1998

⁶⁷ PierGiorgio Strata, Fabrizio Benedetti, Ferdinando Rossi, Filippo Tempia. *Atlante di plasticità neuronale*.

⁶⁸ Robert F. Hess, Benjamin Thompson, Daniel H. Baker. (2014) Binocular vision in amblyopia: structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic and psychocological otpics*, pp 146-162.

⁶⁹ D.M. Levi, U. Polat. (1996) Neural plasticity in adults with amblyopia. *Neurobiology*, pp 6830-6834.

⁷⁰InduVedamurthy, MorNahum,Samuel, J.Huang, FrankZheng, JessicaBayliss, DaphneBavelier, InduVedamurthy, MorNahum'Samuel,Dennis M.Levi.(2015) A dichoptic custom-made action video game as a treatment for adult amblyopia. *Vision Research*, pp 173-187.

⁷¹ Andrew T. Astle, Ben S. Webb, and Paul V. McGraw. (2012) Can perceptual learning be used to treat amblyopia beyond the critical period of visual development? *Ophthalmic Physiol Opt* , pp 564-573.

⁷² Eustis HS, Chamberlain D. (1996) Treatment for amblyopia: results using occlusive contact lens. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, pp 319–322.

⁷³ Wright, Kenneth W, Spiegel, Peter H, Thompson Lisa. (2006) Handbook of Pediatric Strabismus and Amblyopia. Chapter 4, *Visual development and amblyopia*, pp157-171.

⁷⁴ Pediatric eye disease Investigator Group, Repka MX, Kraker RT, Beck RW, Holmes JM, Cotter SA, ET AL. (2008) A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at age 10 years. *Arch Ophthalmol*, pp 1039-44.

⁷⁵ Medghalchi AR, Dalili S. (2011) A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia. *Iran Red Crescent Med*, pp 578-81.

⁷⁶ Menon V, Shailesh G, Sharma P, Saxena R. (2008) Clinical trial of patching versus atropine penalization for the treatment of anisometric amblyopia in older children. *JAAPOS*, pp 493-7.

-
- ⁷⁷ Gottlob I, Stangler Zuschrott E. (1990) Effects of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmology Vision Science*, pp 776-80.
- ⁷⁸ Michael X, Repka, MD, Raymond T. Kraker, Roy W. Beck, et al.(2010) Pilot Study of Levodopa Dose as Treatment for Residual Amblyopia in Children Aged 8 Years to Younger Than 18 Years. *JAMA Ophthalmology*, pp 1215-17.
- ⁷⁹ Mohan K, Dhankar V, Sharma A.(2001) Visual acuities after levodopa administration in amblyopia. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*, pp 62-7.
- ⁸⁰ Dadeya S, Vats P, Malik KP. (2009) Levodopa/ Carbidopa in the treatment of amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, pp 87-90.
- ⁸¹ D. C. Somers, A. M. Dale, A. E. Seiffert, and R. B. H. Tootell, Functional MRI reveals spatially specific attentional modulation in human primary visual cortex.(1999) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, pp. 1663–1668.
- ⁸² Bonneh, Y.S., Sagi, D., Polat, U. (2004). Local and no-local deficits in amblyopia: acuity and spatial interactions. *Vision Research*, pp 3099-3110.
- ⁸³ Dave Ellemberg, R. F. (2002). Lateral interactions in amblyopia. *Vision Research*, 2471- 2478.
- ⁸⁴ Levi DM, Harirahan S, Klein SA (2002). Suppressive and facilitatory spatial interactions in amblyopic vision. *Vision Research*, pp 1379-1394.
- ⁸⁵ Polat U, M.-N. T. (2004). Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, pp 6692-6697.
- ⁸⁶ Barollo M., Contemori G., Battaglini L., Pavan A., Casco C. (2017). Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restor Neurol Neurosci.*, pp 483-496.
- ⁸⁷ Polat U, M.-N. T. (2004). Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, pp 6692-6697
- ⁸⁸ C. S. Furmanski, D. Schluppeck, and S. A. Engel. (2004) Learning strengthens the response of primary visual cortex to simple patterns. *Current Biology*, pp. 573–578.
- ⁸⁹ Hess R, Mansouri B, Thompson B. (2010). A binocular approach to treating amblyopia: antisuppression therapy. *Optom Vis Sci.* , pp 697-704.
- ⁹⁰ Li J, Thompson B, Deng D, Chan LY, Yu M, Hess RF. (2013) Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. *Current Biology*, pp 308-

⁹¹ To L1, Thompson B, Blum JR, Maehara G, Hess RF, Cooperstock JR. (2011) A game platform for treatment of amblyopia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* pp 280-289.

⁹²Thompson, B., Mansouri, B., Koski, L. & Hess, R. F.(2008) Brain plasticity in the adult: modulation of function in amblyopia with rTMS. *Curr. Biol*,pp 1067–1071.

⁹³ Spiegel, D. P., Byblow, W. D., Hess, R. F. & Thompson, B.(2013)Anodal transcranial direct current stimulation transiently improves contrast sensitivity and normalizes visual cortex activation in individuals with amblyopia. *Neurorehabil. Neural Repair*,pp 760–769 .

⁹⁴ Clavagnier, S., Thompson, B. & Hess, R. F. (2013) Long lasting effects of daily theta burst rTMS sessions in the human amblyopic cortex. *Brain Stimuli*, pp 860–867.

⁹⁵ Hess, R. F., Mansouri, B. & Thompson, B. (2010) A new binocular approach to the treatment of Amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development. *Restor. Neurol. Neuroscience*, pp 1–10.

⁹⁶ Hess, R. F., Mansouri, B. & Thompson, B. (2010) A Binocular Approach to Treating Amblyopia: Anti-Suppression Therapy. *Optom. Vis. Sci*, pp 697–704.

⁹⁷ To, L. et al. (2011) A game platform for treatment of amblyopia. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, pp 280–289.

⁹⁸ Daniel P. Spiegel, Bruce C. Hansen, Winston D. Byblow, and Benjamin Thompson. (2012) Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Reduces Psychophysically Measured Surround Suppression in the Human Visual Cortex. *PLoS One*.

⁹⁹ Harauzov, A., Spolidoro, M., DiCristo, G., De Pasquale, R., Cancedda, L., Pizzorusso, T., Viegi, A., Berardi, N., and Maffei, L. (2010). Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J. Neuroscience*. pp 361–371.