

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di PSICOLOGIA GENERALE

Corso di laurea in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

**Analisi del blindsight nei pazienti con emianopsia attraverso
i compiti di percezione visiva**

Blindsight analysis in hemianopic patients through visual perception tasks

Relatrice: **Prof.ssa Clara Casco**

Correlatore: **Dott. Luca Battaglini**

Laureanda: **Elisabetta Soldini**

Matricola: **2016718**

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT	6
INTRODUZIONE	8
CAPITOLO 1 - L'EMIANOPSIA	10
1.1 Neuroanatomia del sistema visivo	10
1.1.1 La corteccia visiva primaria	10
1.2 Conseguenze di un danno alla corteccia visiva	13
1.3 Plasticità e recupero spontaneo	16
1.4 Riabilitazione dell'emianopsia	18
1.4.1 <i>Vision Restoration Therapy</i>	19
1.4.2 <i>Neuro Restoration Therapy</i>	21
1.4.3 Training di apprendimento percettivo con insiemi di punti casuali (<i>random dots</i>)	24
CAPITOLO 2 - IL BLINDSIGHT.....	28
2.1 Definizione	28
2.1.1 Classificazione del <i>blindsight</i>	30
2.1.1.1 L' <i>affective blindsight</i>	32
2.1.2 Le frequenze spaziali e temporali del <i>blindsight</i>	35
2.1.2.1 Le frequenze spaziali dell' <i>affective blindsight</i>	36

2.2 Neuroanatomia del <i>blindsight</i>	38
2.2.1 Il <i>neuroimaging</i> nel <i>blindsight</i>	43
2.3 Misurare il <i>blindsight</i>	45
2.4 Allenare il <i>blindsight</i>	48
CAPITOLO 3 - LA RICERCA	51
3.1 Background e ipotesi sperimentali	51
3.2 Metodo	53
3.2.1 Partecipanti	53
3.2.2 Apparato	55
3.2.2.1 Perimetria Rarebit	56
3.2.2.2 Test per il <i>blindsight</i>	57
3.2.2.3 NRT	61
3.2.3 Procedura	62
3.3 Analisi statistiche	64
CAPITOLO 4 – RISULTATI	69
4.1 Performance dei due campioni al test dei volti	69
4.2 Correlazioni tra test dei volti, NRT, gabor flicker e silhouettes	78
4.3 Substrato neurale del <i>blindsight</i>	81
4.4 Effetti della riabilitazione con NRT	84
CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE	87
CONCLUSIONI	102

BIBLIOGRAFIA	105
APPENDICE	113

ABSTRACT

Background: Nonostante l'invecchiamento della popolazione e il conseguente aumento di persone affette da emianopsia, i risultati ottenuti dai metodi di riabilitazione visiva attualmente in uso sono ancora poco promettenti. Un'idea interessante potrebbe essere quella di agire prevalentemente sulla visione residua inconsapevole (*blindsight*) piuttosto che su quella cosciente.

Obiettivi: Valutare come si manifesta il *blindsight* a seconda degli stimoli e compiti utilizzati e delle frequenze spaziali coinvolte e capire se un training di riabilitazione visiva per l'emianopsia vada a incidere sulla componente cieca della visione, sia a livello di accuratezza che di consapevolezza. Infine, indagare le basi neurali di questo fenomeno, mettendole in relazione con la sede della lesione e l'emicampo colpito.

Procedura di base: Il presente studio è stato suddiviso in tre parti. La prima parte comprende 16 soggetti con emianopsia omonima a cui è stato somministrato il test dei volti, un compito di discriminazione del genere e dell'emozione per l'indagine delle frequenze spaziotemporali che mediano il *blindsight*. Nella seconda parte, le performance al test dei volti sono state messe in correlazione con quelle di altri due test utilizzati per misurare la visione cieca: il test delle silhouettes e il test gabor flicker. Solo per 11 di questi pazienti, sono state analizzate le soglie di contrasto ottenute al training NRT, usato per la riabilitazione dell'emianopsia, con l'obiettivo di trovare un parallelismo tra l'andamento delle soglie e i risultati ottenuti ai test per il *blindsight*. Sono state poi fatte correlare le prestazioni ottenute ai test gabor flicker, silhouettes, volti e NRT con i punteggi della perimetria Rarebit, per valutare un'eventuale riduzione della dimensione del campo visivo cieco in seguito all'allenamento visivo costante. Infine, nella quarta e ultima parte, il tipo di *blindsight* manifestato da ciascun paziente è stato fatto correlare con la sede della lesione e con il lato emianoptico per indagare il substrato neurale di tale fenomeno e sono state ricercate eventuali correlazioni tra le prestazioni al test gabor flicker e le soglie ottenute al training NRT nelle condizioni motion e flicker per esaminare il funzionamento dei canali magnocellulari a seguito del danno a V1.

Risultati: Dai risultati ottenuti è emerso che il *blindsight* si manifesta preferenzialmente in presenza di frequenze spaziali basse. Inoltre, anche per stimoli presentati nell'emicampo vedente, i pazienti hanno prestazioni meno accurate rispetto ai controlli. Non è emersa alcuna correlazione tra le prestazioni ottenute ai test gabor flicker, silhouettes e volti eseguiti prima del training NRT, contrariamente a quelle ottenute dopo la riabilitazione: questo risultato deriva dal fatto che l'NRT determina un'espansione del campo visivo vedente, ma non va a potenziare direttamente il *blindsight*. Infatti, c'è correlazione tra gli *hit rates* ottenuti alla perimetria Rarebit e le performance dei pazienti ai test per il *blindsight* eseguiti al termine della riabilitazione, ma non prima. Per quanto riguarda l'indagine sulle basi neurali, non è emersa alcuna correlazione significativa tra l'area lesionata, il lato affetto da emianopsia e il tipo di *blindsight* manifestato dal singolo paziente, né tra il compito somministrato e il tipo di *blindsight* manifestato dal campione complessivo.

Conclusioni: I risultati suggeriscono che il *blindsight* sia un insieme di molteplici abilità visive residue piuttosto che un fenomeno unitario. La riabilitazione con NRT non consente di potenziare le abilità visive inconsapevoli, ma diminuisce la dimensione dello scotoma e aumenta la sensibilità dei pazienti anche verso classi di stimoli non allenate. Sarebbe interessante capire se il miglioramento delle prestazioni ai test per il *blindsight* si traduca anche in una migliore qualità di vita e in un maggiore livello di autonomia. Sono necessarie ulteriori conferme sperimentali anche per approfondire il legame tra la sede della lesione e le caratteristiche demografiche dei pazienti che manifestano *blindsight*, per distinguerli da coloro che non lo manifestano.

INTRODUZIONE

La visione inizia ma non finisce nella retina: infatti, a volte, lo stato di salute dell'occhio è buono, ma le informazioni visive che vengono raccolte e portate al cervello non sono elaborate in modo efficace. Questo accade, per esempio, nell'emianopsia, un disturbo del campo visivo che si verifica a seguito di danni alla corteccia visiva primaria o alle sue afferenze immediate, producendo una perdita o un'alterazione della visione cosciente nell'emicampo visivo controlaterale di entrambi gli occhi (Cowey & Stoerig, 1991, 1995; Holmes, 1918; Teuber et al., 1960; Weiskrantz et al., 1974). Il danno alla corteccia visiva primaria si verifica più spesso a seguito di ictus nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore (Fujino et al., 1986; Lawton Smith, 1962; Trobe et al., 1973; Zhang et al., 2006a), sebbene anche traumi, infezioni o tumori contribuiscano all'insorgere dell'emianopsia (Trobe et al., 1973; Zhang et al., 2006a). L'incidenza del disturbo sta aumentando con l'invecchiamento della popolazione (Melnick et al., 2016): alcuni studi suggeriscono che addirittura il 30% o più di tutti i sopravvissuti a ictus ha una qualche forma di disabilità visiva e che l'incidenza dei difetti omonimi del campo visivo nella popolazione generale non istituzionalizzata oscilla tra lo 0,5% e lo 0,8% (Geddes et al., 1996; Gilhotra et al., 2002; Taylor et al., 1997).

La valutazione e il trattamento della visione si avvalgono dell'intervento di più figure professionali: il neurologo, l'esperto di neurovisione, l'oculista, l'optometrista, l'ortottista, il neuropsicologo e lo psicologo. Grazie alla stretta collaborazione di queste figure, è possibile valutare e affrontare congiuntamente sia le problematiche prettamente visive che quelle più percettive e attentive ad esse connesse, adottando modalità di trattamento personalizzate.

Nonostante l'elevata incidenza del fenomeno e il suo impatto debilitante sulla vita di tutti i giorni (difficoltà a guidare, leggere e muoversi in ambienti sconosciuti), attualmente ci sono pochissime terapie ampiamente accettate e convalidate per la riabilitazione e il recupero di questi deficit (Pollock et al., 2011b).

Fortunatamente, gli individui con emianopsia non perdono tutte le abilità visive all'interno del loro campo cieco (Weiskrantz, 1986; Weiskrantz et al., 1974). Alcuni possiedono una piccola quantità di sensibilità residua al movimento visivo, alla forma e persino al colore (ad esempio, Blythe et al., 1987; Cowey & Stoerig, 1995; Pasik & Pasik, 1982; Weiskrantz et

al., 1991; Zeki & Ffytche, 1998), che però si verifica spesso al di fuori della consapevolezza. Per questo motivo, tale fenomeno è stato definito "*blindsight*" (Weiskrantz 1986; Weiskrantz et al., 1974) e include la capacità di esibirsi al di sopra del caso quando costretti a rilevare o discriminare stimoli all'interno del proprio campo cieco (Cowey, 2010; Stoerig, 2006; Weiskrantz, 2009). Tuttavia, le funzioni visive residue variano considerevolmente tra gli individui affetti, in termini di proporzione del campo visivo interessato, qualità dell'elaborazione visiva residua all'interno del campo cieco e grado di consapevolezza associato a tale elaborazione (Danckert & Rossetti, 2005).

Questa tesi è incentrata sul tentativo di gettare nuova luce sul fenomeno del *blindsight*. In particolare, lo scopo del presente progetto di ricerca è innanzitutto quello di comprendere in che condizioni il fenomeno si manifesti, analizzando le performance dei pazienti con emianopsia ai test neurovisivi; poi, indagare le basi neurali del *blindsight*, che sono ancora poco chiare; infine, capire quanto la riabilitazione del deficit visivo incida anche sulle capacità visive inconsce.

CAPITOLO 1 – L'EMIANOPSIA

1.1 Neuroanatomia del sistema visivo

Prima di affrontare le conseguenze di un danno al sistema visivo dell'uomo, è utile delineare le principali caratteristiche anatomiche e funzionali di questo sistema, al fine di poter comprendere il motivo per cui i danni alla corteccia visiva primaria causino conseguenze così gravi e invalidanti.

Gran parte della corteccia cerebrale è impegnata a elaborare informazioni visive (Azzolini et al., 2015). Dopo la comparsa di uno stimolo luminoso, i bastoncelli e i coni innescano segnali elettrici nelle cellule bipolari con conseguente depolarizzazione e generazione di impulsi nervosi, che trasmettono alle cellule gangliari segnali eccitatori e inibitori. Gli impulsi nervosi si propagano dal nervo ottico al chiasma ottico, arrivando al tratto ottico. Le fibre ottiche provenienti dalle emiretine temporali hanno un decorso diretto, mentre quelle delle emiretine nasali si incrociano. Quindi ogni tratto ottico è formato dalle fibre provenienti dalla metà temporale della retina omolaterale e dalle fibre della retina nasale controlaterale. Ne consegue che gli oggetti presentati nell'emicampo sinistro vengono processati dall'emisfero destro e viceversa (Bear et al., 2016). Circa il 90% degli assoni del tratto ottico va ad innervare il nucleo genicolato laterale (NGL) del talamo dorsale. Il nucleo genicolato è la prima zona dove quello che vediamo è influenzato dall'aspetto cognitivo ed emotivo, in quanto riceve input sinaptici anche da neuroni del tronco encefalico la cui attività è collegata all'attenzione (Azzolini et al., 2015). Il restante 10% degli assoni che non innervano NGL inviano proiezioni a: (i) ipotalamo, per sincronizzare i ritmi biologici come sonno-veglia; (ii) pretetto, per controllare il diametro pupillare e alcuni movimenti oculari; (iii) collicolo superiore, per regolare l'attenzione e controllare i movimenti saccadici. I neuroni del NGL attraversano le radiazioni ottiche e proiettano alla corteccia visiva primaria. Questa via è definita retino-genicolo-striata e rappresenta la principale via di trasmissione delle informazioni visive tra l'occhio e la corteccia (Bear et al., 2016). Da qui, le informazioni vengono convogliate alle aree corticali visive extrastriate di alto livello, funzionalmente specializzate, che insieme compongono la corteccia visiva (Stoerig, 2006). Nei primati, queste aree includono: aree V2, V3, V5 (o area MT) e i campi visivi frontali (Azzolini et al.,

2015) e ci permettono di analizzare singolarmente le diverse caratteristiche che compongono l'immagine.

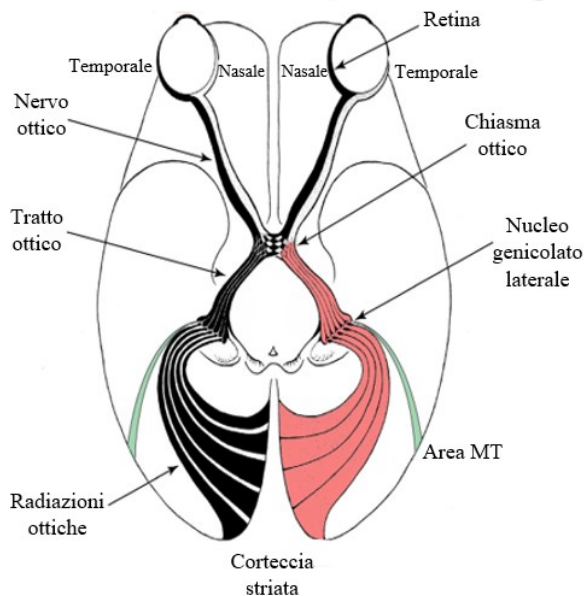


Fig. 1.1. Organizzazione del sistema visivo.

1.1.1 La corteccia visiva primaria

La corteccia visiva primaria, o area 17 di Brodmann o V1 o corteccia striata, è localizzata nel lobo occipitale e giace nella superficie mediale dell'emisfero cerebrale, circondando la scissura calcarina. È suddivisa in sei lamine o strati. Le principali cellule neuronali sono rappresentate dalle cellule piramidali, uniche fra i neuroni cerebrali a poter inviare i loro assoni al di fuori di V1, e dalle cellule stellate spinose, piccoli neuroni di tipo inibitorio (Azzolini et al., 2015). La corteccia visiva primaria è deputata all'elaborazione di caratteristiche visive di base come orientamento, dimensione, contrasto e posizione (Hubel, 1982). Inoltre, segue l'organizzazione retinotopica delle vie ottiche: cellule vicine nella retina inviano informazioni a zone limitrofe delle strutture bersaglio. In questo modo, la superficie della retina viene rappresentata a livello cerebrale come una sorta di mappa.

A livello di V1, la via genicolo-striata si divide in tre sottosistemi (come illustrato nella figura 1.2): sistema magnocellulare, parvocellulare e koniocellulare. Nella via

magnocellulare (M) si passa dalle cellule M della retina agli strati magnocellulari del NGL e da qui agli strati IV α e IV β della corteccia striata. I campi visivi dello strato IV α rispondono diversamente tra centro e periferia in relazione a variazioni di luminosità. Questa via è cruciale per l'analisi del movimento, infatti risponde preferenzialmente a stimoli con bassa risoluzione spaziale e alta frequenza temporale. Le cellule sono dette cellule semplici e hanno campi recettivi grandi.

Il sistema parvocellulare (P) va dalle cellule gangliari P della retina agli strati parvocellulari del NGL e da qui a IV β che a sua volta proietta allo strato III delle regioni interblob. Si ritiene che questa via sia cruciale per l'analisi della forma e dei dettagli dell'oggetto, infatti risponde a stimoli a basso contrasto e alta risoluzione spaziale. Le cellule di questo canale possiedono campi recettivi piccoli, che rispondono all'opposizione cromatica rosso-verde.

Infine, il sistema koniocellulare va dalle cellule nonP e non M della retina agli strati koniocellulari del NGL. Da qui, proietta alle regioni blob degli strati II e III della corteccia striata, le cui cellule (in particolare quelle dello strato III) sono sensibili alle diverse lunghezze d'onda. La via koniocellulare è deputata all'analisi del colore (in particolare per l'opposizione blu-giallo) ed è selettiva per le basse frequenze spaziali.

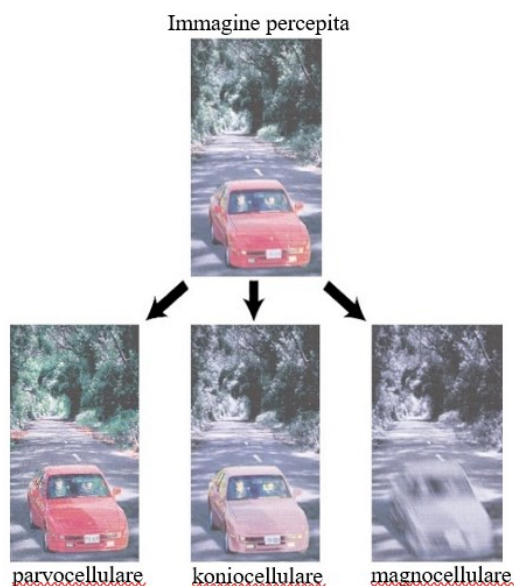


Fig. 1.2. L'immagine raffigura i tre percorsi attraverso i quali l'informazione visiva di un'immagine percepita (fotografia in alto) viene trasmessa a NGL. (Tratto da Girkin & Miller, 2001).

I sistemi M e P danno origine a due vie: una via occipitotemporale ventrale e una via occipitoparietale dorsale. La via ventrale, chiamata anche “del cosa”, è coinvolta nell'elaborazione delle proprietà fisiche di un'immagine (colore, forma, trama). Proietta attraverso V2 e V4 a specifiche aree corticali temporali inferiori, giro angolare e strutture limbiche. Fornisce informazioni visive alle aree coinvolte nell'identificazione visiva, nell'elaborazione del linguaggio, nella memoria e nelle emozioni. La via dorsale, detta anche "del dove", inizia nella corteccia V1, attraversa l'area V2, giunge all'area dorsomediale e all'area visiva MT (nota anche come V5) e in seguito alla corteccia parietale posteriore. È coinvolta nell'analisi visuospatiale, nella localizzazione di oggetti nello spazio e nella modulazione dei movimenti di raggiungimento e prensione. Sulla base di nuovi dati anatomici e di una riconsiderazione di precedenti dati funzionali e clinici, Rizzolatti e Matelli (2003) hanno proposto un'ulteriore suddivisione della via dorsale: la via dorso-dorsale e la via ventro-dorsale. La prima è coinvolta nella percezione dello spazio, l'altra, coinvolgendo la parte più ventrale del lobo parietale e le aree premotoria e prefrontale, codifica le informazioni visive per l'organizzazione delle azioni.

1.2 Conseguenze di un danno alla corteccia visiva

I deficit del campo visivo variano a seconda del luogo e dell'estensione della lesione (come raffigurato in tabella 1). Una lesione bilaterale a carico della corteccia visiva primaria causa cecità corticale completa e assoluta, mentre lesioni a livello del nervo ottico portano a cecità per l'occhio interessato (Sato et al., 2017). Una lesione unilaterale del lobo occipitale provoca una emianopsia omonima con risparmio maculare. In caso di lesione unilaterale del polo occipitale si ha uno scotoma centrale emianopsico, mentre una lesione completa del polo occipitale determina uno scotoma centrale bilaterale. Una lesione di entrambi i poli occipitali porta a scotoma centrale assoluto bilaterale, mentre lesioni più anteriori causano scotomi omonimi periferici (Fraser et al., 2011). Lesioni delle fibre nella parte mediana anteriore del chiasma ottico determinano una quadrantopsia bitemporale superiore. Le fibre anteriori formano un inginocchiamento a livello dell'angolo anteriore-mediale con conseguente emianopsia temporale omolaterale in caso di lesione, associata a quadrantopsia temporale superiore controlaterale per danno delle fibre del quadrante nasale inferiore del lato opposto. Le fibre che provengono dai quadranti nasali superiori si incrociano invece in

posizione posteriore mediana e una loro sofferenza provoca una quadrantopsia bitemporale inferiore. Anche nella parte posteriore del chiasma avviene un inginocchiamento in corrispondenza dell'angolo postero-mediale, la cui compressione determina una emianopsia temporale controlaterale per lesione delle fibre nasali del lato opposto già decussate e una quadrantopsia temporale inferiore omolaterale per lesione delle fibre che si inginocchiano (Sato et al., 2017). Lesioni a carico della componente temporale o parietale delle radiazioni ottiche portano rispettivamente a cecità per porzioni superiori (quadrantopsia omonima superiore) e inferiori (quadrantopsia omonima inferiore) del campo visivo di uno dei due occhi (Fraser et al., 2011). Un danno più esteso, che coinvolge entrambe le componenti, comporta la manifestazione di un'emianopsia omonima completa, solitamente senza risparmio maculare (Fraser et al., 2011). Il danneggiamento unilaterale del labbro superiore o inferiore della scissura calcarina comporta la manifestazione di una quadrantopsia omonima completa, rispettivamente inferiore e superiore, mentre una lesione bilaterale superiore o inferiore provoca emianopsia altitudinale. Lesioni che danneggiano entrambi i labbri portano a emianopsie omonime complete con risparmio maculare (Fraser et al., 2011).

Più la lesione è distante dalla retina, più fibre che proiettano verso i nuclei visivi extragenicolati saranno risparmiate e più funzioni visive mantenute.

Tab. 1.1. *Sindromi causate da danni della corteccia striata (da Girkin & Miller, 2001)*

Area V1	Sindrome di Anton, <i>blindsight</i> , fenomeno di Riddoch, acromatopsia transitoria, atassia visiva
Area V2 e V3	Quadrantopsia omonima
Area V4	Acromatopsia cerebrale
Area V5	Achinetopsia
Via occipitoparietale dorsale	Sindrome di Bálint, negligenza spaziale unilaterale, allestesia visiva, rotazione ambientale
Via occipitotemporale ventrale – disconnessione visivo-verbale	Alessia pura, anomia del colore, anomia dell'oggetto
Disconnessione visivo-visiva	Prosopagnosia, agnosia dell'oggetto

Con il termine emianopsia, dal greco *hémi* (metà), *an* (senza) e *opsis* (vista), si intende la perdita della visione nella metà del campo visivo controlaterale alla zona lesionata, che può corrispondere all'emicampo di destra o di sinistra nell'emianopsia laterale, o alle metà superiori o inferiori nell'emianopsia altitudinale (Sato et al., 2017). Le lesioni che possono provocare emianopsia sono chiasmatiche o retrochiasmatiche e, in base alle alterazioni delle strutture nervose, si possono manifestare due diversi tipi: (i) emianopsia omonima, caratterizzata dalla perdita delle due metà sinistre o destre del campo visivo, oppure (ii) emianopsia eteronima, che comporta la perdita delle due metà bitemporali (esterne) o binasali (interne) del campo visivo. La lesione delle fibre nasali poste nella parte mediana del chiasma ottico provoca una emianopsia eteronima bitemporale, mentre la lesione delle fibre temporali da entrambi i lati del chiasma ottico provoca emianopsia eteronima binasale. Quando la perdita di campo visivo non coinvolge una metà completa, si parla di: quadrantopsia (perdita della vista in un quadrante di ogni campo visivo monoculare), sectoranopia (perdita della vista in un limitato settore di ogni campo visivo monoculare), scotoma omonimo centrale e paracentrale (area di ridotta o assente sensibilità della retina), deficit periferico temporale monoculare controlaterale (causato da danni all'estremità anteriore di V1) ed emianopsia con risparmio maculare, che corrisponde ai 5-10° centrali del campo visivo (Fraser et al., 2011).

La causa più frequente (70%) di emianopsia è l'ictus nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore (Fujino et al, 1986; Lawton Smith 1962; Trobe, 1973; Zhang et al, 2006), seguito da gravi traumi cranio-encefalici (13,6%), tumori cerebrali (11,3%), complicanze neurochirurgiche (2,4%) e patologie infiammatorie come encefaliti e meningiti (1,4%). Le eziologie non comuni (1,3%) includono: la sclerosi multipla (da lesioni del tratto ottico), le epilessie occipitali, l'atrofia corticale posteriore, la variante Heidenhain della malattia di Creutzfeldt-Jakob e la sindrome iperosmolare non chetosica (Brazis et al., 2000).

Raramente la lesione è confinata al lobo occipitale, spesso si estende anche in sede parietale e/o temporale, provocando ulteriori deficit neurologici oltre a quelli visivi, quali atassia, aprassia, agnosia, dislessia, afasia, convulsioni, cefalea, diplopia, neglect, parestesie, emiplegie, modificazioni della personalità, allucinazioni visive e così via (Casco et al.,

2017). Inoltre, per l'impossibilità di vedere a destra o a sinistra del campo visivo (come rappresentato in Figura 1.3), i soggetti affetti da emianopsia manifestano gravi problemi nell'orientamento e nella mobilità, perdono la licenza di guida, hanno difficoltà nella lettura, tendono a rovesciare le cose poste su di un tavolo, rimangono sorpresi e/o spaventati dalla comparsa di oggetti/persona che appaiono improvvisamente, hanno difficoltà a cercare le cose ed evitano le uscite in aree pubbliche (Rizzo, 2017).

Tuttavia, gli individui con cecità corticale non perdono tutte le abilità visive all'interno del loro campo cieco. Ci sono delle abilità residue inconsapevoli, denominate funzioni visive cieche o *blindsight* (Weiskrantz, 1986), che comprendono risposte neuroendocrine e riflesse (per esempio alla luce) e una esigua sensibilità per il movimento, la forma e il colore degli stimoli presentati nel campo cieco.

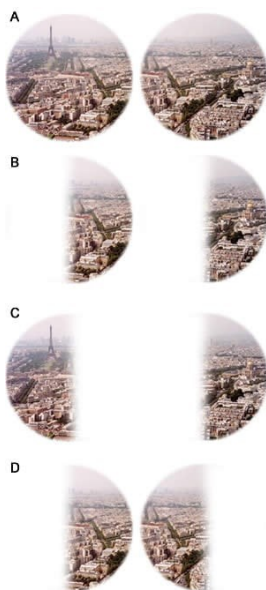


Fig. 1.3. Visione di Parigi: normale (A) e con emianopsia (B omonima sinistra; C eteronima binasale; D eteronima bitemporale). (Tratto da: <https://it.wikipedia.org/wiki/Emianopsia>)

1.3 Plasticità e recupero spontaneo

Con il termine plasticità neuronale, o neuroplasticità, ci si riferisce al cambiamento della struttura, dell'organizzazione e della funzione dei neuroni, in risposta a nuove esperienze

(Demarin, 2013). La plasticità neuronale implica indebolimento e/o rafforzamento delle connessioni tra neuroni, sulla base degli input che provengono dal mondo esterno. Questi processi sono responsabili dell'apprendimento e, in alcuni casi, del recupero da lesioni cerebrali (Casco & Contemori, 2017). Fino a pochi anni fa si riteneva che la plasticità nei sistemi sensoriali fosse limitata al periodo critico, periodo durante il quale il cervello è incredibilmente malleabile, capace di strutturare e ristrutturare connessioni tra i neuroni in risposta alle diverse esperienze sensoriali (Hensch, 2005). Recentemente, con studi di psicofisica e di neuroimmagine, è stato dimostrato che la plasticità può anche essere indotta nel sistema sensoriale adulto tramite l'apprendimento percettivo (Sagi, 2011), una forma di apprendimento a lungo termine ottenuta tramite una prolungata esposizione agli stimoli, che migliora la capacità di rispondere agli stimoli presenti nell'ambiente anche nei soggetti colpiti da lesioni cerebrali (Gibson, 1963). L'apprendimento percettivo può essere utilizzato per tutte le modalità sensoriali. Per la modalità visiva, il soggetto è spesso chiamato a discriminare la frequenza spaziale o l'orientazione di due reticoli con contrasto che varia in base alle prestazioni del paziente (più è basso il contrasto, più è alta la difficoltà). All'inizio dell'apprendimento ci vuole un contrasto molto alto per svolgere il compito, ma con l'esercizio le stesse prestazioni possono essere ottenute a contrasti via via più bassi. Chiaramente non ci si può aspettare un recupero completo della visione, soprattutto perché l'apprendimento è specifico per occhio, posizione retinica e caratteristiche dello stimolo allenati. In più, c'è grande variabilità individuale nel livello di plasticità, che molto probabilmente dipende dall'estensione e dal tipo di danno subito (Das & Huxlin, 2010).

Grazie alla plasticità cerebrale e alla sua permanenza dopo il periodo critico, nei primi mesi che seguono il danno cerebrale si verificano alcuni miglioramenti spontanei, dovuti alla risoluzione dell'infiammazione e dell'edema intorno alla lesione e/o alla riattivazione del tessuto perilesionale parzialmente danneggiato (Poggel e al, 2001; Sabel 1997). Studi su animali supportano anche l'idea che alcuni dei recuperi spontanei osservati dopo un danno permanente a V1 potrebbero essere dovuti a cambiamenti nelle proprietà dei circuiti neurali perilesionali (Eysel, 1997). Tali miglioramenti spontanei, però, diminuiscono con il passare del tempo, sia in termini di probabilità che di entità: purtroppo, dopo i tre mesi, si osserva soltanto un piccolo miglioramento e quasi nessuno dopo i sei (Zhang et al, 2006b). A partire da questo periodo, infatti, i pazienti sono considerati cronici e presentano gravi deficit visivi residui (Zhang et al., 2006b) che diminuiscono sostanzialmente la capacità di vivere in

autonomia e, quindi, la qualità della vita (Dombovy et al., 1986; Jones e Shinton 2006; Jongbloed 1986).

Oltre a mostrare un miglioramento visivo spontaneo, i pazienti con deficit del campo visivo imparano a mettere in atto adattamenti comportamentali strategici (Das, 2010), per esempio preferiscono esplorare lo spazio dell'emiancampa vedente prima di scansionare il lato corrispondente al loro campo cieco (Chedru et al., 1973), però effettuano un maggior numero di saccadi esplorative nella direzione del lato emianopsico al fine di catturare informazioni visive che altrimenti cadrebbero in porzioni del campo visivo cieco (Kerkhoff, 1999). Purtroppo, le conseguenze di queste forme di compensazione per la visione sembrano essere relativamente limitate, sia in termini di grandezza, decorso temporale e impatto sulle funzioni visive nella vita di tutti i giorni (Das & Huxlin, 2010).

1.4 Riabilitazione dell'emianopsia

La riabilitazione dell'emianopsia è un campo in continua evoluzione, che si impegna affinché i soggetti affetti possano tornare ad avere una migliore qualità visiva e di vita, tenendo conto anche dei vari disturbi neurologici e neuroftalmologici annessi (Casco et al., 2017). Nella *Cochrane Review on Interventions for Visual Field Defects in Patients with Stroke* del 2011 (Pollock et al., 2011b) sono stati esaminati gli interventi ad oggi disponibili per la riabilitazione dell'emianopsia: (i) terapie di restituzione, che mirano a ridurre l'estensione del deficit del campo visivo; (ii) terapie di compensazione, tra cui le strategie di motilità oculare (saccadi esplorative), compiti di ricerca visiva, lettura, stimolazione audio-visiva del campo visivo, che mirano a incrementare lo scanning nel campo cieco; (iii) terapie sostitutive, che utilizzano prismi o altri dispositivi ottici per presentare/sovrapporre stimoli, che normalmente cadrebbero nel campo cieco, su porzioni intatte del campo visivo (Szlyk et al., 2008). Sebbene alcuni degli studi condotti abbiano dimostrato benefici per la lettura e la qualità della vita di questi pazienti (Spitzyna et al., 2007; Weinberg et al., 1977), la *Cochrane Review* ha concluso che nessuno degli interventi utilizzati attualmente nella clinica per migliorare la visione in soggetti con danni alla corteccia visiva è efficace (Pollock et al., 2011b; Pollock et al., 2012). Anche laddove si verificano dei miglioramenti nel campo visivo in seguito all'allenamento, le tecniche perimetriche disponibili non sono in grado di rivelare la natura e la qualità delle abilità visive recuperate (Melnick et al., 2015).

Inoltre, non sono ancora chiari i meccanismi responsabili del recupero visivo dopo l'allenamento. Ci sono diverse ipotesi: (i) l'allenamento stimola isole di corteccia preesistenti e intatte all'interno di V1; (ii) l'allenamento induce plasticità nella V1 perilesionale, risparmiata (Barbot et al., 2021); (iii) l'allenamento riattiva la V1 danneggiata; (iv) l'allenamento rafforza le vie extra-genicolo-striate, consentendo efficacemente la trasmissione delle informazioni direttamente alle aree visive extrastriate; (v) l'allenamento recluta o inibisce le aree visive nell'emisfero intatto (Das & Huxlin, 2010).

La difficoltà nel definire i meccanismi che mediano il miglioramento in pazienti con emianopsia in seguito ad allenamento risiede nell'eterogeneità di questa condizione, che origina da danni di diversa natura ed entità (Das & Huxlin, 2010). Cavanaugh e Huxlin (2017) hanno trovato una correlazione tra entità del miglioramento e numero di sessioni eseguite, età del paziente, periodo trascorso dalla lesione e dimensione del deficit. Purtroppo, l'efficacia del training è limitata esclusivamente agli stimoli allenati, nella posizione allenata e solo ad alcune funzioni, tra cui discriminazione del movimento sinistra-destra (Huxlin et al., 2009; Vaina et al., 2014), discriminazione di stimoli ad alto contrasto e discriminazione grossolana dell'orientamento (Huxlin et al., 2009). Invece, altre facoltà visive come la percezione del colore (Bergsma & van der Wildt, 2008) e della forma (Bergsma & van der Wildt, 2008), sensibilità al contrasto (Das et al., 2014), discriminazione fine dell'orientamento (Chokron et al., 2008; Das et al., 2014) e grado di consapevolezza (Sahraie et al., 2010; Sahraie et al., 2013; Sahraie et al., 2006) non sembrano riprendersi mai completamente. Un altro svantaggio è che gli attuali programmi di allenamento disponibili sono lunghi, ripetitivi e noiosi.

I ricercatori stanno iniziando a esplorare modi per superare queste limitazioni, per esempio con degli allenamenti che utilizzano stimoli e compiti diversi in più punti del campo cieco (Das et al., 2014), oppure l'uso della stimolazione cerebrale e della farmacologia (Chollet et al., 2011) concomitante all'allenamento visivo.

1.4.1 *Vision Restoration Therapy*

Le terapie di ripristino visivo sono molto controverse e la maggior parte ancora in fase di sperimentazione (Das & Huxlin, 2010). Per molti anni sono state testate solo su pazienti

cronici, per escludere la possibilità che la presenza di un eventuale miglioramento fosse dovuta a un recupero spontaneo. Solo recentemente sono state sperimentate anche su pazienti in fase subacuta.

L'unico approccio restitutivo preso in considerazione dalla *Cochrane Review* del 2011 è la *Vision Restoration Therapy* (VRT) (Kasten et al., 2000; Kasten & Sabel, 1995; Kasten et al., 1998; Sabel & Kasten, 2000)., commercializzata da NovaVision Inc. La VRT prevede che i partecipanti, posti di fronte allo schermo di un computer a una distanza costante, premiano un tasto quando vedono comparire uno stimolo luminoso lampeggiante, mantenendo sempre la fissazione su una crocetta centrale. Gli stimoli target vengono presentati principalmente nella zona di transizione (identificata da un precedente test del campo visivo) tra il campo cieco e il campo vedente e i parametri spaziali dell'allenamento sono aggiornati frequentemente in base ai risultati ottenuti (Plow et al., 2012). I benefici, però, sono inconsistenti: se per alcuni (Kasten & Sabel, 1995) la VRT è in grado di aumentare la dimensione del campo cieco di 5° e di migliorare la qualità di vita (Gall et al., 2008), per altri (Reinhard et al., 2005; Schreiber et al., 2006) i miglioramenti riportati sono dovuti esclusivamente alla pratica e ai movimenti oculari saccadici compensatori sviluppati dai pazienti durante il training. Ad esempio, Reinhard e colleghi (Reinhard, 2005) hanno applicato il training VRT a 17 pazienti con emianopsia omonima. I risultati sono stati controversi: a fronte di un miglioramento nella velocità media di lettura (aumentata del 6%), non si è verificato alcun cambiamento nell'estensione del campo visivo vedente. Al contrario, i risultati ottenuti da Sahraie e colleghi (Sahraie et al., 2006) sono promettenti: oltre ai miglioramenti sui compiti addestrati, la maggior parte dei pazienti ha anche mostrato miglioramenti significativi nella perimetria automatizzata, sebbene la quantità di campo visivo recuperato variasse ampiamente tra gli individui. Per coloro che non hanno ottenuto benefici dall'allenamento, Sahraie e colleghi hanno suggerito che il danno che colpisce sia V1 che i suoi input sottocorticali immediati (come il nucleo genicolato laterale dorsale e/o il pulvinar) riduca la possibilità di recupero della visione, almeno con le tecniche di allenamento percettivo utilizzate finora (Sahraie et al., 2010; Sahraie et al., 2013).

Alcuni ricercatori hanno adottato un protocollo riabilitativo neurocomportamentale che abbina al training VRT la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) sulla corteccia occipitale (Plow et al., 2012; Aratro et al., 2011). La tDCS è un metodo non invasivo e indolore di stimolazione cerebrale elettrica in grado di aumentare le risposte neurali

eccitatorie o inibitorie a seconda della direzione della corrente applicata (Nitsche et al., 2003). L'obiettivo della tDCS applicata ai disturbi del campo visivo è quello di potenziare la risposta dei neuroni sopravvissuti all'insulto nell'area danneggiata, oppure reclutare quelli sani con simili proprietà da altre aree (Casco et al., 2018). In questo modo, è possibile ottenere un recupero visivo superiore rispetto al training neurocomportamentale anche molti anni dopo l'insorgenza dell'emianopsia (Plow et al., 2012b), come riportato da uno studio di Lu e colleghi (2018). Inoltre, questo protocollo ha influito sulla riorganizzazione del network corticale, in particolare quello attentivo, incrementando la connettività tra corteccia cingolata anteriore (ACC), insula sinistra e giunzione temporo-parietale destra. Anche Plow e colleghi hanno ottenuto un potenziamento degli esiti riabilitativi abbinando il compito VRT alla tDCS corticale occipitale bilaterale (Plow et al., 2012). Il gruppo (VRT + tDCS) ha mostrato, rispetto al gruppo VRT + *sham*, un'espansione del campo vedente, un miglioramento significativo nell'accuratezza del rilevamento dello stimolo all'interno dell'emicampo cieco e un miglioramento delle ADL (*Activities of Daily Living*).

Questi primi lavori suggeriscono che la stimolazione cerebrale elettrica potrebbe essere uno strumento promettente per migliorare il recupero visivo indotto dall'allenamento nei pazienti cronici e forse anche il recupero spontaneo nei pazienti acuti (Melnick et al., 2015).

1.4.2 *Neuro Restoration Therapy*

Nel 2018, i ricercatori del laboratorio NeuroVis.U.S dell'Università di Padova hanno fornito evidenza di un recupero significativo dell'emianopsia utilizzando un protocollo riabilitativo innovativo di apprendimento percettivo, definito *Neuro Restoration Therapy* (NRT). L'NRT è un metodo non invasivo di riabilitazione visiva che consiste nell'esecuzione di semplici compiti di rilevazione di immagini in cui la luminanza si riduce all'aumentare della sensibilità. In questo modo, permette di riattivare le aree danneggiate dall'insulto cerebrale o riorganizzare funzionalmente quelle residue, migliorando la risposta dei singoli neuroni (Casco et al., 2018). Il compito viene eseguito facilmente a casa con un computer portatile fornito dal centro e gli effetti sono monitorati settimanalmente per mantenere costante la difficoltà. Lo stimolo utilizzato è una Gabor (illustrato in figura 1.4), un reticolo sinusoidale visto all'interno di una finestra gaussiana la cui frequenza spaziale e temporale è selettiva

per i canali deputati all'elaborazione dell'informazione spaziale e temporale nella corteccia visiva.

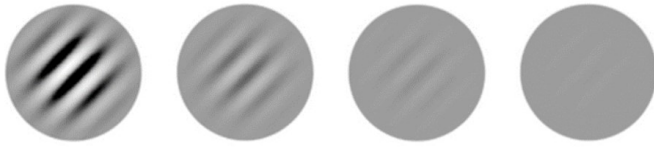


Fig. 1.4 (Casco et al., 2018)

Per ogni sessione, la soglia di contrasto è misurata in tre diverse condizioni: statica (0 Hz), dinamica (5°/sec) e in alternanza di fase (frequenza temporale 20 Hz). Le Gabor delle ultime due condizioni sono sempre verticali, mentre le Gabor statiche hanno quattro condizioni di orientamento: verticale, orizzontale, inclinato a 45° e 135°. Lo stimolo compare in una delle seguenti quattro posizioni (come rappresentato in figura 1.5): nella zona di transizione tra campo cieco e campo vedente (in due alternative possibili), totalmente nel campo cieco (eccentricità 15° o superiore), o totalmente nel campo vedente (posizione di controllo). I pazienti svolgono un compito 2AFC in cui devono rilevare la presenza dello stimolo Gabor tra due schermate di presentazione, precedute da un segnale acustico, indicando se lo stimolo è comparso dopo il primo o il secondo suono. Il training deve essere eseguito in una stanza buia, a una distanza di 57cm dallo schermo.

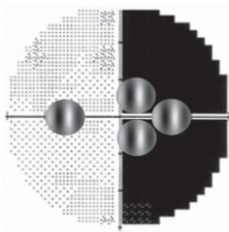


Fig. 1.5. La figura mostra un esempio di collocazione degli stimoli: due stimoli lungo i bordi emianoptici, uno nel campo cieco e uno nel campo vedente. (Casco et al., 2018)

In uno studio di Casco e colleghi (Casco et al., 2018), i partecipanti hanno eseguito quattro sessioni NRT settimanali, della durata di circa un'ora ciascuna, per un periodo dai 3 ai 12 mesi. Ogni sessione consisteva in cinque blocchi, in quattro dei quali la Gabor era statica e aveva uno dei quattro orientamenti (0, 45, 90, 135). Nel quinto blocco, invece, era in alternanza di fase o in movimento. Dopo l'NRT, tutti i pazienti hanno ottenuto una significativa riduzione della soglia di contrasto per gli stimoli Gabor situati sulla zona di transizione, indicando un aumento di sensibilità al contrasto lungo il confine tra cecità parziale e assoluta. Inoltre, NRT ha portato a uno spostamento significativo (\approx 5-6 gradi) verso il campo cieco del confine tra campo visivo residuo e campo cieco e ha aumentato i livelli di consapevolezza, accuratezza della risposta e acuità visiva. Tali miglioramenti sono stati confermati dai riporti soggettivi dei pazienti, che hanno percepito i benefici del training anche nella vita quotidiana (Casco et al., 2018).

In seguito alla constatazione che l'efficacia di un training visivo aumenta se abbinato alla stimolazione cerebrale elettrica (Sabel et al., 2011; Battaglini et al., 2020), i ricercatori del laboratorio NeuroVis.U.S. hanno introdotto un protocollo sperimentale che combina la stimolazione elettrica transcranica (tES) con l'NRT in pazienti con emianopsia omonima. Tale tecnica non invasiva è in grado di aumentare la plasticità sinaptica nelle zone di corteccia stimolata, portando a lungo termine a una modificazione della rete neurale allenata (Coslett & Hamilton, 2011). Il protocollo ha una durata di otto settimane e ogni giornata di allenamento si compone di due sessioni da tre blocchi l'una, corrispondenti alle tre diverse condizioni della Gabor (statica, dinamica e in alternanza di fase). Essendo un protocollo adottato solo di recente e ancora in fase sperimentale, i ricercatori non hanno tuttora formulato una valutazione esaustiva sull'efficacia o meno dell'NRT abbinato alla tES.

Gran parte della controversia che riguardava alcuni precedenti tentativi di riabilitare la visione dopo il danno a V1 ruotava attorno alla mancanza di un adeguato controllo dei movimenti oculari (Bach-y-Rita, 1983; Balliet et al., 1985; Reinhard et al., 2005). Nell'NRT, i movimenti oculari non sono stati monitorati né durante l'allenamento a casa né in laboratorio, ma il soggetto è stato istruito a mantenere la fissazione su una croce centrale per tutta la durata dell'esercizio. Un errore di fissazione durante la presentazione dello stimolo non determinava né l'interruzione del training né l'invio di feedback al paziente, permettendogli così di proseguire l'allenamento senza possibilità di autocorreggersi. Tuttavia, provocava un innalzamento delle soglie nella posizione di controllo (situata

totalmente nel campo vedente), consentendo ai ricercatori di distinguere le soglie realmente rappresentative delle capacità visive dei pazienti da quelle che necessitavano di essere considerate con maggior cautela.

1.4.3 Training di apprendimento percettivo con insiemi di punti casuali (*random dots*)

Studi elettrofisiologici sulle scimmie (Crist et al., 2001; Schoups et al., 2001) e studi con risonanza magnetica funzionale sull'uomo (Schwartz et al., 2002; Furmanski et al., 2004; Walker et al., 2005) hanno dimostrato l'intervento della plasticità funzionale in V1 a seguito dell'apprendimento visivo. Questo risultato ha dimostrato che un danno a V1 non esclude a priori la possibilità che tale apprendimento si verifichi (Sahraie et al., 2006; Raninen et al., 2007) e ha aperto la strada a nuove tecniche per la riabilitazione visiva in pazienti con cecità corticale.

I training di apprendimento percettivo rientrano tra gli approcci di restituzione visiva e includono due tipi di compiti: (i) i training di detezione, in cui si chiede al paziente di rilevare un target, che può essere un reticolo che sfarfalla all'interno del campo cieco o un puntino bianco luminoso che appare sullo schermo in diverse posizioni, sul confine tra zona cieca e zona vedente, e (ii) i training di discriminazione, in cui il soggetto è chiamato a discriminare o identificare una caratteristica di un target visivo presentato nel campo cieco, come l'orientazione di una *gabor* (orizzontale o verticale), o la direzione del movimento globale di un gruppo di punti (destra o sinistra).

Partendo dal presupposto che alcune vie visive che sopravvivono al danno a V1 sono coinvolte nella percezione del movimento visivo complesso, Huxlin e colleghi (2009) hanno messo a punto un training di apprendimento percettivo per addestrare cinque pazienti con emianopsia omonima alla discriminazione del movimento visivo complesso di stimoli presentati nel campo visivo cieco, al fine di testare se la formazione specifica possa apportare un miglioramento non solo alle capacità di discriminazione del movimento visivo semplice ma anche complesso. I criteri di inclusione dei soggetti erano: presenza di un danno a V1 che non coinvolge NGL dorsale, assenza di neglect, assenza di patologie oculari, buona fissazione e buona padronanza dell'uso del pc.

In un primo compito, ai soggetti è stato chiesto di discriminare la direzione sinistra-destra del movimento di stimoli costituiti da punti casuali, premendo la freccia destra o sinistra sulla tastiera del computer posto di fronte a loro. I punti avevano un diametro di $0,06^\circ$ e si muovevano ad una velocità di 10 o $20^\circ/s$ per una durata di 250 ms. La luminosità del punto era di 33 cd/m^2 e la luminanza dello sfondo era di 45 cd/m^2 , in modo da ridurre al minimo la sensibilità ai cambiamenti di luminosità provocati dalla comparsa dello stimolo. I soggetti hanno eseguito 50-100 prove in diverse posizioni del campo visivo e la direzione del movimento dei punti variava in ordine randomizzato. I soggetti sono stati istruiti a mantenere la fissazione durante l'intera prova e la correttezza delle risposte veniva segnalata da diversi suoni generati dal computer, in modo che i soggetti sapessero immediatamente l'andamento della loro performance. Quando il soggetto forniva tre risposte corrette consecutive, venivano modificati alcuni parametri dello stimolo (contrasto ridotto, diminuzione della percentuale di punti o aumento della gamma di direzione dei punti) in modo da aumentare la difficoltà del compito e quindi renderlo più allenante. Al contrario, una sola risposta errata ne diminuiva la difficoltà. Il training terminava quando il soggetto eseguiva il compito con una precisione di almeno il 75-80% e raggiungeva soglie di intervallo di direzione pari a quelle dei soggetti sani.

Dopo 9-18 mesi di training a casa, i pazienti sono stati richiamati in laboratorio per un controllo delle performance visive. Dai risultati è emerso che l'allenamento ripetitivo migliora la percezione della direzione del movimento nel campo cieco e che, sebbene siano limitati alle posizioni del campo visivo addestrate, gli effetti dell'allenamento si generalizzano a modalità e compiti non specificamente allenati, ovvero il rilevamento delle variazioni di luminanza e la sensibilità al contrasto (vedere figura 1.6) (Huxlin et al., 2009). Come dimostrato dalla perimetria automatizzata di Humphrey, il training ha anche ridotto le dimensioni del campo cieco dei pazienti (Huxlin et al., 2009): la maggior parte del miglioramento si è verificata entro $5,2 \pm 0,7$ gradi dal bordo del campo cieco e dove la sensibilità pre-training era compresa tra 3 e 18 dB. Per la sensibilità al contrasto, le frequenze spaziali e temporali alle quali sono stati raggiunti i maggiori miglioramenti si aggiravano intorno a $0,5-1$ cicli/ $^\circ$ e 10 Hz, valori che rientrano nel range dei canali spaziotemporali ritenuti mediare alcune funzioni visive residue inconsapevoli (Barbur et al., 1994; Sahraie et al., 2003, 2006).

L'espansione dell'area vedente e l'entità del miglioramento non erano correlate all'età del paziente, al tempo intercorso tra la lesione e l'inizio del training e alla dimensione del danno. Tuttavia, ci sono state correlazioni quasi significative tra il miglioramento ottenuto e il numero di sessioni di allenamento eseguite, nonché tra l'espansione del campo vedente e il numero di posizioni addestrate. In contrasto con la stretta specificità retinotopica dei miglioramenti indotti dall'allenamento nel campo cieco, i miglioramenti nelle soglie di movimento globali, sebbene piccoli, si sono trasferiti efficacemente alle posizioni adiacenti nell'emicampo visivo intatto. Anche se il training stimola preferenzialmente le reti neurali della via visiva dorsale, specializzate per il controllo visuomotorio piuttosto che per la percezione cosciente (Goodale, 1998), tutti i soggetti coinvolti nello studio hanno riferito anche un aumento della consapevolezza dello stimolo presentato nel campo cieco direttamente proporzionale al miglioramento delle soglie di discriminazione della direzione.

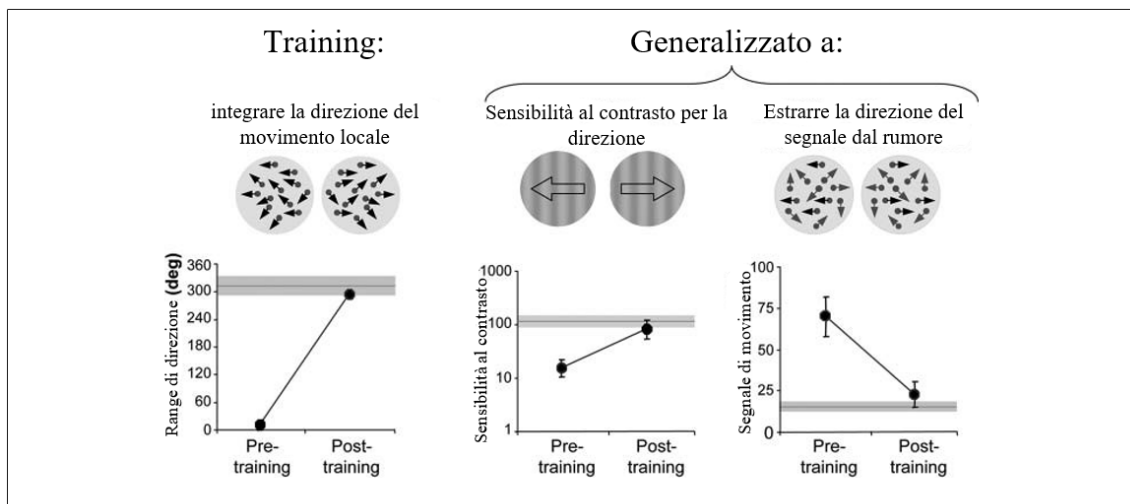


Fig. 1.6. Il primo grafico a sinistra illustra l'effetto del training sulla percezione della direzione del movimento nelle posizioni del campo cieco addestrate. I due grafici a destra illustrano il trasferimento dell'allenamento a due compiti non allenati nelle stesse posizioni del campo cieco addestrate: la sensibilità al contrasto e l'estrazione di segnali di movimento dal rumore. La retta orizzontale grigia indica le prestazioni medie nel campo visivo intatto per tutti e tre i compiti, mentre l'alone circostante in grigio chiaro mostra l'errore standard della media. (Tratto da Das & Huxlin, 2010)

La scoperta interessante e propria di questo studio è che un training continuativo basato sull'apprendimento percettivo di stimoli visivi è in grado di migliorare l'elaborazione del

movimento visivo sia semplice che complesso nel campo cieco. Inoltre, i dati suggeriscono che la formazione continua può generare un miglioramento continuo (Melnick et al., 2016). Pertanto, i pazienti dovrebbero allenarsi finché si osserva tale miglioramento.

Come nell’NRT, anche nel presente studio il controllo dei movimenti oculari ha rappresentato un ostacolo importante. I movimenti oculari non sono stati monitorati durante l’allenamento a casa, ma il soggetto è stato istruito a mantenere la fissazione su un target per 1000 ms e solo quando la fissazione era perfetta, iniziava il compito vero e proprio. Un errore di fissazione durante la presentazione dello stimolo provocava un suono forte e l’interruzione del training. Un monitoraggio più preciso dei movimenti oculari è stato eseguito tramite *eye tracker* solo durante i test psicofisici in laboratorio, che sono stati condotti prima, durante e dopo l’allenamento. L’accuratezza dello sguardo variava da 0,5 a 1 grado, con una deviazione inferiore a 0,3 gradi. La prova veniva interrotta tutte le volte che il pupillometro rilevava una deviazione di 1° dal punto di fissazione durante la presentazione dello stimolo. Inoltre, misurazioni con un sistema di *eye tracking* durante i test post-training hanno confermato che il miglioramento nelle soglie di discriminazione della direzione non era attribuibile all’aumento delle microsaccadi o ad altri cambiamenti nei movimenti oculari verso gli stimoli visivi nel campo cieco.

CAPITOLO 2 – IL *BLINDSIGHT*

2.1 Definizione

Si possono distinguere quattro livelli di elaborazione visiva (Casco e Contemori, 2017). Uno è consapevole e richiede l'integrazione dell'attività di vaste aree cerebrali, a partire dalle percettive fino a quelle attentive e associative posteriori (aree occipitotemporo-parietali). Ci sono poi altri tre livelli più precoci che precedono la consapevolezza e sono: (i) le risposte neuroendocrine, responsabili per esempio della soppressione della melatonina in seguito all'esposizione a una luce intensa, (ii) la risposta riflessa, grazie alla quale la pupilla risponde ai cambiamenti di illuminazione e alle informazioni spaziali e spettrali, (iii) e il *blindsight*.

Il termine "*blindsight*", letteralmente "visione cieca", è un ossimoro coniato negli anni Settanta del secolo scorso (Sanders et al, 1974; Weiskrantz et al, 1974), in seguito a una serie di studi che hanno descritto la presenza di comportamento guidato dalla visione nel campo cieco di pazienti emianoptici. La parola si riferisce alla capacità di rilevare, localizzare e discriminare gli stimoli visivi presentati nel campo cieco pur essendone totalmente inconsapevoli (Weiskrantz, 2009; Trevethan & Sahraie 2009). Risulta infatti che il danno a V1 non abolisca tutte le funzioni visive nel campo danneggiato, ma consenta ad alcuni pazienti di eseguire compiti visivi anche molto complessi come quello di analizzare uno stimolo al fine di eseguire un compito di discriminazione fra categorie (Perez & Chokron, 2014; Trevethan et al, 2007; Van den Stocket et al, 2013, 2014), o di spostarsi per evitare un ostacolo (de Gelder et al, 2008) senza riuscire a segnalarne la presenza. Solitamente, i pazienti vedono inconsapevolmente stimoli ad alto contrasto che si muovono o sfarfallano (Riddoch, 1917), rilevano e localizzano mediante movimenti oculari o manuali stimoli statici o in movimento (Poppel et al., 1973; Perenin e Jeannerod, 1975; Stoerig et al., 1985; Blythe et al., 1987), ma fanno fatica a percepire la forma e il colore (Riddoch, 1917; Holmes, 1918; Pasik et al., 1969), con alcune eccezioni (ad esempio, Blythe et al., 1987; Cowey & Stoerig, 1995; Pasik & Pasik, 1982; Weiskrantz et al, 1991; Zeki & Ffytche, 1998). È stato dimostrato un *blindsight* anche per gli stimoli emozionali, tra cui le espressioni del viso e del corpo (ad esempio, Tamietto et al., 2011), così come per indici a valenza sociale come la direzione dello sguardo (Burra et al., 2013). Fayel e colleghi (2014) hanno riportato che i pazienti con

blindsight hanno una preservata capacità di dirigere inconsapevolmente una saccade verso uno stimolo collocato nella parte controslesionale del campo visivo, nonostante ci siano differenze rispetto alle saccadi attuate dai soggetti sani nello stesso emicampo (latenza più lunga e ampiezza più corta). Ancora, pazienti con danni a V1 spostano i loro occhi verso stimoli visivi presentati all'interno del campo cieco (Poppel et al, 1973) e ne discriminano l'orientamento e la lunghezza d'onda (Stoerig, 2006). Anche il riflesso alla luce intensa persiste (Bender e Krieger 1951; Hackley e Johnson 1996), così come il nistagmo optocinetico (OKN) in risposta a oggetti che presentano un movimento rapido e regolare (van Hof-van Duin & Mohn 1983; Pizzamiglio et al. 1984; Heide et al. 1990). Il *blindsight* è stato descritto anche nei bambini. Ad esempio, Tinelli e colleghi (2013) hanno recentemente misurato la sensibilità a diversi compiti visivi in un gruppo di quattro bambini con danni alle radiazioni ottiche: utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI), gli autori hanno trovato un'elaborazione inconscia residua della posizione, dell'orientamento e del movimento degli stimoli visivi visualizzati nello scotoma nei bambini con lesioni congenite, ma non in quelli con lesioni acquisite.

In base ad alcune variabili come la posizione retinica, il livello di adattamento, il colore, l'onset, il tipo e la velocità dello stimolo, i pazienti hanno un range di performance che va dal livello del caso (Hess & Pointer, 1989; Stoerig, 1987), a moderato ma statisticamente significativo (Stoerig & Cowey, 1989), fino al 100% di risposte corrette (Perenin, 1991). Le differenze individuali sono state attribuite anche all'estensione, alla posizione e all'età di esordio della lesione; infatti, quando il danno si è verificato alla nascita o in tenera età, le prestazioni visive sono migliori e l'attivazione corticale agli stimoli visivi è maggiore rispetto a quando il danno si è verificato in età adulta (de Gelder et al., 2008). L'estensione e la natura della lesione cerebrale (cioè la sua posizione, la quantità di danno della sostanza grigia rispetto a quella bianca e la presenza di corteccia V1 risparmiata) sono i determinanti più critici della propensione di un individuo a recuperare la visione attraverso un dato meccanismo o percorso (de Gelder et al., 2008).

Il *blindsight* rappresenta ad oggi un argomento ancora misterioso e dibattuto (Overgaard & Mogensen, 2015). Gran parte della controversia deriva dall'uso di termini che non sono stati definiti in modo chiaro (Cowey, 2009). Ad esempio, ai soggetti viene chiesto troppo raramente di descrivere esattamente cosa intendono quando dicono di essere "consapevoli" (Overgaard & Mogensen, 2015). Infatti, le sensazioni che i pazienti riportano alla

presentazione di uno stimolo nel loro campo cieco sono state definite con un'ampia varietà di termini (Weiskrantz, 1986), come "ombre scure" (Barbur et al., 1980), "aloni bianchi" (Perenin & Jeannerod, 1978), o "una sensazione di qualcosa che è lì" (Overgaard & Mogensen, 2015). Il fatto che questi pazienti a volte riportino esperienze visive di qualsiasi tipo ha portato alla creazione di due gruppi di pensiero tra i ricercatori: molti tendono a pensare al *blindsight* come un fenomeno qualitativamente diverso dalla visione normale (Weiskrantz, 2008), mentre altri credono che la visione cieca sia una sorta di visione degradata o distorta piuttosto che "veramente cieca" (Blythe et al., 1987). L'esistenza del *blindsight* è stata contestata anche da Champion e colleghi (1983) per vari motivi. In primo luogo, essi affermano che il *blindsight* potrebbe dipendere da isole di corteccia striata risparmiate. In secondo luogo, la luce emanata dallo stimolo potrebbe colpire parti preservate della retina e quindi essere rilevata; terzo, il *blindsight* potrebbe riflettere semplicemente il fatto che un soggetto usi criteri diversi per rispondere a stimoli nel campo cieco rispetto a quelli nel campo vedente; in ultimo, l'aspetto inconscio del *blindsight* è "banale", poiché anche le persone normovedenti non sempre sono consapevoli di ciò che vedono. Con alcuni pazienti, tuttavia, almeno le prime tre contestazioni risultano smentite (Cowey & Stoerig, 1991). Infatti, la visione cieca può essere dimostrata anche in pazienti emisferectomizzati, cioè pazienti in cui la corteccia striata o anche un intero emisfero cerebrale sono stati rimossi chirurgicamente (Ptito et al., 1991). Inoltre, quando uno stimolo che viene rilevato tramite il *blindsight* viene presentato sul punto cieco naturale, diventa non rilevabile nonostante il fatto che il disco ottico normalmente rifletta e disperda più luce rispetto al resto della retina. Infine, uno stimolo presentato nel campo cieco e a cui il paziente non è chiamato a rispondere, può influenzare comunque la risposta, ad esempio la sua velocità.

2.1.1 Classificazione del *blindsight*

Nonostante la sua definizione originale di *blindsight* come «capacità visiva nel campo cieco in assenza di consapevolezza riconosciuta», Weiskrantz (1995) ha successivamente rilevato delle condizioni in cui i pazienti erano in grado di segnalare un qualche tipo di consapevolezza nei loro campi ciechi e quindi ha tracciato una distinzione tra *blindsight* di tipo 1 e *blindsight* di tipo 2.

Il primo è stato definito come una capacità visiva nel campo cieco in assenza di consapevolezza riconosciuta da parte del paziente ed è stato associato a una via retinico-tettale (Weiskrantz, 1989; Sahraie et al., 1997) che mantiene intatte le risposte neuroendocrine (Czeisler et al., 1995), le risposte riflesse e l'elaborazione implicita di uno stimolo presentato nel campo cieco (Torjussen, 1978; Marzi et al., 1986). Il *blindsight* di tipo 2, invece, coinvolge sensazioni associate alla capacità visiva senza che queste sensazioni siano visive (Weiskrantz, 2004). Per esempio, i pazienti sono in grado di rilevare un bersaglio e localizzarlo mediante movimenti oculari saccadici (Pöppel et al., 1973; Weiskrantz et al., 1974; Weiskrantz 1989) e/o puntamento manuale (Weiskrantz et al., 1974), rilevare la direzione del movimento, l'orientamento dello stimolo (Weiskrantz, 1986) e la velocità (Barbur et al., 1980; Blythe et al., 1986; Blythe et al., 1987; Weiskrantz et al., 1995) e/o elaborare implicitamente le parole presentate nel campo cieco (Marcel, 1998). È importante notare che i due tipi di *blindsight* non descrivono due sindromi diverse, al contrario possono essere copresenti nello stesso paziente (Overgaard & Mogensen, 2015). Gli studi sui pazienti DB (Weiskrantz et al., 1974) e GY (de Gelder et al., 1999), ad esempio, sono le principali fonti di evidenza sia per il *blindsight* di tipo 1 che di tipo 2 e le stesse lesioni neurali sembrano dare origine a entrambi i fenomeni (Weiskrantz et al., 1974). Sahraie e colleghi (1997) hanno approfittato di questa distinzione per confrontare l'attività cerebrale associata ai due tipi di *blindsight* e hanno trovato maggiore attività neurale nell'area corticale prefrontale 46, correlata alla consapevolezza, nel *blindsight* di tipo 2. Tuttavia, non si può escludere che l'attivazione cerebrale trovata non sia semplicemente dovuta ai bias di risposta o a differenze di sensibilità (Azzopardi & Cowey, 2002) piuttosto che a una reale diversità neuroanatomica. La ricerca suggerisce anche che la maggior parte dei casi esistenti di *blindsight* sono di tipo 2; al contrario, ci sono poche prove di individui con lesioni della corteccia striata che svolgono compiti visivi di livello superiore in totale assenza di consapevolezza visiva (cioè *blindsight* di tipo 1) (Overgaard et al., 2008).

Danckert e Rossetti (2005), dopo aver constatato che le capacità visive residue variano tra gli individui, hanno proposto una nuova tassonomia del *blindsight* composta da tre sottocategorie: i) "*action blindsight*" indica la capacità dei pazienti di eseguire un'azione, per esempio una saccade o un puntamento, verso gli stimoli nel campo visivo cieco; ii) "*attention blindsight*" indica la capacità di rispondere sulla base di processi attentivi agli stimoli presentati nel campo cieco (Danckert & Rossetti, 2005). iii) Infine, l'"agnosopsia" indica la capacità del paziente di rilevare le caratteristiche percettive dello stimolo presentato

nel campo cieco, per esempio la forma o la lunghezza d'onda (Zeki & Ffytche, 1998). Tamietto e De Gelder (2010) hanno introdotto recentemente una nuova categoria, l'*affective blindsight*.

2.1.1.1 L'*affective blindsight*

L'*affective blindsight* denota la straordinaria capacità di alcuni pazienti con danni alla corteccia striata di rispondere correttamente, o al di sopra del caso, a stimoli visivi emotivamente salienti presentati nel loro campo cieco (de Gelder et al., 1999). Come nel caso del fenomeno originale del *blindsight* (Pöppel et al., 1973; Weiskrantz et al., 1974), la componente "cieca" si riferisce alla dichiarazione dei pazienti di non vedere o percepire consapevolmente gli stimoli emotivi, mentre la componente "vista" riflette la loro capacità residua di rispondere, discriminare o mostrare risposte espressive e/o fisiologiche spontanee in linea con il contenuto emotivo degli stimoli visivi presentati (Celeghin et al., 2015). Questa capacità migliora quando gli stimoli sono dinamici anziché statici (Gerbella et al., 2019).

Le principali dimostrazioni dell'esistenza di una visione cieca affettiva provengono da due procedure parallele: studi su pazienti che mancano di visione cosciente a seguito di danni cerebrali alla corteccia visiva primaria (V1) e studi sulla visione inconscia indotta sperimentalmente in soggetti neurologicamente sani (Anders et al., 2004; Hamm et al., 2003; Liddell et al., 2005). Della prima categoria, fanno parte le misure psicofisiologiche e neurofisiologiche, che vengono utilizzate spesso dai ricercatori per analizzare le risposte inconscie dei pazienti allo stimolo emozionale presentato nel campo cieco (Weiskrantz, 1990). Queste misure includono principalmente il battito delle palpebre (Hamm et al., 2003), la conduttanza cutanea (Anders et al., 2004), la dilatazione della pupilla e l'elettromiografia facciale (Tamietto et al., 2009). Studi di neuroimmagine hanno dimostrato una maggiore attività del collicolo superiore, del pulvinar e dell'amigdala in risposta alle espressioni facciali emotive percepite inconsciamente (Morris et al., 1999; Liddell et al., 2005).

La prima dimostrazione che un paziente con distruzione di V1 fosse abile nel discriminare il contenuto emotivo degli stimoli visivi presentati nel campo cieco, senza percepirli consapevolmente, è stata fornita da de Gelder e colleghi (1999) con il paziente GY, il quale

ha discriminato con successo diverse espressioni facciali presentate nel suo campo cieco (de Gelder et al., 1999) e ha riportato un aumento dell'attività bilaterale (Morris et al., 2001) o unilaterale (de Gelder et al., 2005) del collicolo bilaterale superiore, pulvinar, amigdala e giro fusiforme dell'emisfero destro per i volti spaventati rispetto a quelli neutri (Van den Stock et al., 2011).

Cecere e colleghi (2014) hanno misurato tempi di reazione (RT) più veloci per due volti con espressioni facciali emotivamente congruenti di tristezza o paura, uno dei quali presentato nel campo cieco, piuttosto che per la presentazione unilaterale del volto nel campo visivo intatto (de Gelder, de Hann, et al., 2001; de Gelder, Pourtois, et al., 2001). Gli autori hanno chiamato questo fenomeno “*guadagno bilaterale implicito*”, perché lo stimolo invisibile influenza la risposta allo stimolo visto, velocizzando i tempi di reazione agli stimoli presentati bilateralmente rispetto a quelli presentati solo nel campo visivo intatto (Corbetta et al., 1990; de Gelder et al., 2001). Questi risultati sono stati replicati nel paziente TN (Pegna et al. 2005), con cecità corticale totale causata da danno bilaterale alle corteccie occipitali, il quale ha mostrato una maggiore attivazione dell'amigdala destra in risposta a volti spaventati. Solca e colleghi (2015), oltre ad aver confermato i risultati ottenuti da TN, hanno notato che il loro paziente (AM) era in grado di discriminare tra volti familiari e non e di classificare correttamente i volti famosi in base all'occupazione (ad esempio, attore vs atleta), ma non era in grado di discriminare tra animali e forme e non ha presentato altre abilità tipiche del *blindsight*. Per questo motivo, Solca e colleghi (2015) hanno coniato il termine “*facial blindsight*” per sottolineare la dissociazione tra le risposte ai volti e quelle a stimoli di altro tipo.

I lavori sui pazienti GY, TN e AM sostengono fortemente il ruolo dell'amigdala nell'elaborazione inconscia delle emozioni (Adolphs et al., 2005). Anche LeDoux & Ledoux (1998) hanno proposto che l'amigdala riceva input sottocorticali direttamente dal talamo per consentire elaborazioni più grezze ma più veloci degli stimoli emozionali, bypassando l'analisi corticale nelle vie visive ventrali, più lenta ma più precisa. Tuttavia, ci sono casi di *blindsight* affettivo in pazienti con lesioni bilaterali dell'amigdala, che suggeriscono che quest'area, da sola, potrebbe non essere sufficiente a produrre l'*affective blindsight* (Tsuchiya et al., 2009). Di conseguenza, è stato proposto che nei pazienti con danni a V1 ci siano più percorsi paralleli (riassunti in figura 2.1) per l'elaborazione delle informazioni visive residue, che coinvolgono soprattutto il collicolo superiore (Pessoa & Adolphs, 2010).

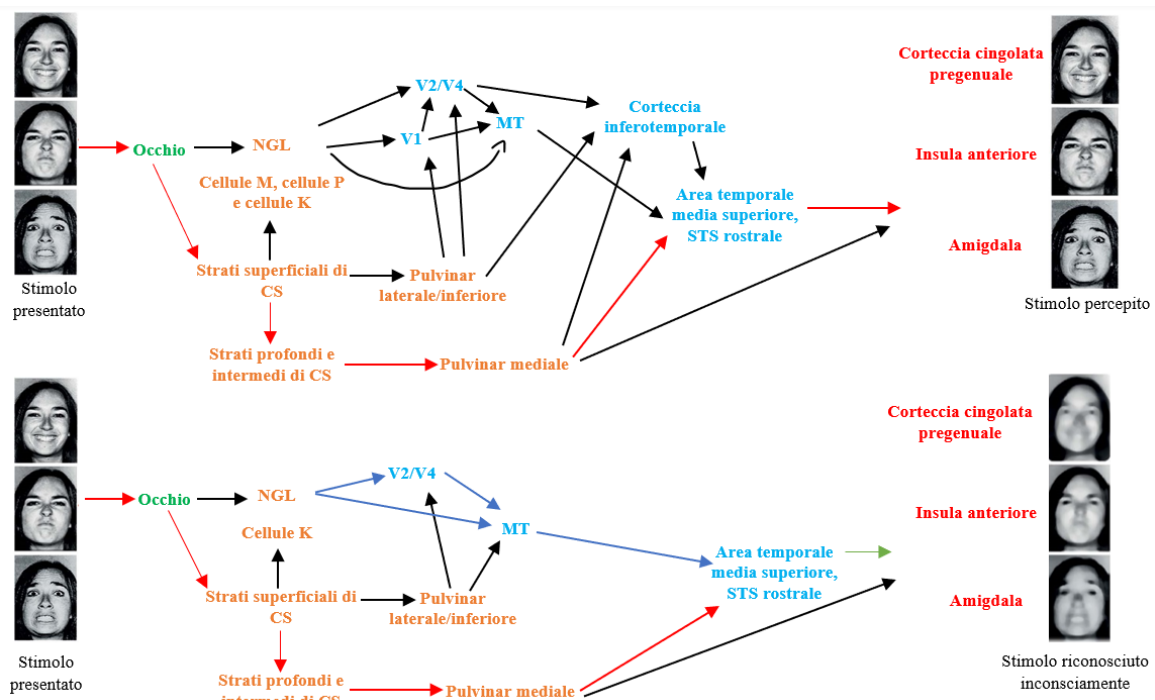


Fig. 2.1. L'immagine raffigura i percorsi neurali che portano al riconoscimento dell'espressione emotiva in soggetti sani (sopra) e in pazienti con danni a V1 (sotto). Il percorso principale per riconoscere le espressioni facciali emotive è indicato dalle frecce rosse; i percorsi secondari sono indicati dalle frecce nere. I centri corticali e sottocorticali sono indicati rispettivamente in azzurro e arancio. Nella parte inferiore, sono stati rimossi i percorsi e le regioni che si sono completamente disgregati a seguito della lesione a V1, mentre quelli danneggiati ma non distrutti sono rappresentati dalle linee blu e verdi. MT: area temporale media; STS: solco temporale superiore. (Riadattata da Gerbella et al., 2019).

Tradizionalmente, il collicolo superiore è stato considerato coinvolto nel controllo dei movimenti oculari e nell'attenzione verso stimoli visivi presentati all'improvviso (Gerbella et al., 2019). Tuttavia, ci sono anche prove che oltre ai neuroni di tipo 1, che rispondono a semplici stimoli visivi, gli strati superficiali di CS contengano anche un ulteriore insieme di neuroni, i neuroni di tipo II, caratterizzati da campi recettivi grandi e attivati selettivamente da stimoli salienti, come i volti (Rizzolatti et al., 1980; Nguyen et al., 2014). Questi neuroni potrebbero raggiungere la corteccia visiva bypassando V1: infatti, gli strati superficiali di CS proiettano alla suddivisione mediale del pulvinar (Benevento & Fallon, 1975; Harting et al., 1980), che a sua volta proietta al solco temporale superiore (Boussaoud et al., 1992; Romanski et al., 1997), noto per essere coinvolto nel riconoscimento degli aspetti dinamici dei volti (Furl et al., 2012; Bernstein & Yovel, 2015). Gli strati superficiali di CS non solo proiettano al pulvinar ma anche al nucleo genicolato laterale (Harting et al., 1991;

Stepniewska et al., 1999), che ha delle proiezioni dirette alle aree extrastriate V2, V4, V5/MT, solco temporale superiore e corteccia laterale intraparietale (Schmid et al., 2010). Poiché i canali parvo- e magnocellulari, che costituiscono la principale fonte di proiezione a V1, sono degenerati quasi completamente dopo il danno alla corteccia striata, Gerbella e colleghi (2019) hanno concluso che la via CS-NGL raggiunga le aree visive extrastriate lungo la via koniocellulare, costituita da neuroni situati prevalentemente all'interno degli strati interlaminari, risparmiati in seguito al danno a V1 (Harting et al., 1980; Stepniewska et al., 1999; Rodman et al., 2001; Sincich et al., 2004).

2.1.2 Le frequenze spaziali e temporali del *blindsight*

È interessante notare che, in contrasto con la visione normale (Campbell & Robson, 1968; Kelly, 1975; Roufs, 1972), il *blindsight* è in gran parte inconscio (Weiskrantz et al., 1995; Sahraie et al., 2010b), può essere suscitato solo da stimoli di grandi dimensioni (4° di diametro) (Sahraie et al., 2008), che si muovono o sfarfallano, che hanno frequenze spaziali tra 0,5 e 2 cicli/° (Barbur et al., 1994; Morland et al., 1999; Sahraie et al., 2003) e frequenze temporali tra 5 e 20 Hz (Weiskrantz et al., 1991; Sahraie et al., 2008). Ciò ha delle ricadute soprattutto sulla riabilitazione: infatti, anche il miglioramento post training nella sensibilità al contrasto avviene entro una gamma limitata di frequenze spaziali (da 0.5 a 1 c/°) e temporali (10 Hz). Lo studio di Barbur e colleghi (1994) è stato il primo a dimostrare l'esistenza di un canale di processamento con proprietà spazio-temporali limitate: nel compito di rilevazione, infatti, la performance del paziente GY cadeva fino a raggiungere il caso non appena ci si muoveva al di fuori di questa finestra di processamento. Anche la consapevolezza del paziente DB (Weiskrantz et al., 1974) relativa alla comparsa di uno stimolo Gabor era più elevata a basse frequenze spaziali e diminuiva all'aumentare della frequenza. Una successiva indagine su un gruppo più ampio di pazienti ha mostrato una notevole coerenza con i dati riportati in GY e in DB (Sahraie et al., 2003). In questo studio, è stato chiesto a dei pazienti di riportare verbalmente (se necessario indovinando) in quale dei due intervalli fosse comparsa la Gabor e di riferire se avessero avuto un qualche tipo di consapevolezza di un evento visivo. I risultati hanno mostrato una preferenza per le basse frequenze spaziali: infatti, le prestazioni calavano all'aumentare della frequenza spaziale. Questo è particolarmente evidente per il *blindsight* di tipo 1, che sembra essere mediato da

frequenze spaziali ancora più basse rispetto a quelle che mediano il *blindsight* di tipo 2. In generale, per entrambi i tipi non si rilevano prestazioni significativamente al di sopra del caso per stimoli con frequenze spaziali superiori a 4 cicli /° (3,5 cicli /° per il *blindsight* di tipo I). Anche Huxlin e colleghi (2009), in un compito di discriminazione della direzione di uno stimolo visivo, hanno dimostrato che i maggiori miglioramenti indotti dall'allenamento sono stati raggiunti intorno a frequenze spaziali di 0,5/1 CPD (ciclo per grado) e frequenze temporali di 10 Hz. Hanno quindi ipotizzato che i canali di frequenza spaziotemporale che definiscono il *blindsight* mediano e limitino il recupero visivo indotto dall'allenamento dopo il danno a V1.

2.1.2.1 Le frequenze spaziali dell'*affective blindsight*

Le frequenze spaziali hanno da sempre ricoperto un ruolo primario nella ricerca sui meccanismi che consentono la percezione e il riconoscimento dei volti. Ginsburg (1980) creò la dimensione “fw”, affinché la frequenza spaziale di un volto venisse espressa in termini di cicli per “face width” (cycles fw⁻¹), letteralmente “larghezza della faccia”. Diversi studi, applicando dei processi di filtraggio ai volti presentati a soggetti sani, hanno evidenziato come le frequenze spaziali basse possano essere sufficienti per il riconoscimento di un volto (Fiorentini, Maffei & Sandini, 1983). In particolare, Fiorentini e colleghi (1983) hanno mostrato che il riconoscimento delle facce è più accurato se l'informazione è contenuta in un range di frequenze spaziali che va da 5 c/fw a 15 c/fw. Inoltre, studi su soggetti neurologicamente sani hanno dimostrato che le diverse gamme di frequenza spaziale hanno ruoli diversi nell'elaborazione del viso (Sergent, 1985): le frequenze medie (2-5 c/fw) trasmettono informazioni configurazionali globali, sufficienti a fornire solo segnali emotivi grezzi (Sergent, 1985), mentre le alte frequenze (6-16 c/fw) trasmettono informazioni a grana fine importanti per il riconoscimento preciso dell'identità (Sergent, 1985) e per un'analisi più dettagliata dei tratti facciali, come l'età o le rughe correlate all'espressione del viso (Schyns & Oliva, 1999).

In uno studio con fMRI, Vuilleumier e colleghi (2003) hanno usato stimoli facciali con frequenze spaziali diverse per indagare se l'amigdala e la corteccia visiva ventrale abbiano input diversi nel cervello di soggetti sani. Sono partiti da un presupposto: le informazioni sulle frequenze spaziali alte (HSF) proiettano principalmente verso la via visiva corticale

ventrale attraverso canali parvocellulari (Livingstone & Hubel, 1988) con risoluzione fine ma risposte lente. Al contrario, la via parietale dorsale e le regioni sottocorticali connesse, come il collicolo superiore e il pulvinar, sono sintonizzati per le informazioni a bassa frequenza spaziale (LSF), ricevute tramite i canali magnocellulari (Berson, 1988). Quest'ultimo percorso consente un'elaborazione visiva rapida, ma grossolana, che viene proiettata principalmente all'amigdala, tranne per alcuni input magnocellulari che raggiungono anche la corteccia striata ed extrastriata (Livingstone & Hubel, 1988). Durante la scansione fMRI, i soggetti erano chiamati a giudicare il genere di un volto che mostrava un'espressione spaventata o neutra e che aveva subito uno dei seguenti filtraggi (come esemplificato in figura 2.2): solo HSF, solo LSF, o frequenza spaziale intatta (BSF).

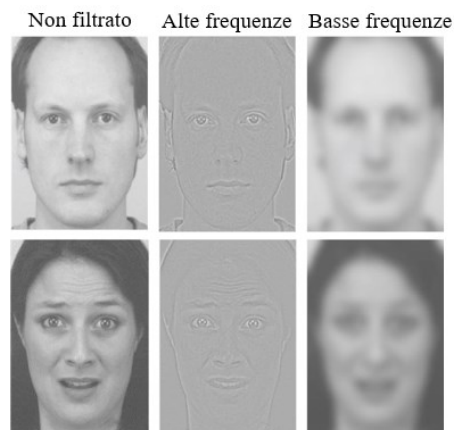


Fig. 2.2. Esempi di stimoli: nella colonna di sinistra ci sono i volti BSF, a destra i volti con solo LSF e nella colonna centrale i volti filtrati a HSF (tratto da Vuilleumier et al., 2003).

Dai risultati, emerge una dissociazione tra le risposte neurali dell'amigdala e quelle della corteccia visiva extrastriata alle diverse gamme di frequenze spaziali contenute nell'immagine: nella corteccia fusiforme bilaterale e inferiore temporo-occipitale, in particolare nell'emisfero sinistro, si osserva una maggiore risposta agli stimoli HSF rispetto agli stimoli LSF; al contrario, nella corteccia bilaterale parieto-occipitale e retrospleniale, nell'amigdala, nel talamo e nel collicolo superiore, la risposta è maggiore per gli stimoli LSF. Questo pattern è coerente con gli studi di Livingstone e Hubel (1988) e di Merigan e Maunsell (1993), secondo cui le informazioni contenute nella alte frequenze spaziali proiettano alle aree extrastriate ventrali, coinvolte nell'analisi fine della forma, mentre gli

input LSF proiettano maggiormente alla via visiva dorsale, che consente un'elaborazione meno dettagliata dei tratti del volto. La selettività della risposta del collicolo superiore e del talamo alle facce spaventate filtrate sulle LSF supporta l'idea che la via tetto-pulvinar possa fornire all'amigdala informazioni visive grossolane, ma rapide, relative alla paura, indipendentemente da un'analisi cosciente più lenta basata sulle HSF nelle vie corticali (Morris et al., 1999).

Se la via collicolo-pulvinar trasmette rapidamente informazioni grezze riguardanti gli stimoli, allora le componenti a medio-bassa frequenza spaziale del viso dovrebbero essere sufficienti per attivare l'amigdala (De Cesarei & Codispoti, 2013). Infatti, Burra e colleghi (2019) hanno osservato che le informazioni ottenute dalle frequenze spaziali $< 6^\circ$, contenute nei volti paurosi, erano sufficienti per suscitare la risposta dell'amigdala nel paziente TN.

2.2 Neuroanatomia del *blindsight*

Secondo Stoerig e Cowey (1995), l'attivazione dei neuroni nella corteccia visiva primaria è essenziale per la visione cosciente. Questa premessa spiegherebbe perché gli emianoptici non possono elaborare consapevolmente le informazioni visive. Tuttavia, ci sono delle attivazioni alternative che compensano la perdita dei neuroni in V1 (Perez & Chokron, 2014) e che, secondo vari autori (Cowey & Stoerig, 1991; Morland et al., 2004; Stoerig & Cowey, 1991), possono essere spiegate da almeno tre diverse ipotesi: (i) presenza di isole risparmiate nella corteccia visiva primaria (Fendrich et al., 2001); (ii) proiezioni dal genicolato laterale alle aree visive extrastriate, in particolare V2, V4 e hMT+ (Cowey, 2010); (iii) una via extra-genicolata che coinvolge soprattutto il collicolo superiore, che riceve input retinici diretti e proietta verso aree extrastriate attraverso il pulvinar (Stoerig & Cowey, 1997; Stoerig et al., 1998). Più recentemente, è stata proposta una quarta ipotesi che suggerisce il contributo dell'emisfero sano attraverso la via collicolo-pulvinar (Bittar et al., 1998; Wessinger et al., 1996; Ptito et al., 1991; Tomaiuolo et al., 1997).

La prima ipotesi è nata su suggerimento di alcuni ricercatori dopo aver constatato che non tutti i pazienti emianoptici manifestano *blindsight*. Così, hanno suggerito che le capacità visive residue presenti in alcuni pazienti potessero essere il risultato di piccole quantità

(“isole”) di tessuto risparmiato nella corteccia visiva primaria, che hanno mantenuto la loro funzione dopo la lesione (Fendrich et al., 2001). Alcuni studi di neuroimmagine funzionale, che hanno misurato il consumo cerebrale di ossigeno dei soggetti con cecità corticale mentre venivano esposti a stimoli presentati sia nella porzione di campo visivo cieco che in quella intatta (Kleiser et al, 2001; Morland et al, 2004; Radoeva et al, 2008), includono almeno un soggetto che dimostra attività entro (Morland et al., 2004; Radoeva et al., 2008) o appena fuori la zona danneggiata di V1 (Kleiser et al., 2001). Tuttavia, non tutti i pazienti con visione residua hanno mostrato un’attivazione delle isole conservate di V1 (Kleiser et al., 2001). Ciò ha portato i ricercatori a sviluppare ipotesi alternative, soprattutto dopo alcuni studi che hanno dimostrato l’esistenza del *blindsight* anche in pazienti con emisferectomia (Perenin & Jeannerod, 1978). Utilizzando la tecnica DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), Leh e colleghi (2006) hanno osservato la presenza di proiezioni ipsilaterali e controlaterali dal collicolo superiore alle aree visive primarie ed extrastriate in pazienti con *blindsight* di tipo I, ma non nei soggetti di controllo o nei pazienti emianoptici che non avevano mai manifestato tale fenomeno. È interessante notare che le connessioni dal collicolo superiore ipsilesionale in pazienti con *blindsight* di tipo 1 erano più marcate delle proiezioni osservate nei controlli sani. Di conseguenza, i ricercatori hanno proposto che il meccanismo alla base del *blindsight* sia che le informazioni visive raggiungono le aree visive extrastriate come V5, il talamo, il tronco cerebrale, l’ipotalamo e/o l’amigdala attraverso percorsi secondari che bypassano la corteccia visiva primaria (Perez & Chokron, 2014). Il seguente diagramma (fig. 2.3) mostra i vari percorsi che collegano l’occhio al cervello (Cowey, 2009).

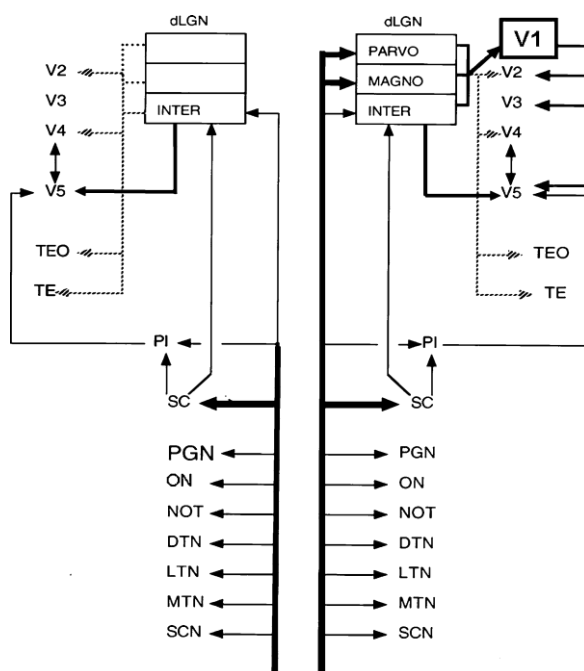


Fig. 2.3. *Legenda dal basso verso l'alto: SCN = nucleo soprachiasmatico; MTN, LTN e DTN = nuclei ottici accessori terminali rispettivamente mediali, laterali e dorsali; NON o NOT = nucleo del tratto ottico; SU o ON = nucleo olivare; PGN = nucleo pregenicolato; SC = collicolo superiore; PI = pulvinar inferiore; dLGN = nucleo genicolato laterale dorsale (Covey, 2009).*

Il lato destro mostra la disposizione normale, il lato sinistro l'effetto della rimozione della corteccia striata. Le linee e le frecce più spesse indicano le proiezioni più fitte, mentre le linee tratteggiate mostrano le proiezioni numericamente più deboli. Sul lato sinistro, privo di V1, l'input visivo al flusso ventrale è impoverito, ma il nucleo pregenicolato si è espanso. Le due vie più importanti coinvolgono il collicolo superiore e il nucleo genicolato laterale dorsale del talamo (NGLd). Quando V1, che è il bersaglio corticale di quasi tutti i neuroni di proiezione negli strati parvocellulare (P) e magnocellulare (M) del NGLd, viene distrutta, c'è una degenerazione retrograda rapida e quasi totale di questi neuroni di proiezione (Mihailovic et al., 1971). Tuttavia, si è osservato che la distruzione della corteccia striata non provoca la degenerazione degli strati interlaminari del NGLd, che appartengono alla proiezione koniocellulare (K), né di alcuni neuroni di proiezione negli strati parvo e magnocellulare (Covey & Stoerig, 1989). Ciò significa che una popolazione di cellule K, M e P nel NGLd proietta direttamente a diverse aree visive extra-striate in assenza di corteccia striata. In particolare, le cellule degli strati koniocellulari proiettano alle aree visive extrastriate V2, V3 (Hendry & Reid, 2000; Schmid et al, 2009), V4 (Covey & Stoerig, 1989), MT (area temporale media) e MST (area temporale superiore mediale) (Sincich et al., 2004).

Schmid e colleghi (2010), testando una scimmia con un danno a livello di V1, hanno confermato che NGL è coinvolto nel fenomeno del *blindsight*, dimostrando che la percezione di stimoli ad alto contrasto presentati nel campo visivo cieco è direttamente proporzionale all'attivazione delle aree visive extra-striate V2, V3, V4, V5, solco temporale superiore (FST) e corteccia laterale intraparietale. Inoltre, a seguito di una temporanea inattivazione di NGL nell'emisfero lesionato, la scimmia non era più in grado di rilevare gli stimoli visivi nel suo campo cieco, ad ulteriore dimostrazione del contributo delle proiezioni dirette da NGL alla corteccia extrastriata nel *blindsight*. Lo stesso risultato è stato replicato anche su pazienti umani con lesioni agli strati parvocellulari e magnocellulari di NGL (rispettivamente dorsale e ventrale), che non hanno manifestato alcuna sensibilità visiva e/o

capacità di discriminare gli stimoli presentati nel campo visivo cieco (Schiller et al., 1985, 1988).

Tuttavia, la sola presenza di NGL non è sufficiente ad attivare il *blindsight*, in quanto non tutti i pazienti con NGL intatto manifestano questo fenomeno. Infatti, oltre al nucleo genicolato laterale del talamo, anche il collicolo superiore sembra rivestire un ruolo importante, come dimostrato da uno studio di Rafal e colleghi (1990), i quali hanno misurato la latenza dei movimenti oculari saccadici verso stimoli presentati nel campo visivo vedente dei pazienti emianoptici. Essi hanno scoperto che le risposte erano più lente quando, insieme agli stimoli target, venivano presentati anche altri stimoli (detti “distrattori”) nel campo cieco. Tuttavia, questo effetto inibitorio si è verificato solo quando il distrattore è stato presentato nell'emiretina nasale cieca e non in quella temporale cieca. Quindi si è ipotizzato che il collicolo superiore avesse un ruolo fondamentale in questo effetto, perché riceve proiezioni più forti dall'emiretina nasale rispetto a quelle dell'emiretina temporale (Hubel et al., 1975). Similmente, Tamietto e colleghi (2010) hanno presentato uno stimolo rosso (che attiva i coni M/L, rilevati da CS) nel campo cieco dei pazienti con una lesione unilaterale di V1 e hanno osservato che, sebbene i pazienti non vedessero consapevolmente lo stimolo, questo influenzava le loro risposte comportamentali e pupillari agli stimoli visti consapevolmente nel campo intatto. Tuttavia, quando gli autori hanno presentato ai soggetti degli stimoli viola (che attivano i coni S, non rilevati da CS), non hanno osservato né un'integrazione visuomotoria implicita né l'attivazione di CS. Sulla base di questi risultati, essi hanno suggerito che il collicolo superiore avesse un ruolo essenziale nell'integrazione dell'elaborazione sensoriale e motoria nel *blindsight*.

Nel complesso, questi studi supportano l'esistenza di un percorso visivo secondario, che bypassa V1 e proietta alle cortecce extrastriate. Queste vie visive secondarie sembrano potenziarsi dopo il danno a V1, come dimostrato da Leh e colleghi (2006) e da Bridge e colleghi (2010), i quali hanno trovato una connessione ipsilesionale tra NGL e hMT+ (figura 2.4) nei pazienti con *blindsight* ma non in quelli senza *blindsight*, suggerendo che questa potrebbe essere la via alla base di qualsiasi informazione visiva residua. Infatti, l'interruzione della proiezione dal nucleo genicolato laterale all'area MT nelle scimmie abolisce il *blindsight* (Horton et al., 2017). Bridge e colleghi (2008) hanno trovato, nel noto paziente GY, una via che collega NGL a MT + / V5 controlaterale attraverso lo splenio e una connessione transcallosale tra le aree MT + / V5 in ciascun emisfero.

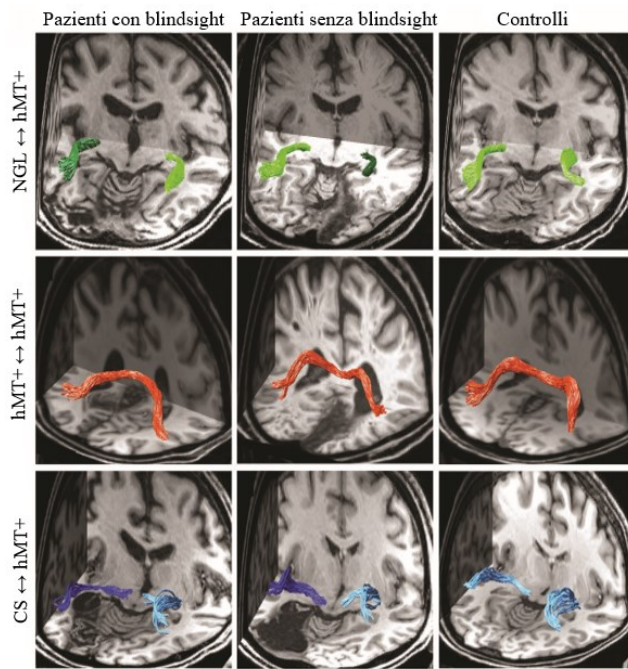


Fig. 2.4. Trattografia che illustra tre percorsi visivi in pazienti con blindsight, senza blindsight e controlli sani. Nei pazienti positivi al blindsight, la via che connette NGL con l'area hMT+ è rafforzata (da Ajina et al., 2015).

Tutti questi risultati si conciliano nell'ipotesi della sommatoria (Pasik & Pasik, 1982), secondo la quale il *blindsight* dipende dalla somma dell'attivazione neuronale residua in tutti i percorsi che raggiungono la corteccia extrastriata, quindi da quale combinazione di percorsi è ancora attiva e in che misura (Wüst et al., 2002). L'ipotesi della sommatoria ha permesso di integrare diversi risultati, ad esempio gli studi che enfatizzano la rilevanza del collicolo superiore per la visione residua (Mohler & Wurtz, 1977), così come le dimostrazioni della visione residua in assenza del collicolo superiore (Pasik & Pasik, 1982). Allo stesso modo, l'ipotesi accoglie le proposte opposte che i percorsi extrastriati e sottocorticali possono contribuire alla visione cieca (ad esempio, Danckert, Maruff, Kinsella, de Graaff, & Currie, 1998; Stoerig et al., 1985), contro quella che prevede il coinvolgimento delle isole risparmiate nella corteccia visiva primaria (Fendrich et al., 1992). Infine, spiega perché non tutti i pazienti con cecità corticale manifestano *blindsight*: potrebbero semplicemente mancare di una quantità sufficiente di neuroni funzionali all'interno dell'area danneggiata.

2.2.1 Il neuroimaging nel *blindsight*

Le conoscenze di cui disponiamo oggi sul substrato anatomico del *blindsight* derivano principalmente dagli studi condotti sulle scimmie (Ptito et al., 1999). Le tecniche di neuroimmagine funzionale hanno il potenziale per chiarire i substrati neurali del *blindsight* nell'uomo. Ad esempio, gli studi condotti tramite PET (Barbur et al., 1993) e fMRI (Stoerig et al., 1998) hanno dimostrato che la stimolazione dell'emicampo visivo cieco produce attività metabolica nelle aree corticali extrastriate, soprattutto in quelle coinvolte nell'elaborazione del movimento. Ptito e colleghi (1999) hanno dimostrato che un'adeguata stimolazione visiva è in grado di attivare la via extra-genicostriata che attraversa il pulvinar bypassando V1: confrontando l'attività cerebrale di una donna con danni estesi a V1 e quella di due controlli neurologicamente sani, la PET ha evidenziato un'attivazione significativa del pulvinar, del giro frontale inferiore, del giro occipitale superiore e dell'area di Brodmann 30 nell'emisfero sinistro in seguito a stimolazione dell'emicampo cieco della donna ma non dei controlli. Molti studi condotti con fMRI hanno supportato l'ipotesi dell'esistenza di una via extrastriata che bypassa la corteccia visiva primaria. Ne è un esempio lo studio di Martin e colleghi (2009) condotto in soggetti adulti con emianopsia omonima, il quale ha dimostrato che un training di discriminazione del movimento globale nel campo visivo cieco è in grado di indurre una significativa plasticità funzionale nelle aree ipsilesionali, sia di basso (V2) che di alto livello (MT+). Goebel e colleghi (2001) hanno rilevato attivazioni extrastriate nell'emisfero danneggiato del paziente GY durante un compito a scelta forzata: in particolare, il flusso di sangue nell'area MT/V5 dell'emisfero danneggiato aumentava durante la presentazione di stimoli in movimento nell'emicampo cieco che producevano la sensazione che “fosse accaduto qualcosa” (Barbur et al., 1993).

La Lesion Network Mapping (LNM) è una tecnica nuova, ma ampiamente convalidata, che confronta le posizioni delle lesioni strutturali con le mappe di connettività funzionale a riposo per identificare le reti cerebrali interrotte da una determinata lesione (Joutsa et al., 2019). Dalle analisi con questa tecnica è emerso che la principale differenza tra controlli negativi ai test di *blindsight* e pazienti con *blindsight* risiede nella connettività funzionale tra sede della lesione e il pulvinar mediale ipsilesionale, che è più positiva per i pazienti negativi al *blindsight* rispetto ai pazienti con *blindsight* (Kletenik et al., 2022). Questo risultato suggerisce che la connettività verso il pulvinar possa essere associata alle capacità visive

inconscie e che la sua inattivazione sia in grado di interrompere il *blindsight* (Takakuwa et al., 2020).

Nel complesso, gli studi di *neuroimaging* hanno finora trovato 14 regioni cerebrali significativamente attive nel *blindsight* (Celeghin et al., 2019) che includono: strutture sottocorticali, come il collicolo superiore e il pulvinar, l'amigdala e aree extrastriate della via dorsale e ventrale. L'attivazione simultanea di determinate aree ha portato alla formazione di quattro distinti cluster (Celeghin et al., 2019): il primo include aree extrastriate come il cuneo, il giro linguale, il giro occipitale medio e hMT/V5, prevalentemente nell'emisfero sinistro, ed è coinvolto nella percezione inconsapevole del movimento. Infatti, il complesso MT è costituito da aree visive di livello superiore, fondamentali per l'apprendimento e l'elaborazione di movimenti visivi complessi (Ball & Sekuler, 1982, 1987; Newsome & Pare', 1988; Doshier & Lu, 1998; Liu, 1999; Rudolph & Pasternak, 1999). Il secondo cluster è coinvolto nell'elaborazione delle emozioni inconscie e comprende strutture sottocorticali come il collicolo superiore, il pulvinar, l'amigdala e il giro temporale superiore. Il terzo cluster, contenente hMT/V5 destro, giro linguale e lobulo parietale superiore sinistro, sembra avere le stesse funzioni del primo, ma nell'emisfero opposto. Il quarto e ultimo cluster include il precuneo e il lobulo parietale inferiore che, essendo collocati nella via dorsale, potrebbero essere coinvolti nello spostamento endogeno *VS* esogeno del focus attentivo (Kentridge et al., 2004b) e nelle funzioni visuo-motorie (Milner e Goodale, 2006).

Sfortunatamente, le attuali tecniche di *neuroimaging* non hanno un'ottima risoluzione temporale (Perez & Chokron, 2014); di conseguenza, la relazione tra l'attivazione delle strutture sottocorticali e il *blindsight* è attualmente difficile da stabilire nell'uomo (Sahraie et al., 1997). In più, le attivazioni funzionali rilevate con fMRI sono di difficile interpretazione, in quanto non indicano necessariamente che una regione attivata stia effettivamente processando gli stimoli nel campo cieco, né che sia essenziale ai fini della rilevazione dello stimolo (Cowey, 2009). Ad esempio, se un soggetto è informato sul tipo di stimolo che verrà presentato, l'aumento del flusso sanguigno cerebrale potrebbe essere facilitato dall'elaborazione top-down, che attiva le regioni normalmente coinvolte nell'elaborazione di tali stimoli (Azzopardi & Cowey, 2002).

2.3 Misurare il *blindsight*

Ci sono diversi modi per stabilire se il *blindsight* è presente (Stoerig & Cowey, 1997). La maggior parte degli esperimenti sugli umani ha utilizzato uno dei due metodi: misure indirette o misure dirette (Overgaard, 2011).

Nei metodi diretti, chiamati anche paradigmi di riporto soggettivo, si chiede al paziente di commentare ad alta voce quello che vede e di riferire un giudizio sulla propria consapevolezza (Weiskrantz et al., 1995). Il problema di questi compiti è che, poiché gravi lesioni della corteccia striata producono cecità completa nelle porzioni corrispondenti del campo visivo, chiedere ai pazienti se percepiscono qualcosa presentato nelle porzioni colpite produce una ferma negazione. Per ovviare a questo problema, sono stati introdotti i compiti di scelta forzata tra alternative, in cui il paziente non è chiamato a rilevare la presenza dello stimolo, ma deve giudicarne una caratteristica all'interno di un numero limitato di possibilità (due o più). I pazienti con *blindsight*, sebbene riportino di non vedere lo stimolo presentato nel loro campo cieco, quando viene chiesto loro, attraverso procedure di scelta forzata, di indovinare dove o cosa lo stimolo sia, essi rispondono correttamente in più della metà delle prove, soprattutto se gli stimoli sono in movimento o ad alto contrasto.

Tra i metodi diretti ci sono anche i compiti sì/no, che pongono il paziente di fronte ad una scelta dicotomica tra due opzioni, cioè se hanno visto o meno uno stimolo. Qui, il giudizio del soggetto non dipende solo dalla sensibilità allo stimolo e da quanto è stato in grado di rilevarlo, ma anche dalla tendenza a selezionare l'una o l'altra risposta (il cosiddetto “*bias* di risposta”) (Cowey, 2009). Ad esempio, se il soggetto è molto prudente, predomineranno le risposte "no". Per questo motivo sono più attendibili i test a scelta forzata, in quanto esenti da tratti di personalità del soggetto (Cowey, 2009). In più, solo due opzioni sono troppo riduttive rispetto all'esperienza vissuta (Overgaard, 2011) quindi, in alternativa, sono state utilizzate le scale a più punti, soprattutto per la valutazione della consapevolezza soggettiva. Per esempio, nello studio di Wust e colleghi (2002), i pazienti dovevano collocare il proprio livello di consapevolezza dello stimolo visivo all'interno di una scala a 5 punti, da assenza totale di consapevolezza a piena coscienza dello stimolo presentato nel campo cieco. Lo svantaggio, qui, è che la differenza tra un livello e il successivo è minima e difficile da stabilire da parte del soggetto che deve assegnare un punteggio. Ramsøy e Overgaard (2004) hanno utilizzato la Perceptual Awareness Scale (PAS): i soggetti dovevano collocare il

proprio livello di consapevolezza all'interno di una scala a quattro punti ("non visto", "sensazione debole", "immagine quasi chiara" e "immagine chiara"). Overgaard e colleghi (2006) hanno mostrato che in oltre il 20% dei casi in cui i soggetti hanno riferito di "non aver visto nulla" sulla PAS, hanno risposto "immagine vista" sulla scala dicotomica sì/no. Se un soggetto riportava sulla PAS sensazione debole, la probabilità che rispondesse "immagine vista" sulla scala dicotomica era del 39%.

Come riportato in precedenza, un altro problema delle procedure sperimentali sul *blindsight* è che la letteratura è colma di termini e commenti disparati sulle esperienze vissute dai pazienti. Perenin e Jeannerod (1978) hanno studiato sei pazienti emianoptici con *blindsight* e hanno confrontato la loro capacità di localizzare la posizione di stimoli luminosi tramite puntamento manuale. Nessuno di questi ha riferito di "vedere" la forma o le dimensioni dello stimolo, né di avere alcuna consapevolezza della loro posizione, che hanno solo "indovinato" quando richiesto. Poiché il *blindsight* di tipo 1 è definito come assenza totale di consapevolezza degli stimoli, il *blindsight* di tutti questi pazienti dovrebbe essere considerato "di tipo 1". Tuttavia, ascoltando i loro report soggettivi, i pazienti non solo descrivono esperienze relative agli stimoli (come farebbe un paziente con *blindsight* di "tipo 2"), ma usano descrizioni che fanno riferimento alla visione. Ciò suggerisce che le esperienze percettive che i pazienti vivono nel loro campo cieco sono così diverse dalle esperienze nel loro campo sano che si astengono dall'usare termini come "vedere" (Overgaard et al., 2008). Inoltre, la natura delle esperienze associate alla stimolazione visiva nel *blindsight* è ancora un problema irrisolto; ciò provoca molta incertezza non solo negli studiosi ma anche nei pazienti stessi, i quali non sono in grado di definire chiaramente e in modo univoco l'esperienza vissuta. Molti studiosi hanno confrontato i giudizi ottenuti dai pazienti su stimoli visivi in un compito sì-no e in uno a scelta forzata (Azzopardi e Cowey, 1997). La dissociazione tra i due è drammatica, con prestazioni nello stesso paziente variabili tra il 50% di risposte corrette con il compito di rilevazione e il 90% con il compito 2AFC. Per risolvere questo problema, è stata elaborata la teoria del rilevamento del segnale (SDT), che fornisce un mezzo con cui misurare la sensibilità di una persona a vedere uno stimolo visivo indipendentemente dal suo *bias* di risposta (Overgaard et al., 2008). Per fare ciò, si usa una statistica, il d' , che viene calcolato a partire da quattro valori di probabilità: P_{hits} (il segnale è presente e il soggetto risponde sì); $P_{omissioni}$ (il segnale è presente e il soggetto risponde no); $P_{falsi\ allarmi}$ (il segnale è assente e il soggetto risponde sì); $P_{rifiuti\ corretti}$ (il segnale è assente

e il soggetto risponde no). Solo se d' è maggiore nel compito di discriminazione a scelta forzata, significa che il soggetto manifesta *blindsight*.

Per escludere artefatti metodologici come il *bias* di risposta, in alternativa ai metodi diretti sono stati sviluppati i metodi indiretti, che non richiedono al paziente di rispondere direttamente allo stimolo presentato nel campo cieco, ma valutano la risposta a uno stimolo presentato nel campo visivo preservato per vedere se la sua percezione viene alterata dallo stimolo invisibile (Overgaard, 2011). Se così fosse, si può dedurre che le informazioni dal campo cieco devono essere state elaborate e processate in modo implicito (Cowey, 2010). Ad esempio, Zihl e colleghi (1980) hanno usato misure riflesse e rilevato risposte di conduttanza cutanea a stimoli luminosi presentati nel campo visivo cieco. È stato anche dimostrato l'effetto di sommatoria spaziale (Tomaiuolo et al., 1997), per cui il tempo di reazione alla presentazione di uno stimolo è significativamente alterato dalla presentazione simultanea o poco precedente di uno stimolo "invisibile" (Marzi et al., 1986; Corbetta et al., 1990; Rafal et al., 1990; Cochrane, 1995). Un'altra evidenza emerge dalle prove fatte presentando ai soggetti due figure: un semicerchio completamente disegnato nel campo visivo preservato o un cerchio di cui la metà cade nell'emicampo cieco. Gli osservatori riportano come più completa la seconda (Warrington, 1962; Torjussen, 1976). Anche chiedendo al paziente di fissare uno sfondo colorato è possibile accertare l'elaborazione implicita: l'immagine postuma che ne risulta cambia quando il colore dello sfondo cambia, anche se la variazione cromatica è limitata al campo visivo cieco (Poppel, 1986). Inoltre, utilizzando stimoli con appropriate caratteristiche spaziotemporali, gli osservatori possono meglio discriminare la direzione del *phi motion*, un movimento che è percepito in assenza di percezione della forma che si muove. La percezione del movimento *phi* migliora quando un terzo stimolo, invisibile, viene presentato in mezzo ai due stimoli consecutivi visibili che lo inducono (Stoerig & Fahle, 1995). Il risultato rilevante è che, talvolta, non viene rilevato solo il ritardo temporale tra la comparsa degli stimoli, ma anche il movimento che questo genera. Infine, è stata dimostrata un'inaspettata elaborazione cognitiva nel *blindsight*; infatti, si è visto che una parola presentata nella zona cieca, ad esempio bosco o barca, è in grado di influenzare l'interpretazione semantica di un termine come albero presentato nella modalità uditiva (effetto di priming semantico) (Marcel 1983, 1998).

Anche i metodi indiretti, però, hanno degli svantaggi: diversi ricercatori (Campion et al., 1983; Fendrich et al., 1992) hanno suggerito che le funzioni visive residue all'interno del

campo cieco, sia cosce che inconse, potrebbero essere dovute a inadeguatezze metodologiche come movimenti oculari involontari, fissazione eccentrica e diffusione della luce intra ed extraoculare (Faubert et al., 1999).

2.4 Allenare il *blindsight*

Sebbene il fenomeno della visione cieca sia stato ampiamente studiato dal punto di vista teorico e sperimentale per molti decenni, solo negli ultimi 15 anni alcuni autori hanno iniziato a ipotizzare che le capacità di *blindsight* potessero essere migliorate attraverso la formazione (Sahraie et al., 2006) e quindi che la visione cosciente compromessa potesse essere ripristinata allenando le capacità visive inconse all'interno del campo cieco (Ro & Rafal, 2006; Sabel & Kastan, 2000). Sono stati usati principalmente due tipi di stimoli: stimoli ad alternanza di fase (intermittenti), per esempio dischi o lettere, e stimoli costituiti da punti luminosi in movimento coerente, posizionati in maniera casuale. Queste tecniche si sono dimostrate efficaci per il recupero di diverse funzioni visive e studi di neuroimmagine hanno dimostrato neuroplasticità e riorganizzazione corticale dopo la riabilitazione (Sabel et al., 2004).

Zihl (2000) è stato tra i primi ad osservare che i pazienti addestrati a localizzare i bersagli nel loro emicampo cieco hanno ottenuto miglioramenti soggettivi nella visione per le attività della vita quotidiana. Il paziente DB, che mancava di consapevolezza nel suo campo cieco, ha dimostrato un notevole miglioramento nella discriminazione della forma, compresa l'identificazione di contorni acromatici a basso contrasto (Trevethan et al., 2007). Stoerig (2006) ha anche descritto un paziente con emianopsia insorta a seguito di un ictus che ha recuperato la discriminazione del colore dopo un anno di allenamento settimanale. Sahraie e colleghi (2003) hanno addestrato dodici soggetti con cecità corticale a un compito 2AFC, in cui erano chiamati ad indicare l'intervallo in cui lo stimolo veniva presentato. Lo stimolo è stato adattato per rientrare nei parametri di frequenza spaziale e temporale preservati nel campo visivo compromesso (Sahraie et al., 2003). I soggetti si sono allenati quotidianamente per tre mesi, alla fine dei quali tutti avevano migliorato significativamente la loro capacità di rilevare stimoli a basso contrasto nelle posizioni addestrate del campo cieco. Più recentemente, Matteo e colleghi (2017) hanno condotto uno studio pilota di riabilitazione del *blindsight*, suddiviso in due cicli, applicando la tDCS sulla corteccia parieto-occipitale

in due pazienti affetti da emianopsia omonima cronica. Un paziente è stato sottoposto a tDCS durante il primo ciclo di riabilitazione, mentre l'altro è stato trattato con tDCS durante il secondo ciclo. Ogni ciclo era composto da venti sessioni di allenamento di un'ora, per tre volte alla settimana, con un intervallo di due settimane tra i due turni. Il compito dei pazienti era quello di rilevare gli stimoli presentati nel loro campo cieco. La stimolazione con tDCS è stata applicata solo per i primi 30 minuti di allenamento; i restanti 30 venivano eseguiti senza stimolazione. Entrambi i pazienti hanno ottenuto dei risultati migliori quando gli esercizi di *blindsight* sono stati combinati con tDCS, sia per quanto riguarda la sensibilità del campo visivo che la velocità di risposta. L'ipotesi è che, alla base del miglioramento, ci possa essere un meccanismo di riorganizzazione corticale attraverso meccanismi di potenziamento a lungo termine.

In uno studio di Chokron e colleghi (2008), nove pazienti con emianopsia omonima sono stati allenati all'esecuzione di tre tipi di compiti: riconoscimento di lettere a scelta forzata, localizzazione motoria tramite puntamento manuale e localizzazione verbale, in cui il paziente doveva riferire verbalmente dove appariva lo stimolo. I risultati mostrano una diminuzione significativa delle zone cieche del campo visivo e un aumento delle prestazioni nell'emicampo non vedente. Dal punto di vista soggettivo, i pazienti si sono dichiarati consapevoli del miglioramento ottenuto e hanno riportato meno difficoltà nella vita quotidiana.

Casco e colleghi (2018) hanno testato il *blindsight* in pazienti emianoptici che avevano appena terminato il training NRT. Complessivamente, i risultati mostrano un miglioramento della performance per stimoli ad alto contrasto progettati per stimolare i canali spaziali residui nel campo cieco, associato ad un aumento di consapevolezza. Ancora più importante, in alcuni pazienti è stato riscontrato un miglioramento per un compito non incluso nel training consistente nell'identificazione di semplici forme geometriche piane interamente situate nel campo cieco. Si noti, tuttavia, che entrambi questi stimoli avevano un contrasto elevato, mentre, quando il contrasto era basso, come durante l'NRT, il miglioramento ottenuto era minore. Ciò potrebbe suggerire che la generalizzazione ad altri compiti dei miglioramenti acquisiti con l'allenamento si basi sull'attività di aree più elevate di elaborazione visiva piuttosto che sulla risposta dei neuroni intatti in V1 (Casco et al., 2018). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di *neuroimaging* su pazienti prima e dopo la stimolazione del *blindsight* per capire se la capacità visiva recuperata derivi da un percorso

alternativo preesistente o da un percorso nuovo. Studi con DTI (Bridge et al., 2008) e TMS (Silvanto et al., 2009) hanno osservato nei pazienti con emianopsia delle vie che non hanno rilevato nei pazienti di controllo, supportando la seconda ipotesi. Al contrario, Nelles e colleghi (2007) hanno trovato che la stimolazione nel campo visivo cieco di tredici pazienti emianoptici provoca l'attivazione bilaterale nelle aree extrastriate, soprattutto in quelle dell'emisfero ipsilaterale. Questo risultato suggerisce che l'attivazione è stata trasferita dall'emisfero danneggiato a quello sano.

Ulteriori problemi irrisolti riguardano come integrare i diversi approcci allo studio del *blindsight* (Cowey, 2009) e capire come l'allenamento della visione cieca riesca a promuovere la percezione cosciente.

CAPITOLO 3 – LA RICERCA

Innanzitutto, si è partiti dal presupposto che il *blindsight* sia un argomento ancora misterioso e controverso, che lascia spazio a molti dubbi circa le sue basi neuroanatomiche e la sua fenomenologia. Proprio per questo, è sembrato interessante approfondire determinati aspetti di questo fenomeno, che riguardano in particolare: le frequenze spatio-temporali che lo caratterizzano, le relazioni tra le risposte che i pazienti ottengono nei diversi compiti usati per misurare il *blindsight*, le basi neurali che lo contraddistinguono e, infine, gli effetti che la riabilitazione ha sulla manifestazione di tale fenomeno.

3.1 Background e ipotesi sperimentali

Come riportato dettagliatamente in precedenza, il *blindsight* si manifesta all'interno di una ristretta gamma di frequenze spaziali e temporali, inferiore rispetto a quelle che mediano la visione "normale" (Sahraie et al., 2003). Infatti, come dimostrato da Barbur e colleghi (1994) e poi da Sahraie e colleghi (2003), il *blindsight* è mediato principalmente da frequenze spaziali basse, che coinvolgono il canale magnocellulare e forniscono velocemente informazioni grossolane sullo stimolo visivo. Al contrario, i neuroni della via parvocellulare rispondono alle alte frequenze spaziali e veicolano caratteristiche più dettagliate. Prendendo come esempio il volto, le alte frequenze spaziali permettono di elaborare dettagli fini come le espressioni emotive o l'età, mentre le frequenze spaziali basse trasmettono informazioni relative alla configurazione globale. Il ruolo delle frequenze spaziali nel riconoscimento delle caratteristiche del volto umano è stato studiato per la prima volta da J. Sergent (1987), la quale suggerì che le frequenze spaziali basse vengono elaborate in modo più efficiente dall'emisfero destro, mentre le frequenze spaziali alte sono processate più efficacemente dall'emisfero sinistro. Dati recenti di neuroimmagine, studi neuropsicologici ed elettrofisiologici su adulti umani hanno fornito evidenza di una via sottocorticale veloce, che coinvolge i collicoli, il pulvinar e l'amigdala e che usa le basse frequenze spaziali per rilevare la presenza di un volto (Pegna et al., 2005). Di conseguenza, ci si aspetta che i pazienti con emianopsia, che hanno subito un danno a V1 e che presentano attivazioni extrastriate come

conseguenza delle riorganizzazioni corticali o dello *sprouting* neuronale, mantengano la capacità di discriminare un volto, seppur inconsapevolmente, attraverso le basse frequenze spaziali.

Per accertare questa ipotesi, il presente studio ha coinvolto dei pazienti con emianopsia omonima cronica nell'esecuzione del test dei volti, un test usato dal Laboratorio NeuroVis.U.S. di Padova per l'indagine del *blindsight*. Il fine è quello di valutare la presenza di una differenza tra il livello di consapevolezza (e quindi di *blindsight*) nel compito di discriminazione del genere, che coinvolge le frequenze spaziali basse, e il livello di consapevolezza nel compito di discriminazione dell'emozione, che invece privilegia le frequenze spaziali alte. L'obiettivo è capire se determinati tipi di stimoli possono facilitare una percezione più o meno consapevole.

Un ulteriore passaggio è stato quello di confrontare le performance nel compito di discriminazione del genere con quelle ottenute nel compito di discriminazione dell'emozione: infatti, una migliore prestazione nella prima condizione, con un livello di consapevolezza assente o quasi, supporta l'ipotesi secondo cui il *blindsight* si manifesta preferenzialmente per gli stimoli mediati dalle basse frequenze spaziali, in questo caso i volti che differiscono per la caratteristica "genere".

Successivamente, ci si è soffermati sull'asserzione di Tamietto e Morrone (2016), secondo cui il *blindsight* non è un fenomeno unitario, ma un insieme di molteplici abilità visive residue. Per dimostrare la veridicità di tale affermazione, nel presente studio sono state confrontate le prestazioni dei singoli pazienti ai diversi compiti usati per testare il *blindsight*, al fine di verificare l'esistenza di un'eventuale relazione tra di essi. Anche in questo caso, un'attenzione particolare è stata rivolta alle frequenze spaziali: infatti, tutti i compiti presi in considerazione si basano soprattutto su frequenze spaziali relativamente basse, che sono quelle pensate per stimolare la manifestazione del *blindsight*.

In terzo luogo, il presente studio si è posto l'obiettivo di migliorare la comprensione del substrato neurale del *blindsight*. Infatti, ad oggi ci sono tre ipotesi, non mutualmente esclusive, che spiegano l'insorgere di questo fenomeno: (i) la presenza di isole di corteccia preservata in V1; (ii) un'attività delle strutture sottocorticali interne all'emisfero sano; (iii) percorsi genicolati e/o extragenicolati che proiettano direttamente alle aree extrastriate, attraverso vie sottocorticali, bypassando V1. Tuttavia, non sono chiari i motivi delle ampie

differenze individuali, sia a livello qualitativo che quantitativo, nelle abilità visive residue manifestate da ciascun paziente. In particolare, sarebbe interessante capire, sulla base dei report soggettivi circa la propria consapevolezza di uno stimolo visivo nel campo cieco, se esiste una differenza anatomica alla base dei diversi tipi di *blindsight* (tipo 1 e tipo 2) e se tale differenza può essere relata alla sede della lesione e al lato del campo visivo colpito (destro o sinistro).

Per approfondire il discorso neuroanatomico, sono state poi confrontate le risposte dei pazienti alle tre diverse condizioni del training NRT, utilizzato per la riabilitazione dell'emianopsia in pazienti cronici. Due di queste tre condizioni (la condizione *flicker* e la condizione *motion*) prevedono rispettivamente la presentazione di stimoli in alternanza di fase e in movimento, che attivano i canali magnocellulari; al contrario, nella condizione statica, gli stimoli presentati inducono una maggiore attivazione dei canali parvocellulari. Partendo dall'assunto che il danno a V1 comporta la degenerazione di quasi tutti i neuroni parvocellulari e magnocellulari (Mihailovic et al., 1971), tranne per alcuni che rimangono intatti (Cowey & Stoerig, 1989), trovare una differenza significativa tra le prestazioni alle tre condizioni dell'NRT permetterebbe di capire quale canale è stato più colpito e quale più preservato.

Infine, ci si è concentrati sull'effetto che la riabilitazione dell'emianopsia ha sul *blindsight*. Infatti, molti training riabilitativi, tra cui l'NRT, si pongono il duplice obiettivo di aumentare l'estensione del campo visivo vedente e di potenziare le abilità visive inconsce. Quindi, sono stati analizzati i dati ottenuti dai pazienti ai test per il *blindsight*, prima e dopo il training di recupero dell'emianopsia, per verificare se l'associazione tra abilità visive consapevoli e inconsapevoli esiste e può essere sfruttata nella pratica clinica.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Per questo studio sono stati reclutati 19 pazienti con emianopsia omonima cronica, di cui 12 maschi e 7 femmine. Di questi, 7 presentavano emianopsia destra e 12 emianopsia sinistra. Il tempo di insorgenza dei sintomi neurologici risale a un periodo di tempo variabile dai

18 ai 166 mesi. Criteri di esclusione erano: acuità visiva con correzione (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) \pm 3 diottrie, malattie oftalmologiche, pressione intraoculare >18 mmHg(G), familiarità per glaucoma, strabismo, ambliopia, diabete, terapie sistemiche in grado di determinare difetti perimetrici, disabilità cognitiva e scarsa collaborazione. L'età dei soggetti variava dai 25 ai 75 anni, con un'età media di $52,12 \pm 17,25$ anni. Nella tabella 3.1 sono riportate nel dettaglio le loro caratteristiche cliniche e demografiche (per due soggetti si conoscono solo il sesso e il lato del CV affetto).

Come campione di controllo sono stati selezionati 14 volontari neurologicamente sani e con visione normale o corretta a normale (tramite l'utilizzo di occhiali da vista o lenti a contatto). L'età dei soggetti variava dai 20 ai 75 anni, con un'età media di 51.00 ± 19.00 anni. I criteri di esclusione erano gli stessi adottati per il gruppo sperimentale.

La ricerca ha seguito i dettami della Dichiarazione di Helsinki (1964), il consenso informato è stato ottenuto dai soggetti reclutati dopo la spiegazione sulla natura e le motivazioni dello studio e sono stati seguiti i criteri istituzionali previsti per l'uso etico di soggetti volontari umani. Inoltre, è stato garantito a tutti i partecipanti l'assoluto anonimato e sono stati informati della possibilità di abbandonare l'esperimento appena lo avessero desiderato.

Soggetto	Sesso	Età	Emicampo colpito	Eziologia	Sede della lesione	Mesi dalla lesione
pz_1	M	49	Sinistro	Ischemica	Arteria cerebrale posteriore destra	80
pz_2	F	70	Sinistro	Vascolare	Temporo-parietale	79
pz_3	M	75	Sinistro	Ischemica	Occipitale	78
pz_4	F	25	Destro	Traumatica	Temporo-occipito-cerebellare	87
pz_5	M	74	Sinistro	Ischemica	Temporo-occipitale	108
pz_6	M	67	Sinistro	Ischemica	Occipitale	18
pz_7	M	29	Destro	Traumatica	Fronto-temporo-occipitale	77
pz_8	M	72	Sinistro	Ischemica	Occipitale	35

pz_9	F	62	Sinistro	MAV	Temporale posteriore	91
pz_10	F	42	Sinistro	Emorragica	Temporo-parietale	75
pz_11	M		Sinistro			
pz_12	F		Destro			
pz_13	F	30	Destro	Traumatica	Fronto-parieto-occipitale	61
pz_14	M	50	Sinistro	MAV	Occipitale	97
pz_15	M	65	Destro	Ischemica	Arteria cerebrale posteriore sinistra e lobo occipitale destra	22
pz_16	M	45	Sinistro	Ischemica	Temporo-occipito-frontale e cerebellare	51
pz_17	M	29	Destro	Astrocitoma pilocitico	Temporo-occipitale	166
pz_18	F	44	Sinistro	Ischemica	Occipito-mesiale e sottocorticale	30
pz_19	M	58	Destro	Ischemica	Occipito-mesiale e sottocorticale	62

Tab. 3.1. *Caratteristiche del campione sperimentale: paziente, sesso, età, emicampo cieco, eziologia, sede della lesione e numero di mesi dall'esordio della patologia.*

3.2.2 Apparato

Gli stimoli sono stati generati utilizzando Matlab Psychtoolbox (Brainard, 1997; Pelli, 1997) e riprodotti su un monitor LCD Asus ML248H da 24 pollici con una frequenza di aggiornamento di 60 Hz. Lo schermo aveva una risoluzione di 1920×1080 . La somministrazione ai soggetti di controllo, invece, è stata fatta utilizzando uno schermo LCD da 15.6 pollici (HP Pavillion 15-N235SL), con una frequenza di aggiornamento di 59 Hz e risoluzione pari a 1366×768 pixel. Su entrambi i dispositivi è stata eseguita una correzione gamma tramite calibrazione con il colorimetro Spyder 4 Elite (DataColor), per rendere i colori riprodotti sullo schermo quanto più fedeli possibile alla realtà. La calibrazione è stata ulteriormente verificata utilizzando un fotometro Minolta LS-100, che ha indicato che la

luminanza media era pari a 50 cd/m². Al fine di rappresentare 10,8 bit di luminanza (1786 livelli di grigio) su un display a 8 bit per raggiungere un valore di soglia teorico di contrasto di Michelson pari a 0,0011 con una luminanza media di 50 cd/m², è stato applicato anche il software "Pseudo-Gray", tramite una funzione incorporata di Psychtoolbox.

Prima della somministrazione dei test, è stata misurata l'estensione spaziale del deficit visivo di ciascun paziente attraverso il software Rarebit Perimetry ver. 4.0.

Infine, sono stati somministrati i seguenti test per il *blindsight*: test dei volti, silhouettes, gabor flicker e NRT.

3.2.2.1 Perimetria Rarebit

La perimetria Rarebit (RBP) è una tra le più recenti e innovative tecniche perimetriche non convenzionali. È stata sviluppata da Frisén (2002) per valutare l'integrità del sistema visivo e individuare precocemente i difetti del campo visivo in pazienti con disturbi neurologici, tra cui l'emianopsia (Frisen, 2003). Il nome deriva dal fatto che, durante l'esame, vengono presentati degli stimoli spazialmente e temporalmente piccoli (micropunti o *bits*) che esplorano solo una minima superficie rispetto all'area totale (per questo "*rare bits*"). Gli stimoli vengono presentati a coppie, separati da 4 gradi l'uno dall'altro, in posizioni casuali e sempre diverse all'interno di 30 aree circolari di 5° di diametro (rappresentate in figura 3.1), di cui quattro centrali e ventisei periferiche. Il diametro dei punti corrisponde al 50% del minimo angolo di risoluzione e aumenta in funzione dell'eccentricità, a differenza del contrasto che rimane costante. La distribuzione degli stimoli è la stessa per l'occhio destro e per l'occhio sinistro e la durata corrisponde a 200 ms a coppia.

Il test consiste nella rapida presentazione di punti luminosi di minima ampiezza e ad alto contrasto rispetto allo sfondo (uno schermo LCD nero). Al soggetto viene chiesto di mantenere la fissazione su un punto dinamico e di rispondere ogni qualvolta percepisca uno o due *bits* luminosi cliccando sul pulsante apposito. L'intento della metodica è quello di verificare l'integrità della matrice neuroretinica: qualora questa sia incompleta, come nel caso dei pazienti con emianopsia, ci si attende un numero ridotto di risposte corrette (Corallo et al., 2006). L'integrità funzionale del campo visivo viene espressa come percentuale delle

risposte corrette (*Hit Rates*, HR) sul totale delle prestazioni (Aleci et al., 2012). Questo permette di calcolare un indice globale, il *Mean Hit Rate* (MHR SD), ottenuto dalla media dei valori singoli. Il limite inferiore di normalità per il MHR è pari a 97,2% (Frisén, 2003). La percentuale di errori è riportata sia numericamente, sia graficamente in un grafico a scala di grigi, dove più scura è la gradazione di colore della cella, maggiore è la percentuale di errori all'interno dell'area rappresentata.

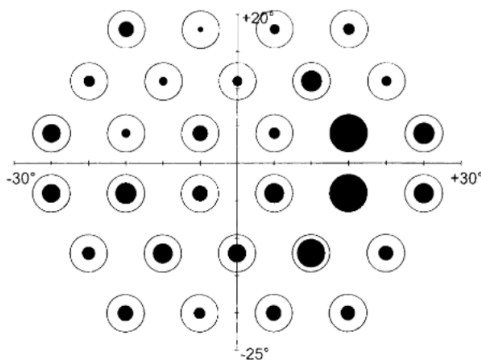


Fig. 3.1. Dimensione e distribuzione delle aree testate nella perimetria Rarebit. I cerchi esterni rappresentano le dimensioni delle aree testate. I cerchi interni rappresentano gli errori/omissioni (tratto da Frisén, 2002).

Nella presente ricerca, la perimetria Rarebit (versione 4) è stata somministrata prima ad una distanza di 50 cm per valutare le zone più periferiche del campo visivo (modalità *outer*), poi a 1 metro per testare i loci più centrali (modalità *inner*). Il test vero e proprio è stato preceduto da un breve allenamento per aumentare la dimestichezza dei soggetti con la metodica.

3.2.2.2 Test per il *blindsight*

a. Test dei volti

Il test dei volti è un compito usato dal laboratorio NeuroVis.U.S. dell'università di Padova per l'indagine della funzionalità visiva nell'emisfero danneggiato nei pazienti con emianopsia cronica.

Gli stimoli target erano dei volti umani acromatici, riadattati dalla batteria *NimStim Set of Facial Expressions* (Tottenham et al., 2009), e potevano essere maschili, femminili, con un'espressione spaventata o neutra. Il compito si suddivideva in due fasi: prima, un compito di discriminazione del genere, poi un compito di discriminazione dell'emozione. Nel primo caso, il soggetto doveva indicare il genere (maschile o femminile) del volto apparso sullo schermo, nell'emicampo visivo di destra o di sinistra rispetto a una crocetta centrale che il soggetto era stato istruito a fissare per tutta la durata dell'esercizio. Nel secondo caso, invece, il partecipante ha dovuto indicare se il volto apparso, maschile o femminile, avesse avuto un'espressione di paura o un'espressione neutra. Qui, l'informazione genere era irrilevante, così come lo era quella sull'emozione nel compito di discriminazione del genere.

Per esaminare la relazione tra il processamento delle frequenze spaziali e lo svolgimento di compiti visivi complessi, quali la discriminazione del genere e la discriminazione dell'emozione di paura, sono state manipolate le frequenze spaziali dei volti in modo da ottenere, per ogni compito, due condizioni: nella prima, le immagini dei volti erano "naturali", cioè comprendenti sia le frequenze spaziali alte che quelle basse. Nella seconda, invece, è stato applicato un filtro passa-basso che ha eliminato tutte le frequenze spaziali alte dall'immagine, mantenendo solo quelle basse. Il filtraggio con le frequenze spaziali basse trasforma il volto in una configurazione di macchie le quali, individualmente, non hanno sufficiente risoluzione per essere identificate come naso o occhio, ma insieme rappresentano le strutture configurazionali che forniscono informazioni sul volto nel suo complesso. Sono state così ottenute 4 condizioni (esemplificate in figura 3.2): due di discriminazione del genere, filtrata e non, e due di discriminazione dell'emozione, filtrata e non, composte da 160 prove l'una, 80 a destra e 80 a sinistra. Al paziente veniva semplicemente detto che i volti potevano apparire o ben definiti o leggermente sfocati. Gli stimoli sono stati presentati in ordine casuale e sempre preceduti da un tono di intensità di 1000 Hz della durata di 100ms. Il volto ricopriva un quadrato di 100 cm² (con lato di 10° di angolo visivo) lungo l'asse orizzontale, con un'eccentricità centro-centro pari a 15° di angolo visivo, e rimaneva visibile sullo schermo per 200 ms, dopo i quali il soggetto era obbligato a rispondere (essendo un compito a scelta forzata) premendo un tasto apposito sulla tastiera: tasto M per volto maschile e spaventato, tasto B per volto femminile e neutro. Al termine di ogni condizione, è stato calcolato per entrambi gli emicampi visivi un indice di accuratezza della risposta (*Hit rate*), ottenuto dal rapporto tra il numero di volti correttamente identificati e il totale dei volti presentati.

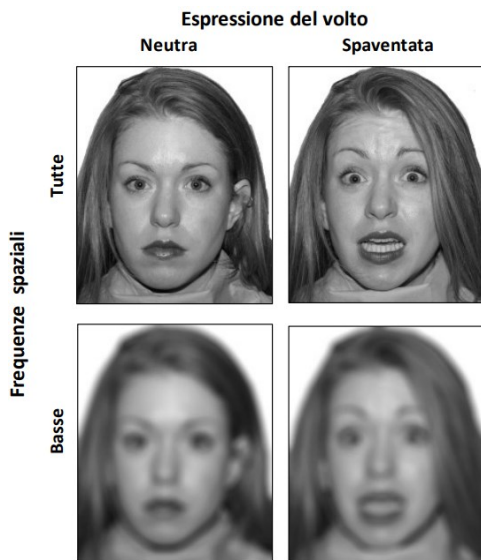


Fig. 3.2. Esempio degli stimoli utilizzati nel training dei volti.

b. Test delle Silhouettes

Gli stimoli utilizzati in questo test sono quattro figure geometriche piane bianche: una stella a cinque punte, un quadrato, un cerchio e un triangolo isoscele (mostrati in figura 3.3). Il compito, che è un 4AFC (*four-alternative forced choice*), è quello di indicare quale di queste figure è stata presentata nel campo visivo cieco.

Gli stimoli comparivano su sfondo nero, a un'altezza di 5° e larghezza di 2° - 5° , con una permanenza di 200 ms, prima dei quali veniva emesso un suono di intensità 200 Hz e durata di 150 ms, che anticipava la comparsa della figura. Il centro dello stimolo era posizionato all'interno del campo visivo cieco, lungo il meridiano orizzontale a un'eccentricità di 15° - 17° dal bordo emianoptico. Per ciascun partecipante sono state effettuate 80 prove, precedute da un trial di 10 prove, in cui le figure comparivano in ordine randomizzato. I risultati che sono stati considerati per le analisi si riferiscono alla percentuale di risposte corrette e al livello di consapevolezza riportato, da un punto di vista sia qualitativo che quantitativo.



Fig. 3.3. *Figure utilizzate nel test delle Silhouettes.*

c. Gabor flicker

Nel test Gabor flicker, lo stimolo utilizzato è un reticolo acromatico in alternanza di fase, con sigma 100, contrasto del 100%, frequenza temporale di 20 Hz e frequenza spaziale di 1 CPD, caratteristiche che rientrano nei canali spaziotemporali residui che, secondo la letteratura (Sahraie et al., 2003; Sahraie, Trevethan & MacLeod, 2008), mediano il *blindsight*. I reticoli, o Gabor, venivano presentati lungo il meridiano orizzontale a un'eccentricità di 15° dal bordo emianoptico, all'interno di una finestra circolare gaussiana con diametro pari a 9° e contrasto di Michelson di 0,99. Al fine di limitare i movimenti oculari, che avrebbero inficiato l'andamento della prova, oltre alle 60 prove di test sono stati introdotti 12 *catch trials*, ovvero prove in cui lo stimolo target veniva presentato all'interno del campo visivo vedente, con i medesimi parametri delle Gabor mostrate nel campo visivo cieco, ma con un contrasto di Michelson che variava in funzione della prestazione del soggetto.

Sullo schermo apparivano due schermate consecutive, separate da un intervallo interstimolo di 200 ms e segnalate da un breve tono di 100 ms e 600 Hz. Lo stimolo Gabor compariva in una delle due schermate (come raffigurato in figura 3.4). Il compito era un compito 2AFC, in quanto il soggetto era chiamato a indicare in quale delle due schermate fosse comparsa la Gabor, premendo il tasto Z se riteneva che fosse apparsa nella prima, o il tasto M se riteneva di averla vista nella seconda.

Infine, il partecipante doveva fornire un giudizio di consapevolezza, premendo la barra spaziatrice dopo la comparsa del punto di domanda solo nel caso in cui fosse stato consapevole della presenza dello stimolo; altrimenti, aspettava l'inizio della prova successiva.

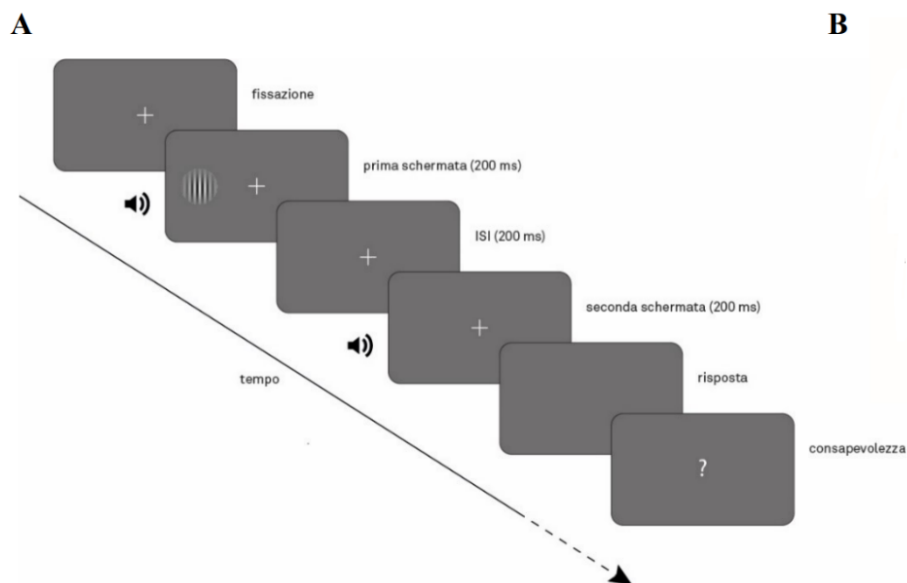


Fig. 3.4. Rappresentazione del paradigma Gabor flicker. ISI = intervallo interstimolo.

3.2.2.3 NRT

Il protocollo NRT è un training per la riabilitazione visiva dei pazienti affetti da emianopsia. Consiste nell'esecuzione di semplici compiti di rilevazione di immagini la cui luminanza si riduce all'aumentare della sensibilità. I criteri di inclusione sono: età del danno ≥ 6 mesi, assenza di epilessia incontrollata e di deficit cognitivi interferenti con l'allenamento (come i deficit di apprendimento, memoria o attenzione), assenza di neglect e di problemi motori che impediscono l'uso della tastiera e sufficiente stabilità di fissazione. Il compito è stato eseguito presso il proprio domicilio con un computer portatile fornito dal laboratorio di Ricerca NeuroVis.U.S. Gli stimoli utilizzati consistevano in reticoli sinusoidali (*Gabor patch*), i cui parametri erano stati manipolati al fine di ottenere tre diverse condizioni: "statica", dinamica o "motion", in alternanza di fase o "flicker". Nella prima, gli stimoli avevano una frequenza temporale pari a 0 Hz. La condizione "motion" utilizzava stimoli con frequenza temporale che aumentava linearmente con la frequenza spaziale. Infine, nella condizione "flicker", le Gabor avevano una frequenza temporale pari a 20 Hz. La frequenza spaziale variava da 1 a 9 c° e tutti gli stimoli, indipendentemente dalla condizione, avevano sigma 3 e una durata di presentazione di minimo 2s. All'inizio dell'allenamento, il contrasto della Gabor era impostato a 0,3: tale valore è stato controllato algoritmicamente per mantenere costante la difficoltà, aumentando linearmente fino a un massimo di 0,99 in caso

di scarsa performance. Le Gabor della condizione “*motion*” e “*flicker*” mostravano sempre un’orientazione verticale, mentre le Gabor della condizione “statico” potevano apparire con quattro diverse orientazioni: 0°-verticale, 90°-orizzontale, inclinata a 45° e inclinata a 135°. Inoltre, lo stimolo poteva comparire in una delle seguenti quattro posizioni: 90% nella zona cieca e 10% nella zona di transizione (1^a e 2^a posizione); totalmente nel campo cieco (3^a posizione); simmetrica alla terza posizione ma totalmente nel campo vedente (4^a posizione). Quest’ultima serviva per controllare che il soggetto stesse fissando correttamente il centro dello schermo e non stesse adottando delle strategie di spostamento degli occhi che gli avrebbero consentito di vedere lo stimolo anche quando presentato nel campo visivo cieco. Purtroppo, solo per quattro dei pazienti che hanno eseguito l’NRT e che sono stati considerati in questa ricerca è stato impostato 1 CPD in terza posizione e questo non ha permesso un confronto equo tra i dati ottenuti dai vari pazienti, oltre ad aver ostacolato la piena manifestazione del *blindsight*, che preferisce frequenze spaziali basse.

Il compito consisteva nel rilevamento di una Gabor in un compito a scelta forzata tra due intervalli temporali, preceduti ognuno da un segnale acustico di 500 ms. Il soggetto doveva premere il tasto Z quando vedeva lo stimolo nel primo intervallo e il tasto M se credeva di averlo visto nel secondo. È stato fornito un feedback uditivo per segnalare al partecipante una corretta o errata discriminazione. Alla fine della prova veniva restituito un file Matlab, inviato in automatico al computer del NeuroVis.U.S., contenente i valori di soglia di contrasto ottenuti dal paziente in ciascuna posizione di ogni condizione: più il valore si avvicinava allo 0, migliore era la prestazione. Il training doveva essere eseguito quattro volte a settimana, alternando ogni giornata le quattro orientazioni dello statico, mentre le condizioni “*motion*” e “*flicker*” andavano eseguite a giorni alterni, per un totale di due volte ciascuna. Per ogni posizione, venivano presentati 60 stimoli. I dati ottenuti dai pazienti sono stati monitorati settimanalmente per mantenere costante la difficoltà del compito, aumentando l’eccentricità, la frequenza spaziale e riducendo la durata dello stimolo ogniqualvolta le soglie avessero raggiunto un livello inferiore a 0,2.

3.2.3 Procedura

Tutti i partecipanti hanno svolto i test neurovisivi all’interno di una stanza buia, lontano da fonti di distrazione, a una distanza di 57 cm dal monitor del computer, al centro del quale

era stata collocata una croce di fissazione che i soggetti dovevano fissare per tutta la durata del compito. I pazienti del gruppo sperimentale hanno eseguito, in un'unica sessione di valutazione e in ordine volutamente randomizzato, la perimetria Rarebit, il test delle silhouettes e il test Gabor flicker, presso il Laboratorio di Ricerca e Intervento NeuroVis.U.S. dell'Università degli Studi di Padova. La perimetria Rarebit è stata eseguita per assicurarsi che non ci fosse una correlazione tra le performance nei test per il *blindsight* e ampiezza del campo visivo cieco. Infatti, la presenza di una correlazione tra tali valori avrebbe significato che non si trattasse di *blindsight* (cioè di risposta corretta al di sopra del caso in assenza di consapevolezza), ma di visione vera e propria, quindi accuratezza nella risposta dovuta a consapevolezza visiva piena dello stimolo. A causa di complicazioni legate alla situazione pandemica del Paese, per due pazienti del campione sperimentale non è stato possibile eseguire l'esame campimetrico. Per i medesimi motivi, il test dei volti è stato effettuato da casa, da soli 16 pazienti su 19 (più i rispettivi controlli), accompagnati da un sostegno telefonico durante tutta l'esecuzione dell'esercizio. Solo 2 pazienti hanno svolto il test nella stessa sessione in cui sono stati somministrati gli altri test per il *blindsight* e la perimetria. L'NRT, invece, è stato eseguito presso il proprio domicilio nei tempi e modalità descritti in precedenza.

Dopo aver escluso la presenza di una correlazione tra estensione del campo visivo vedente calcolata con la perimetria Rarebit e accuratezza delle risposte, si è analizzato il grado di consapevolezza che i pazienti hanno riportato soggettivamente rispetto alla comparsa degli stimoli visivi nel loro campo cieco. I giudizi di consapevolezza sono stati chiesti a ogni paziente alla fine di ogni test per il *blindsight* (nel caso dei test dei volti, questo ha permesso di valutare un'eventuale differenza tra la consapevolezza nella discriminazione del genere e dell'espressione emotiva). Ai fini statistici, questi giudizi sono stati poi tradotti in un punteggio quantitativo su una scala da 0 a 5 così costruita: 0 = totale assenza di percezione; 1 = percezione di ombre o flash luminosi; 2 = percezione di frammenti dello stimolo; 3 = percezione consapevole dello stimolo in alcune prove; 4 = percezione consapevole frequente dello stimolo; 5 = percezione sempre consapevole. Solo i giudizi corrispondenti ai punteggi di 0 e 1 sono stati giudicati come manifestazione di *blindsight*. Per assicurarsi di eliminare dal campione i pazienti sospettati di non manifestare *blindsight* ma visione consapevole vera e propria, per tutti i test si è deciso di escludere dalle analisi i risultati ottenuti da coloro che, nel loro rapporto soggettivo, avessero dichiarato di vedere anche un solo frammento dello stimolo (*awareness* \geq 2). In questo modo, si è certi del fatto che tutte le risposte corrette

ottenute dai pazienti siano frutto di percezioni inconsapevoli degli stimoli presentati nel campo visivo cieco tramite *blindsight*.

In questa ricerca, il punteggio di *awareness* pari a 0, accompagnato da un livello di accuratezza superiore al caso, è stato fatto corrispondere a ciò che Weiskrantz (1995) ha definito *blindsight* di tipo 1, cioè la capacità visiva nel campo cieco in assenza di consapevolezza riconosciuta da parte del paziente. Invece, il punteggio di *awareness* pari a 1, abbinato a un numero di risposte corrette superiore al livello del caso, è stato definito come *blindsight* di tipo 2, che coinvolge sensazioni associate alla capacità visiva senza che queste sensazioni siano visive (Weiskrantz, 2004). In tutti gli altri casi, ovvero quando il livello di consapevolezza è assente o minimo ma l'accuratezza è al di sotto del livello del caso, non si può parlare di *blindsight* ma di mancata percezione a causa del deficit visivo. Al contrario, se l'accuratezza è superiore al caso e il livello di consapevolezza è superiore o uguale a 2, non si tratta di *blindsight* ma di visione consapevole tramite V1.

3.3 Analisi statistiche

Le analisi statistiche per questa ricerca sono state condotte utilizzando tre software: Matlab R2021b, Microsoft Excel 2016 e IBM SPSS.

Innanzitutto, è stato condotto il test di Shapiro-Wilk per la verifica della normalità.

Per assicurarsi che la prestazione dei pazienti ai test per il *blindsight* (test dei volti, test gabor flicker e silhouettes) non fosse correlata all'estensione del loro scotoma (o del campo visivo vedente), è stata eseguita una correlazione di Pearson, accettando una soglia di significatività pari a $p \leq 0.05$, tra il punteggio di *accuracy* nei tre test, corrispondente al rapporto tra risposte corrette e totale degli stimoli presentati, e percentuale degli *Hit Rates* dei quadranti alto e basso dell'emicampo emianoptico alla perimetria Rarebit. La stessa analisi è stata poi condotta per verificare la presenza di una correlazione tra gli *Hit Rates* al Rarebit e le soglie di contrasto ottenute all'NRT, sia all'inizio che alla fine del training.

Poiché il *blindsight* è stato definito come la capacità del paziente di discriminare gli stimoli presentati nel campo visivo cieco con un'accuratezza superiore al caso e in assenza di consapevolezza, è stato necessario differenziare le prestazioni che avessero raggiunto tale

livello da quelle che, al contrario, non avessero conseguito un punteggio significativamente superiore al caso. Per farlo, è stato utilizzato un test binomiale a una coda, con una probabilità di successo p in ogni singola prova pari a: 0.5 per il test dei volti e il test Gabor flicker, che costringono il paziente a una scelta forzata tra due alternative, e 0.25 per il test delle silhouettes, nel quale invece è prevista una scelta tra quattro opzioni possibili.

Nell'indagine sulla relazione tra accuratezza al test dei volti e frequenze spaziali disponibili, il t-test a una coda per campioni indipendenti con varianza dissimile ha permesso di verificare se l'accuratezza delle risposte dei pazienti nel campo visivo emianoptico fosse pari o superiore al livello del caso e se ci fosse una differenza significativa tra l'accuratezza al compito di genere e quella al compito di emozione, indipendentemente dal filtraggio e dal gruppo. È stata invece utilizzata l'ANOVA a misure ripetute per individuare una differenza tra l'accuratezza nel compito di discriminazione di genere e nel compito di riconoscimento dell'emozione nel campione sia sperimentale che di controllo, e successivamente per confrontare le prestazioni tra la condizione con filtraggio e senza filtraggio prima nel compito di genere e poi in quello di emozione, sia nei pazienti che nei controlli. La stessa analisi ha permesso anche di confrontare le medie tra controlli e pazienti nel compito di emozione senza filtraggio e tra controlli e pazienti, prima nel CV cieco e poi in quello vedente, nel compito di genere non filtrato. Il modello è stato ottenuto utilizzando come variabile dipendente il gruppo (1 = pazienti, 2 = controlli) e come fattori: il compito, con quattro livelli (g = discriminazione del genere senza filtraggio; glp = discriminazione del genere con filtraggio; e = discriminazione dell'emozione senza filtraggio; elp = discriminazione dell'emozione con filtraggio), e il campo visivo, a due livelli (vedente e non vedente). I livelli del fattore "campo visivo" sono stati selezionati in modo tale che i risultati non si riferissero all'emicampo destro e sinistro, ma all'emicampo vedente e non vedente e, poiché nei controlli l'emicampo non vedente non esiste, si è deciso in modo totalmente arbitrario di considerare l'emicampo visivo sinistro dei controlli come il corrispettivo dell'emicampo cieco dei pazienti. Una volta che i test F sono risultati significativi, accettando una soglia di significatività pari a $p \leq 0.05$ e utilizzando il test di Mauchly per verificare l'assunto di sfericità, si è proceduto con i confronti post-hoc, applicando il metodo di Bonferroni per la correzione del *p-value*.

Nella seconda parte della ricerca, in cui si è indagata la manifestazione del *blindsight* in un'ampia varietà di test utilizzati, sono state effettuate delle correlazioni a coppie tramite

l'indice r di Pearson per verificare l'esistenza di una correlazione tra le prestazioni dello stesso paziente a tutti i test considerati nella ricerca. Sono state fatte le seguenti correlazioni: tra le performance ottenute ai test delle silhouettes e gabor flicker; tra quelle ottenute al test gabor flicker e alla condizione filtrata del compito di genere; tra le prestazioni al test dei volti nella condizione filtrata del compito di genere e quelle al test delle silhouettes, così come tra il test delle silhouettes e il test gabor flicker e tra il compito di genere filtrato e il test gabor flicker eseguiti dopo il training NRT.

La correlazione attraverso l'indice r di Pearson è stata condotta, accettando una soglia di significatività pari a $p \leq 0.05$, anche per correlare le soglie ottenute al test gabor flicker con quelle ottenute nella terza posizione dell'NRT, prima delle condizioni motion e flicker e poi della condizione statico con le prestazioni raggiunte prima del training riabilitativo. Si è scelto di utilizzare le soglie ottenute in terza posizione solo nell'orientazione verticale (0°), per rendere il più omogeneo possibile il confronto (essendo l'unica orientazione disponibile nelle condizioni motion e flicker), e solo quelle relative alla seconda settimana, per evitare che un effetto apprendimento potesse distorcere i risultati. Nel caso di valori eccessivamente discordanti è stata fatta una media, altrimenti si è preso in considerazione solo il primo. La scelta di correlare le condizioni motion e flicker dell'NRT con il test gabor flicker deriva dall'ipotesi di Sahraie e colleghi (2003) secondo cui entrambi attiverebbero i canali magnocellulari. Infatti, nonostante il test gabor flicker somministrato pre-post NRT utilizzi stimoli con frequenza spaziale di 1 CPD, che attiva il canale magnocellulare, poiché il contrasto è alto, la risposta parvocellulare non è esclusa. Tuttavia, in queste condizioni vi è una prevalente attivazione del canale magnocellulare.

È stata poi esaminata la correlazione tra i due stimoli statici: la condizione statica dell'NRT e il test delle silhouettes. Un esperimento di controllo ha permesso di stabilire che il test delle silhouettes non attiva preferenzialmente i canali magno e parvocellulari: infatti, dalla variante del test delle silhouettes condotto sul campione di controllo per testare la sua validità nel valutare il funzionamento dei canali parvocellulari, non è emersa una differenza statisticamente significativa ($t(19) = 1,953, p = 0,06$) tra le prestazioni nella condizione con filtro passa basso ($M = 0,708, DS = 0,255$) e quelle nella condizione con filtro passa basso ($M = 0,803, DS = 0,172$).

Quindi, una correlazione positiva con la condizione NRT statico avrebbe permesso di confermare il ruolo delle proprietà temporali dello stimolo (statico vs movimento) nel determinare il grado di trasferimento dell’NRT a stimoli non allenati.

Per stabilire se un determinato paziente fosse migliorato significativamente all’NRT, si è misurata la pendenza della retta di regressione ottenuta rapportando le soglie in funzione delle settimane di training (vedere esempio in figura 3.5). Invece, per valutare il miglioramento del campione complessivo, è stato utilizzato un t-test che ha confrontato le pendenze dei singoli con il valore 0, accettando una soglia di significatività pari a $p \leq 0.05$.

Successivamente, è stato condotto un t-test a una coda per campioni accoppiati al fine di confrontare il miglioramento in terza posizione dell’NRT con quello ottenuto ai test gabor flicker e silhouettes. Questa indagine è stata poi condotta anche sui pazienti che non avevano ottenuto una riduzione significativa delle soglie all’NRT (calcolata in base alla pendenza della retta di regressione), seguita da un’analisi qualitativa per osservare il cambiamento nel tipo di *blindsight* tra il pre e il post training.

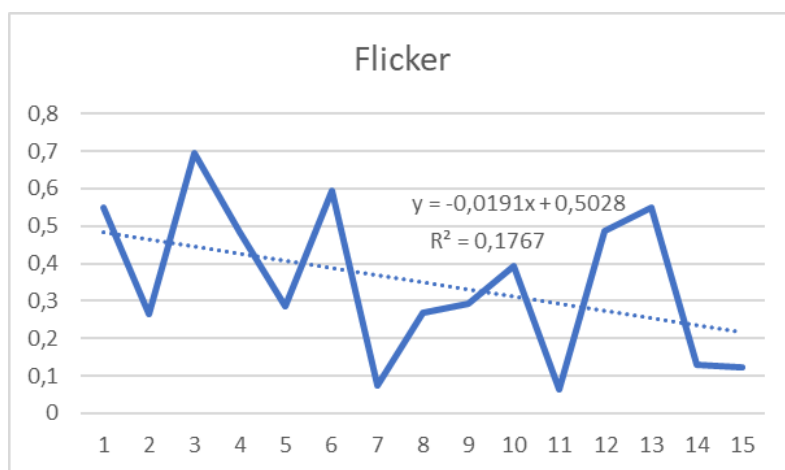


Fig. 3.5. Esempio di grafico raffigurante l’andamento nel tempo di un paziente con emianopsia nella condizione flicker del training NRT. Sull’asse delle y sono indicate le soglie, mentre sull’asse delle x è indicato lo scorrere delle settimane. In questo caso, la retta di regressione indica un miglioramento delle prestazioni con il passare del tempo.

Infine, per indagare la presenza di una correlazione tra il tipo di *blindsight* manifestato dal paziente e sede della lesione e tra tipo di *blindsight* ed emicampo colpito, è stata condotta

un'indagine puramente qualitativa, raggruppando i pazienti in base alla sede della lesione fino ad ottenere tre gruppi: un gruppo costituito da 2 pazienti con lesione temporo-occipitale, un gruppo avente 2 pazienti con lesione all'arteria cerebrale posteriore e un gruppo costituito da 3 pazienti con lesione occipitale. 3 soggetti non sono stati inclusi nell'indagine in quanto la loro lesione era collocata in zone diverse da quelle degli altri e quindi non confrontabile.

CAPITOLO 4 – RISULTATI

Dal test di normalità di Shapiro-Wilk tutti i dati risultano distribuiti normalmente, pertanto le assunzioni per i test parametrici sono state rispettate.

4.1 Performance dei due campioni al test dei volti

Dalle analisi della correlazione tramite indice r di Pearson, non è emersa alcuna correlazione significativa tra la somma degli Hit rates espressi in percentuale dell'emicampo emianoptico alla perimetria Rarebit e l'accuratezza dei pazienti né nella condizione di discriminazione del genere senza filtraggio ($r = -0.008, p < .001$) e con filtraggio ($r = 0.176, p < .001$), né nella condizione di discriminazione dell'emozione filtrata ($r = -0.041, p < .001$) e non filtrata ($r = -0.109, p < .001$), come si può notare dal grafico 4.1.

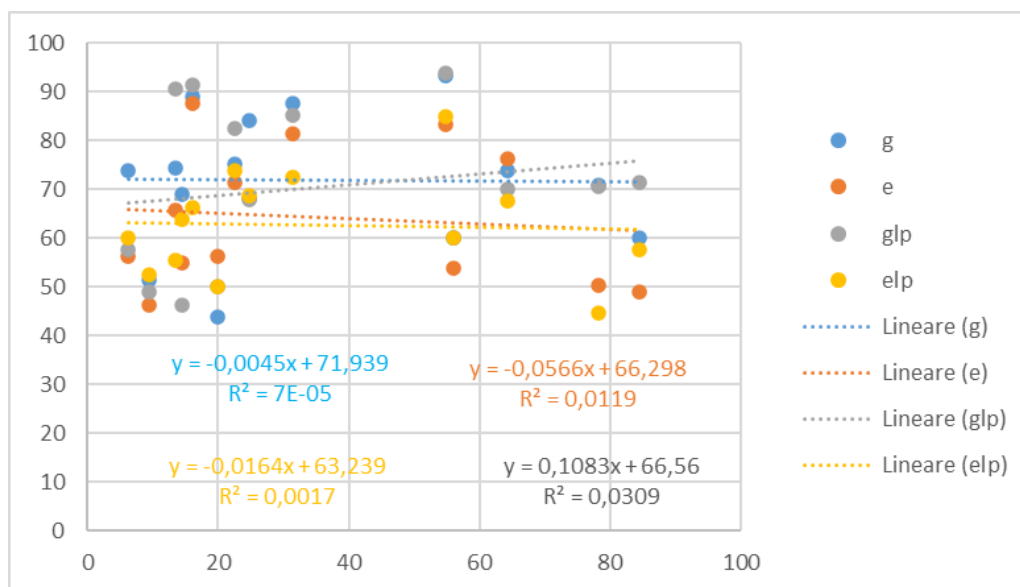


Grafico 4.1. Diagramma a dispersione, con le linee di regressione, rappresentante la correlazione tra l'accuratezza in ogni condizione del test (sull'asse y) e l'accuratezza alla perimetria Rarebit (sull'asse x). g = compito genere; e = compito emozione; glp = compito genere con filtraggio; elp = compito emozione con filtraggio.

Per quanto riguarda l'accuratezza nel riconoscimento dei volti, tutti i soggetti di controllo hanno ottenuto un punteggio superiore al caso (pari al 50%) in tutte le condizioni e in entrambi gli emicampi visivi ($p < 0.001$). Al contrario, il gruppo sperimentale, solo 10 pazienti su 16 hanno conseguito un livello superiore al caso in tutte le condizioni nel loro emicampo vedente.¹

Per quanto riguarda il campo visivo emianoptico, nella condizione non filtrata del compito di genere, risponde a un livello superiore al caso ($p < 0.05$) l'81,25% dei pazienti. Nella condizione con filtraggio dello stesso compito, solo il 68,75% ha raggiunto un'accuratezza superiore al caso. Invece, nel compito di riconoscimento dell'emozione nella condizione con filtraggio e in quella senza filtraggio rispondono a un livello superiore al caso rispettivamente il 62,5% e il 50% dei pazienti. Inoltre, 6 pazienti su 14 hanno conseguito un punteggio superiore al livello del caso in tutte e quattro le condizioni e solo 2 in nessuna (vedere grafico 4.2).

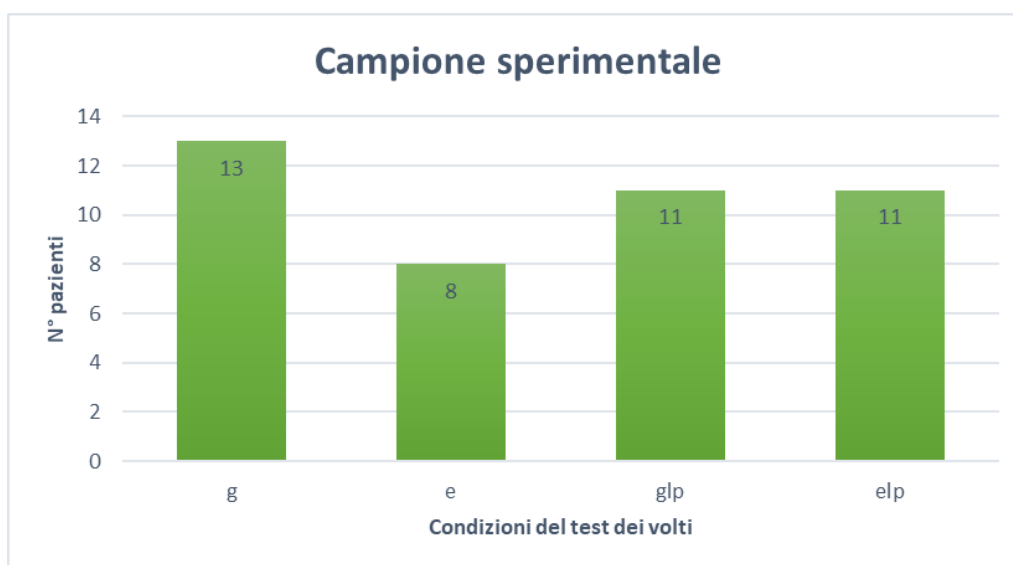


Grafico 4.2. Istogramma a colonne raggruppate che rappresenta, sull'asse delle ascisse, il tipo di compito e, sull'asse delle ordinate, la numerosità dei pazienti che hanno ottenuto

¹ Dei restanti: 2 hanno ottenuto una performance inferiore al caso nella condizione di discriminazione emozionale con filtraggio, 1 nella condizione di discriminazione emozionale senza filtraggio e 2 in entrambe le condizioni del compito di discriminazione emozionale. Solo 1 paziente non ha raggiunto un livello superiore al caso nella condizione con filtraggio del compito di discriminazione del genere quando lo stimolo era presentato nel campo visivo vedente.

un'accuratezza superiore al caso nell'emicampo visivo cieco. *g* = compito genere senza filtraggio; *e* = compito emozione senza filtraggio; *glp* = compito genere con filtraggio; *elp* = compito emozione con filtraggio.

Pazienti (16)

	g	g	e	e	glp	glp	elp	elp
	CV cieco	CV vedente	CV cieco	CV vedente	CV cieco	CV vedente	CV cieco	CV vedente
Media accuratezza	0.71087	0.8687	0.646	0.7679	0.689	0.8379	0.617	0.6934
DS	0.1509	0.0619	0.135	0.1282	0.158	0.1011	0.103	0.1325

Controlli (10)

	g	g	e	e	glp	glp	elp	elp
	CV sx	CV dx	CV sx	CV dx	CV sx	CV dx	CV sx	CV dx
Media accuratezza	0.8676	0.9	0.900	0.901	0.88	0.87	0.8275	0.829
DS	0.0668	0.0618	0.127	0.0673	0.075	0.085	0.1235	0.086

Tab. 4.1. Media delle proporzioni di risposte corrette e relativa deviazione standard (DS) ottenute dal gruppo sperimentale (in alto) e dal gruppo di controllo (in basso) alle quattro condizioni del test dei volti. CV = Campo Visivo.

Dai t-test a una coda per campioni indipendenti con varianza dissimile è emerso che l'accuratezza media è significativamente diversa dal caso per tutte le quattro condizioni nel campo visivo cieco dei pazienti. Nel dettaglio: compito di genere non filtrato, $t(15) = 5.967$, $p < .001$; compito di genere filtrato, $t(15) = 5.149$, $p < .001$; compito di emozione non filtrato, $t(15) = 4.692$, $p < .001$; compito di emozione filtrato, $t(15) = 4.933$, $p < .001$.

Siccome la condizione necessaria per il *blindsight* è l'assenza di consapevolezza circa lo stimolo presentato nel campo visivo cieco, è stato analizzato il grado di consapevolezza dichiarato soggettivamente dai pazienti in tutte le condizioni del test dei volti: 6 hanno riportato una consapevolezza pari a 1, corrispondente cioè a visione di flash/ombre

concomitante alla comparsa del volto, mentre 5 hanno dichiarato di non percepire nulla, che dal punto di vista quantitativo corrisponde al valore 0 sulla scala di *awareness*. I restanti 5 hanno riportato un livello più alto di consapevolezza, che include la percezione di frammenti di stimolo o addirittura la percezione frequente dello stimolo nella sua interezza.

Sulla base del livello di accuratezza conseguito e del grado di consapevolezza riportato, è emerso che, nell'emicampo visivo cieco: il 50% dei pazienti (8 su 16) manifesta *blindsight* nel compito di genere non filtrato, il 43,75% (7 su 16) nel compito di genere filtrato, il 18,75% (3 su 16) nel compito di emozione non filtrato e il 37,5% (6 su 16) nel compito di emozione filtrato. Dei restanti, alcuni vedono consapevolmente lo stimolo nel campo cieco, altri non percepiscono nulla a causa del difetto visivo e la loro percezione non supera il livello del caso (come rappresentato nel grafico 4.3).

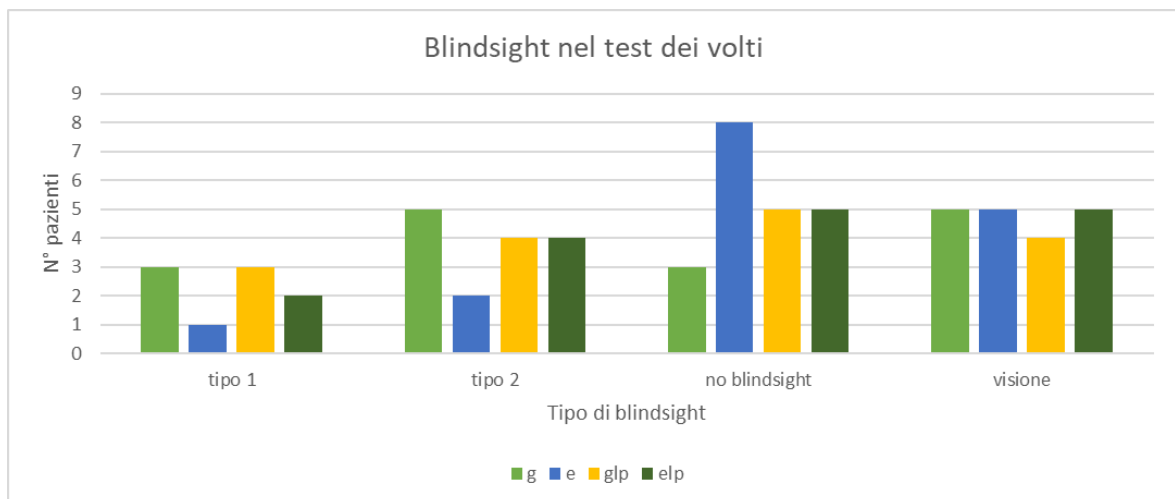


Grafico 4.3. Tipo di blindsight manifestato dai pazienti in base al compito somministrato e alle frequenze spaziali presenti.

L'ANOVA a misure ripetute ha mostrato che il fattore condizione, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, produce un effetto significativo ($F(1.905, 45.721) = 10,947, p < .001, \eta^2_p = 0.313$) a favore del compito di discriminazione del genere, dove la prestazione è significativamente più alta ($t(15) = 3.085, p = .007$) (vedere grafico 4.4).

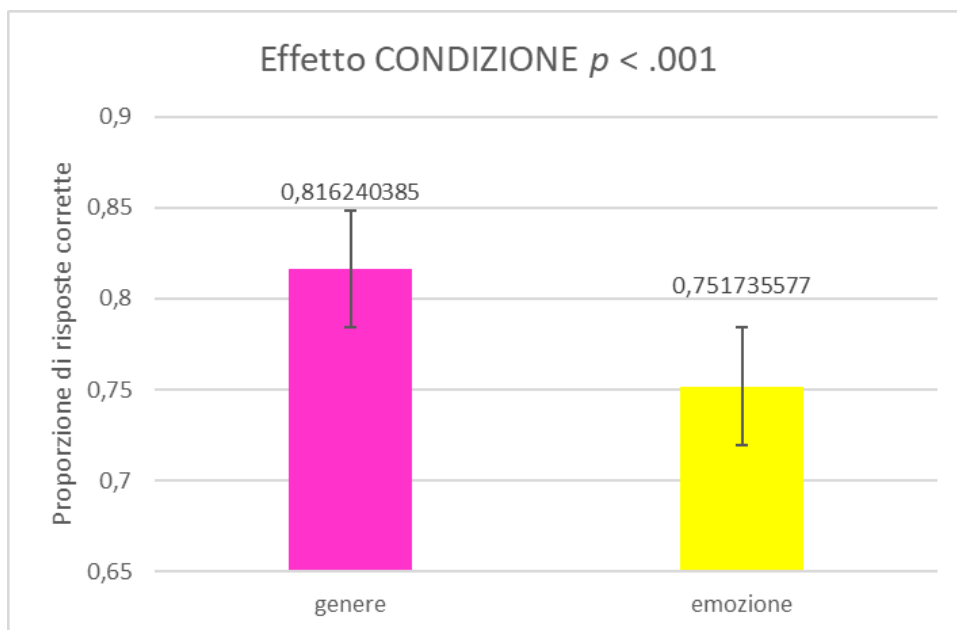


Grafico 4.4. Differenza delle medie delle proporzioni di risposte corrette ottenute insieme dai pazienti e dai controlli ai compiti di discriminazione del genere (in rosa) e di emozione (in giallo), sia filtrati che non. Sopra le barre di errore è riportata la proporzione media di risposte corrette ottenute nella rispettiva condizione.

Dai t-test a una coda a due campioni a varianza dissimile tra i valori mediati delle due condizioni del compito di genere (filtrato e non) e la media dei valori ottenuti al compito di riconoscimento dell'emozione (filtrato e non), riferiti al campo cieco dei pazienti e al campo visivo sinistro dei controlli sani, è emerso che la differenza tra l'accuratezza nel compito di genere e l'accuratezza nel compito di emozione è maggiore e quasi statisticamente significativa nei pazienti ($t(15) = 1.957, p = .069$), rispetto ai controlli ($t(9) = 0.863, p = .41$) (vedere grafico 4.5).

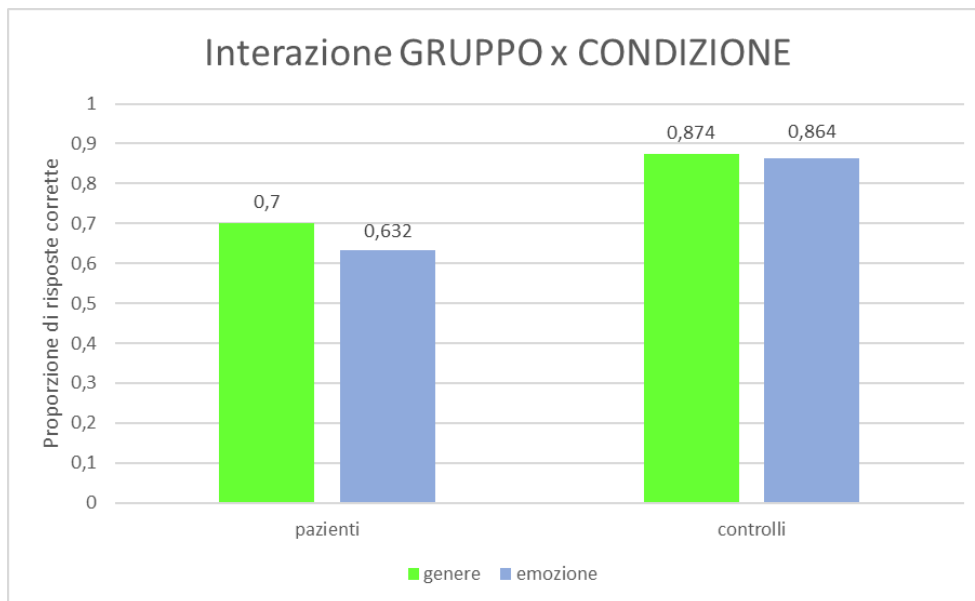


Grafico 4.5. *Differenza tra medie delle proporzioni di risposte corrette nel compito di discriminazione del genere e nel compito di discriminazione dell'emozione, ottenute separatamente dai pazienti e dai controlli. Sopra ogni colonna è riportata la proporzione media di risposte corrette ottenute nella rispettiva condizione.*

Inoltre, sia per il compito di riconoscimento del genere che per il compito di riconoscimento dell'emozione, è emersa una differenza statisticamente significativa tra l'accuratezza del gruppo sperimentale e quella del gruppo di controllo ($F(1, 24) = 30,666, p < .001, \eta^2_p = 0.561$): infatti, il test post hoc ha evidenziato una prestazione significativamente minore nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli (differenza media = -0.143 , $SE = 0.026, p_{Holm} < .001$). In particolare, nel compito di genere non filtrato, i controlli raggiungono un'accuratezza maggiore rispetto ai pazienti quando lo stimolo è stato presentato nel loro campo cieco ($t(9) = 3.137, p = .012$). Inoltre, dal confronto tra la condizione con e senza filtraggio del compito di genere, è chiaro che la presenza del filtro passa basso non influisce significativamente sull'accuratezza della performance, né nei pazienti ($t(15) = 0.967, p = .349$) né nei controlli ($t(9) = 0.989, p = .348$). Nella condizione filtrata del compito di genere, c'è però una differenza significativa tra l'accuratezza conseguita dai controlli nel loro campo visivo sinistro e l'accuratezza ottenuta dai pazienti quando lo stimolo è stato presentato nel loro campo cieco ($t(9) = 3.13, p = .012$), con una prestazione significativamente inferiore nei secondi ($M = 0,689, DS = 0,158$) rispetto ai primi ($M = 0,8801, DS = 0,075$) (come riportato nel grafico 4.6).

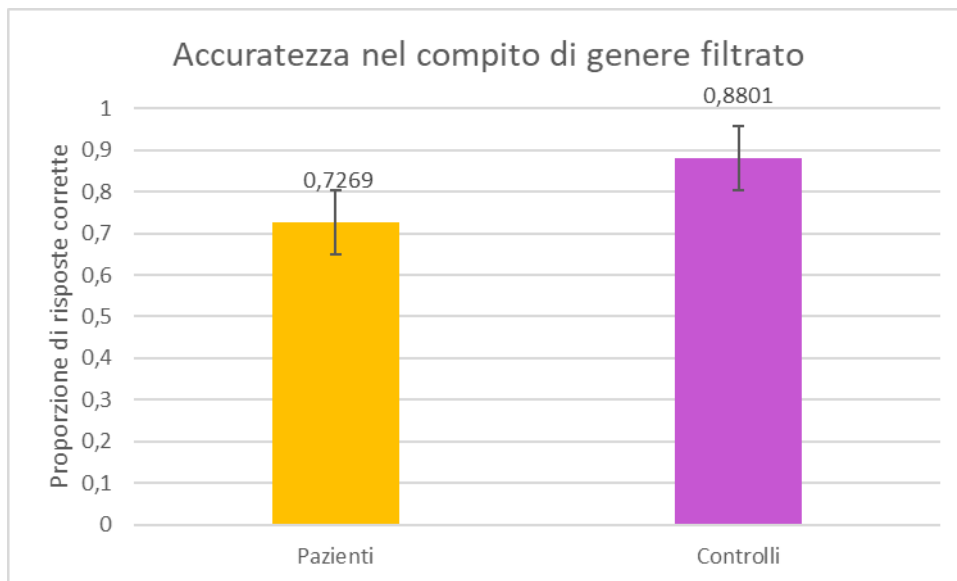


Grafico 4.6. *Differenza nella prestazione media al compito di discriminazione del genere con filtraggio tra pazienti e controlli. Sopra le barre di errore è riportata la proporzione media delle risposte corrette ottenute. I risultati si riferiscono a quando lo stimolo è stato presentato nel CV cieco dei pazienti e nel CV sx dei controlli.*

È emerso anche un effetto dell'interazione tra i fattori condizione e gruppo ($F(1.905, 45.721) = 3.656, p < .036, \eta^2_p = 0.132$), di cui i confronti tra coppie hanno riportato una differenza significativa nel campione sperimentale nelle medie delle accuratezze del compito di discriminazione del genere e dell'emozione entrambi senza filtraggio (differenza media = 0.083, SE = 0.020, $p = 0.003$) e tra la condizione non filtrata del compito di genere e quella filtrata del compito di riconoscimento dell'emozione (differenza media = 0.134, SE = 0.022, $p < .001$). È emersa una differenza significativa anche tra il compito di emozione con filtro passa basso e la condizione filtrata del compito di genere (differenza media = - .108, SE = 0.027, $p = 0.004$). Al contrario, nei controlli è emersa una differenza significativa solo tra la condizione filtrata e non del compito di discriminazione dell'emozione (differenza media = 0.072, SE = 0.016, $p = 0.001$), a favore della condizione non filtrata (M = 0.9, DS = 0.094) (come mostrato nel grafico 4.7).

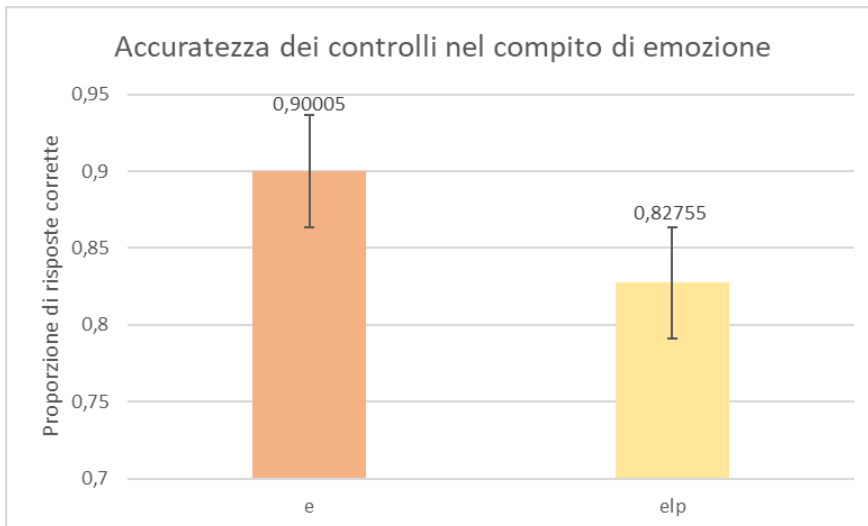


Grafico 4.7. Differenza nella prestazione media al compito di discriminazione dell'emozione con e senza filtraggio nei controlli. Sopra le barre di errore è riportata la proporzione media delle risposte corrette ottenute nelle rispettive condizioni (*e* = compito di emozione senza filtraggio; *elp* = compito di emozione con filtraggio).

Non c'è una differenza statisticamente significativa tra l'accuratezza al compito di riconoscimento dell'emozione filtrato e non eseguito dai pazienti nel loro campo cieco ($t(15) = 1.249, p = .23$), ma tale differenza emerge e supera la soglia della significatività se si confronta la performance dei pazienti con quella dei controlli nel compito di riconoscimento dell'emozione non filtrato ($t(9) = 5.003, p < .001$) (vedere grafico 4.8).

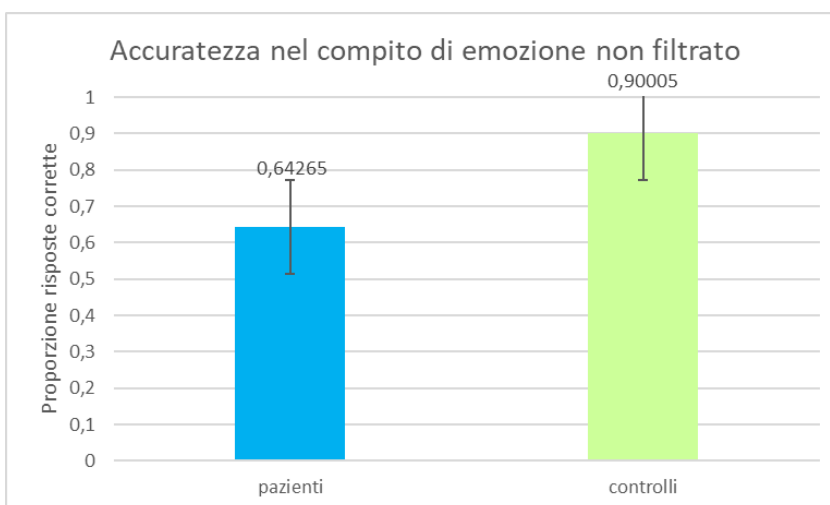


Grafico 4.8. Differenza nella prestazione media al compito di discriminazione dell'emozione non filtrato tra pazienti e controlli. Sopra le barre di errore è riportata la proporzione media delle risposte corrette ottenute.

Infine, è emerso un effetto generale del campo visivo ($F(1, 24) = 6,487, p < 0.018, \eta^2_p = 0.213$), con un peggioramento della performance all'interno dell'emicampo emianoptico/sinistro (differenza media = $-0.066, SE = 0.026, p_{Holm} < .018$) e un effetto dell'interazione del campo visivo per il gruppo ($F(1, 24) = 5.329, p = 0.030, \eta^2_p = 0.182$), con una riduzione significativa dell'accuratezza all'interno del campo visivo emianoptico solo per i pazienti (differenza media = $-0.126, SE = 0.032, p_{Holm} = .001$). Non è invece risultata significativa la differenza tra le medie delle accuratèzze dei soggetti di controllo per i due emicampi (differenza media = $-0.006, SE = 0.041, p_{Holm} = 0.880$), ma lo è risultata la differenza tra le medie delle accuratèzze dei pazienti all'interno dell'emicampo vedente e quelle dei controlli all'interno dell'emicampo visivo destro (differenza media = $-0.083, SE = 0.028, p_{Holm} = 0.007$), così come tra le medie delle accuratèzze dei controlli all'interno dell'emicampo visivo sinistro e quelle dei pazienti all'interno dell'emicampo visivo cieco (differenza media = $-0.203, SE = 0.044, p_{Holm} < .001$) (vedere grafico 4.9).

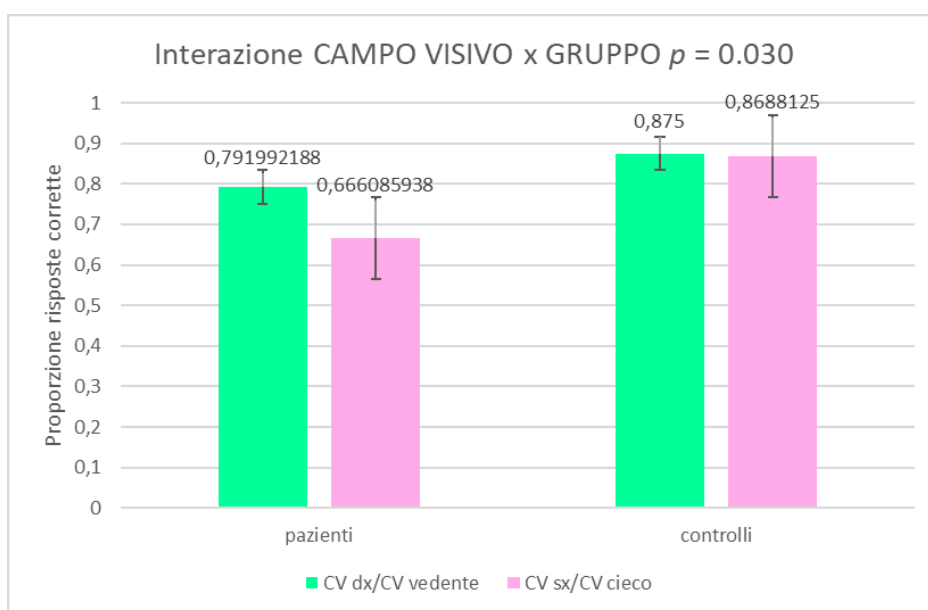


Grafico 4.9. Differenze nella prestazione media di entrambi i gruppi (controlli e pazienti) al test dei volti in entrambi gli emicampi visivi. Sopra le barre di errore è riportata la proporzione media delle risposte corrette ottenute.

4.2 Correlazioni tra test dei volti, NRT, gabor flicker e silhouettes

Come per il test dei volti, non è emersa alcuna correlazione significativa tra la somma degli Hit rates espressi in percentuale dell'emicampo emianoptico alla perimetria Rarebit e l'accuratezza dei pazienti né al test delle silhouettes ($r = 0.001, p < .001$), né al test gabor flicker ($r = 0.16, p = .001$) effettuati prima del training riabilitativo. Al contrario, a seguito della riabilitazione con NRT, le performance ottenute correlano con la dimensione delle aree vedenti nel campo visivo emianoptico calcolata con la perimetria Rarebit, sia per il test delle silhouettes ($r = 0.672, p = .033$) che per il test gabor flicker ($r = 0.741, p = .014$), come raffigurato nel grafico 4.4.

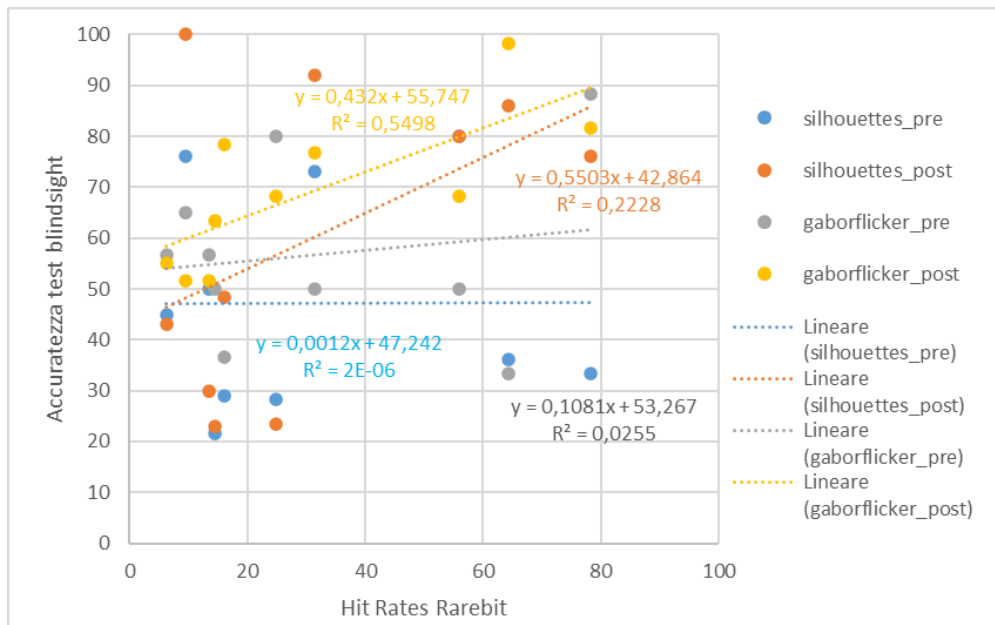


Grafico 4.4. Diagramma a dispersione, con le linee di regressione, rappresentante la correlazione tra l'accuratezza ai test gabor flicker e silhouettes, prima e dopo il training (sull'asse y), e gli Hit Rates alla perimetria Rarebit (sull'asse x).

Lo stesso risultato è emerso tra gli *Hit Rates* al Rarebit e le soglie di contrasto ottenute all'NRT nelle prime tre posizioni di tutte le condizioni, ovvero nessuna correlazione tra la somma degli *Hit rates* espressi in percentuale dell'emicampo emianoptico alla perimetria Rarebit e la media delle soglie ottenute nelle prime due settimane di training ($r = 0.03, p = .934$), ma una correlazione moderata tra la media delle performance ottenute nelle ultime

due settimane di training e la dimensione delle aree vedenti nel campo emianoptico calcolata con la perimetria Rarebit ($r = -0.66, p < .05$), come raffigurato nel grafico 4.5.

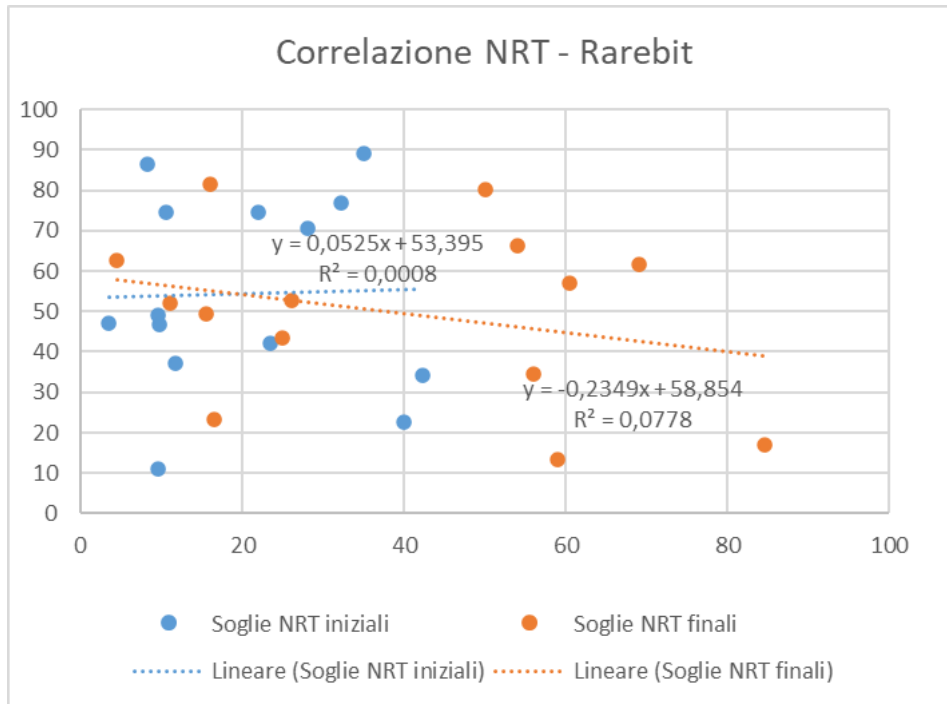


Grafico 4.5. Diagramma a dispersione, con le linee di regressione, rappresentante la correlazione tra le soglie di contrasto ottenute al training NRT (sull'asse y) nelle prime due settimane (in blu) e nelle ultime due settimane (in arancione) di training e l'accuratezza alla perimetria Rarebit nell'emicampo cieco (sull'asse x).

Nella condizione filtrata del compito di genere, nel test delle silhouettes e nel test gabor flicker eseguiti prima del training, rispettivamente il 73,33%, il 60% e il 31,58% hanno conseguito una performance superiore al livello del caso. Dall'analisi delle correlazioni a coppie, non è emersa alcuna correlazione significativa: tra le performance ottenute ai test delle silhouettes e gabor flicker ($r = 0.027, p = .924$); tra quelle ottenute al test gabor flicker e alla condizione filtrata del compito di genere ($r = 0.06, p = .832$); tra le prestazioni al test dei volti nella condizione filtrata del compito di genere e quelle al test delle silhouettes ($r = 0.419, p = .12$) e tra il test delle silhouettes e il test gabor flicker ($r = 0.357, p = .191$). È emersa invece una correlazione significativa tra la condizione filtrata del compito di genere e il test delle silhouettes ($r = 0.78, p < .001$) e tra il compito di genere filtrato e il test gabor flicker ($r = 0.616, p = .014$) eseguiti dopo il training NRT, con un'accuratezza media pari a:

M = 0,7055, DS = 0,157404292 per il test dei volti; M = 0,60172043, DS = 0,29801208 per il test delle silhouettes; M= 0,693333333, DS = 0,148905472 per il test gabor flicker.

Confrontando i risultati del test binomiale con il riporto soggettivo di consapevolezza degli stimoli, è emerso che: 2, 2 e 3 pazienti, rispettivamente nel test delle silhouettes, nel test gabor flicker e nella condizione filtrata del compito di discriminazione del genere del test dei volti, hanno raggiunto una performance superiore al caso in assenza di qualsiasi forma di consapevolezza, pari al punteggio 0 sulla scala di *awareness*. Hanno invece riportato un livello di consapevolezza maggiore, rispettivamente nel test delle silhouettes, nel test gabor flicker e nel compito di genere filtrato, 4, 2 e 4 pazienti, ma restando al di sotto della soglia che permette di definire un'esperienza visiva come consapevole, ottenendo quindi il punteggio 1 sulla scala di *awareness* (vedere grafico 4.6). I restanti pazienti che hanno conseguito una performance superiore al caso, rispettivamente 3, 2 e 4 nel test delle silhouettes, nel test gabor flicker e nel compito di genere filtrato, hanno riportato un livello soggettivo di consapevolezza superiore a 1 e per questo la loro prestazione è stata classificata come visione vera e propria e non come *blindsight*.

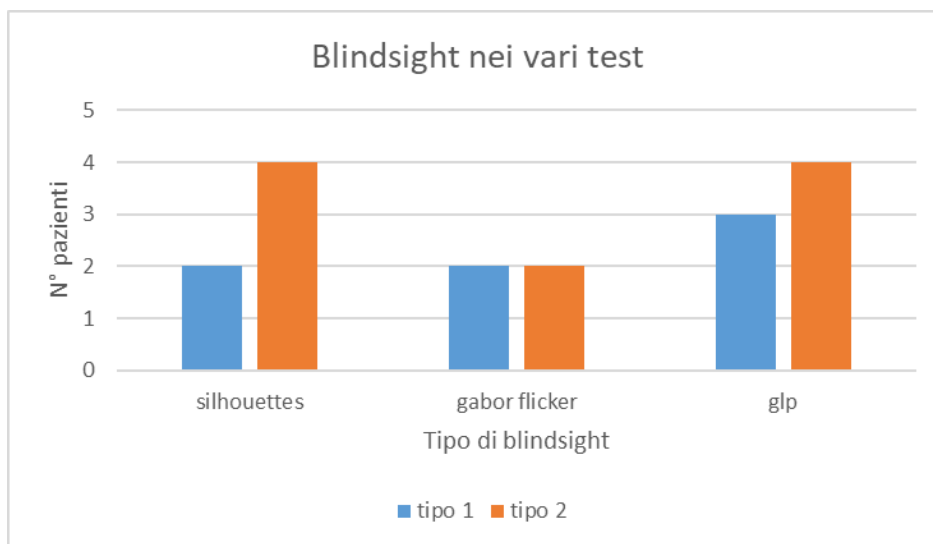


Grafico 4.6. Tipo di blindsight manifestato dai pazienti nei tre test usati per l'indagine della visione cieca: silhouettes, gabor flicker e condizione filtrata del compito di genere del test dei volti (glp).

4.3 Substrato neurale del *blindsight*

I risultati dell'indagine qualitativa che ha preso in considerazione il lato dell'emianopsia (destra o sinistra), il tipo di *blindsight* (1 o 2) manifestato ai diversi compiti e la sede della lesione sono riassunti nella tabella sottostante (tabella 4.2).

Pz	CV cieco	Sede della lesione	Gabor flicker pre	Gabor flicker post	Silhou ttes pre	Silhou ttes post	g	glp	e	elp
s_1	sinistro	Arteria cerebrale posteriore	no	visione	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 1	Tipo 1	Tipo 1	no
s_2	sinistro	Temporo-parietale	no	visione	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 1	Tipo 1	no	no
s_3	sinistro	Occipitale	Tipo 1	no	visione	visione	visione	visione	visione	visione
s_4	destro	Temporo-occipito-cerebellare	visione	visione	Tipo 1	visione	visione	visione	visione	no
s_5	sinistro	Occipitale	no	visione	Tipo 2	visione	Tipo 2	Tipo 2	visione	visione
s_6	sinistro	Occipitale	no	Tipo 1	no	no	no	no	no	no
s_7	sinistro	Temporale posteriore	no	visione	Tipo 1	visione	Tipo 2	Tipo 2	no	no
s_8	destro	Fronto-parietale	Tipo 1	visione	Tipo 2	no	no	no	no	no
s_9	destro	Arteria cerebrale posteriore e lobo occipitale	no	no	Tipo 2	Tipo 2	Tipo 2	no	no	Tipo 2
s_10	sinistro	Temporo-occipitale e cerebellare	no	no	Tipo 1	visione	Tipo 2	Tipo 2	Tipo 2	Tipo 2

Tab. 4.2. Qui sono indicati, da sinistra verso destra: nome del paziente, CV cieco, sede della lesione e tipo di blindsight riportato al test gabor flicker, al test delle silhouettes e in ciascuna delle quattro condizioni del test dei volti. Pre e post si riferiscono alla performance ottenuta allo stesso test rispettivamente prima e dopo il training di riabilitazione. L'etichetta "no" si riferisce all'assenza di blindsight, determinata da un livello di accuratezza inferiore al caso indipendentemente dalla consapevolezza riportata, mentre il termine "visione" fa riferimento alla percezione consapevole vera e propria, dettata da un livello di accuratezza superiore al caso e consapevolezza superiore a 1 nella scala di awareness

Il lato colpito da emianopsia non sembra essere predittivo del tipo di *blindsight* manifestato: infatti, sia i pazienti con emianopsia destra (3) sia quelli con emianopsia sinistra (7) riportano *blindsight* di tipo 1 e 2, indipendentemente dal lato affetto (come si può osservare nel grafico 4.7).²

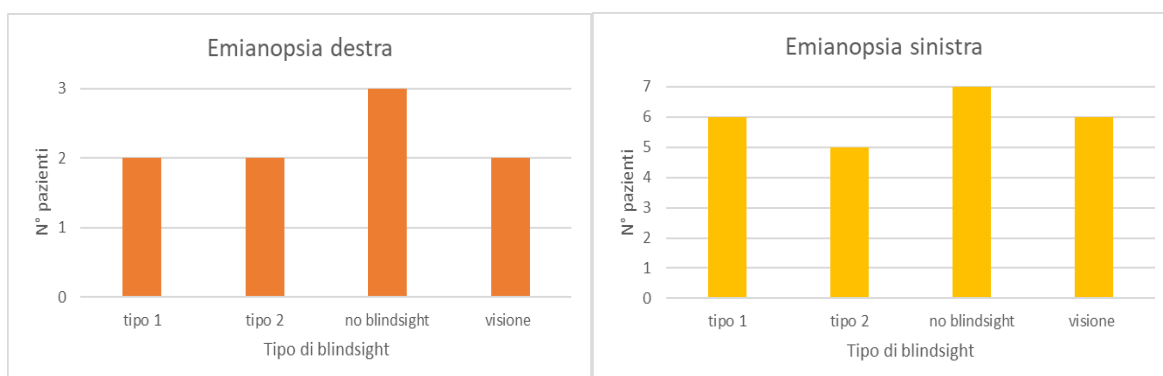


Grafico 4.7. Pazienti con emianopsia destra e sinistra a confronto: non c'è alcuna differenza nel tipo di blindsight manifestato e non c'è una prevalenza di un tipo sull'altro determinata dal CV affetto.

² Se si analizzano nel dettaglio le quattro condizioni del test dei volti, che contengono gli stessi tipi di stimoli ma presentati a frequenze spaziali diverse, emerge che il 50% dei pazienti riporta lo stesso tipo di percezione visiva indipendentemente dal compito richiesto, mentre 3 pazienti su 10 mostrano continuità nel tipo di blindsight manifestato nello stesso compito (genere o emozione), indipendentemente dalla presenza del filtraggio. Tuttavia, non è possibile concludere se questi risultati siano dovuti al caso o a una correlazione realmente presente nella popolazione clinica.

Infine, non è emersa alcuna correlazione tra l'area lesionata e il tipo di *blindsight* riportato: infatti, i pazienti accomunati dalla stessa area lesionata hanno manifestato entrambi i tipi di *blindsight* (come mostrato nel grafico 4.8).

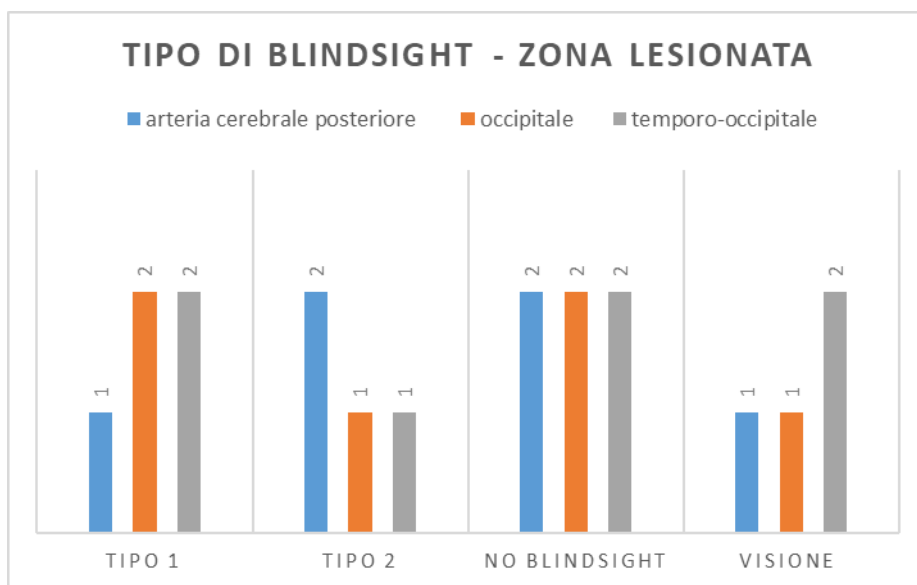


Grafico 4.8. L'altezza delle barre rappresenta il numero di pazienti (scritto anche sul vertice) che ha manifestato un certo tipo di percezione visiva (riportata in basso). I colori delle barre indicano il tipo di lesione. Non è stato calcolato il numero di volte che lo stesso paziente ha manifestato lo stesso tipo di blindsight, ma si è calcolato come 1 ciascun paziente che avesse riportato almeno una volta quel tipo di blindsight.

Le analisi della correlazione tramite indice r di Pearson hanno riportato una correlazione moderata ($r = -.681$, $p = .005$) tra le performance al test gabor flicker (eseguito prima di aver intrapreso un percorso riabilitativo) e le soglie ottenute nella terza posizione delle condizioni motion e flicker (mediate insieme). Un valore r negativo è dovuto al fatto che, nell'NRT, un innalzamento delle soglie è indice di un peggioramento della prestazione. Quindi, in questo caso, la correlazione negativa esprime un andamento che va nella stessa direzione per entrambi i test, o in negativo in segno di peggioramento (valore basso nel test gabor flicker e soglia che si avvicina allo 0,9 nell'NRT) o in positivo in segno di miglioramento (valore alto nel test gabor flicker e soglia che si avvicina allo 0,01 nell'NRT). La stessa analisi è poi stata effettuata sostituendo le soglie ottenute nella condizione motion e flicker con quelle ottenute nella condizione statico, solo nell'orientazione verticale e solo

in terza posizione, e anche in questo caso è emersa una correlazione moderata ($r = - .416, p = .025$).

Il confronto tra le soglie ottenute nella terza posizione della condizione statico con quelle ottenute nelle condizioni motion e flicker (mediate insieme) non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa, tranne per 4 pazienti su 14 ($t(22) = 2.157, p = 0.042$, $t(85) = 3.944, p < .001$, $t(20) = 2.743, p = 0.013$, $t(33) = 2.186, p = 0.036$), che hanno riportato prestazioni migliori nelle condizioni motion e flicker ($M = 0,548916, DS = 0,329557$; $M = 0,27418, DS = 0,143763$; $M = 0,841419, DS = 0,113132$; $DS = 0.61, M = 0.19$) rispetto alla condizione statico ($M = 0,706105, DS = 0,270988$; $M = 0,348891, DS = 0,122454$; $M = 0,914197, DS = 0,087328$; $M = 0.684, DS = 0.176$).

L'analisi di correlazione tra le soglie ottenute nella condizione statica dell'NRT e le prestazioni al test silhouettes non ha evidenziato una significatività ($r = -0.202, p = .51$). Questo sta a indicare che le proprietà temporali (in questo caso statiche) non sono importanti nel determinare il trasferimento del training a uno stimolo non allenato.

4.4 Effetti della riabilitazione con NRT

Per indagare gli effetti della riabilitazione con NRT sul *blindsight*, sono state analizzate le soglie ottenute nella terza posizione di tutte le condizioni. In media, non è emerso alcun miglioramento significativo né nella condizione statico ($t(13) = 1.187, p = 0.257$), né nella condizione motion ($t(13) = 1.223, p = .243$), né nella condizione flicker ($t(13) = - .289, p = .07$).³ Il t-test a una coda per campioni accoppiati mostra che la differenza tra le prestazioni pre e post non è statisticamente significativa, né per il test gabor flicker ($t(5) = 1.843, p = .125$), né per il test delle silhouettes ($t(5) = 0.725, p = .501$).

³ Tuttavia, alcuni pazienti hanno riportato un abbassamento delle soglie: infatti, osservando i grafici (riportati nell'appendice) raffiguranti le prestazioni di ogni paziente in ciascuna condizione, si nota che le rette di regressione del 50% dei pazienti vanno drasticamente verso il basso, in tutte le condizioni. Per 6 di questi pazienti, sono state confrontate le prestazioni al test delle silhouettes e al test gabor flicker prima e dopo aver eseguito il training.

Il confronto tra prestazioni pre e post training al test delle silhouettes e al test gabor flicker è stato poi eseguito sull'intero campione sperimentale, inclusi i pazienti che non avevano ottenuto evidenti miglioramenti alle soglie dell'NRT. Nonostante non ci sia stata una riduzione delle soglie, è emerso un miglioramento significativo nell'accuratezza tra le prestazioni prima e dopo il training sia per il test delle silhouettes ($t(11) = 2.56, p = .026$) che per il test gabor flicker ($t(11) = 2.33, p = .04$), con una variazione percentuale per il primo pari al 33,75% e per il secondo pari al 25%.⁴ Oltre ad aver aumentato l'accuratezza di risposta per entrambi i test, il training con NRT ha incrementato il grado di consapevolezza in 9 pazienti su 12 nel test gabor flicker e in 6 pazienti su 12 nel test delle silhouettes. Questi risultati sono riassunti nella tabella 4.3.

	gabor flicker pre	gabor flicker post	silhouettes pre	silhouettes post
s 1	no	visione	no	tipo 2
s 2	no	visione	visione	visione
s 3	tipo 1	no	visione	visione
s 4	visione	visione	no	visione
s 5	no	visione	tipo 2	visione
s 6	no	tipo 1	no	no
s 7	no	visione	tipo 1	visione
s 8	tipo 1	visione	no	no
s 9	no	no	tipo 2	tipo 2
s 10	no	no	tipo 1	visione

⁴ Per quanto riguarda il test delle silhouettes, dei 6 pazienti che non avevano raggiunto un'accuratezza superiore al caso, 2 hanno conseguito una performance superiore al caso e un livello di consapevolezza maggiore di 1 nel post test, mentre uno ha raggiunto valori di consapevolezza e accuratezza sufficienti per poter parlare di *blindsight* di tipo 2; solo 3 sono rimasti al di sotto del livello del caso anche dopo la riabilitazione con NRT. I 2 pazienti che anche al pre test avevano manifestato visione vera e propria hanno riportato lo stesso risultato anche al post test. Entrambi i pazienti con *blindsight* di tipo 1 iniziale sono passati a visione vera e propria, mentre dei 2 pazienti con *blindsight* di tipo 2 in origine, uno è rimasto stabile mentre l'altro ha aumentato il livello di consapevolezza dello stimolo, raggiungendo la soglia che permette di parlare di visione vera e propria. Nel test gabor flicker, invece, solo un paziente ha mostrato visione consapevole fin dall'inizio e l'ha mantenuta anche al termine della riabilitazione. Dei 2 pazienti che hanno manifestato *blindsight* di tipo 1 nel pre test, uno è passato a visione vera e propria, l'altro non ha raggiunto un livello superiore al caso nel post test. Infine, dei 9 pazienti che hanno riportato un'accuratezza al di sotto del caso nel pre test, 3 non hanno avuto cambiamenti significativi, mentre uno è passato a *blindsight* di tipo 1 e 5 addirittura a visione vera e propria.

s 11	no	no	no	no
s 12	no	visione	no	visione

Tab. 4.3. La tabella riassume i risultati relativi al blindsight ottenuti dai pazienti. No = accuratezza inferiore al livello del caso, indipendentemente dalla consapevolezza riportata. Tipo 1 = accuratezza superiore al caso e consapevolezza pari a 0. Tipo 2 = accuratezza superiore al caso e consapevolezza pari a 1. Visione = accuratezza superiore al caso e consapevolezza ≥ 2 .

CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE

Il presente studio si è posto l'obiettivo di approfondire il *blindsight* nei pazienti con emianopsia, analizzando i risultati da loro ottenuti nei compiti realizzati per valutare la presenza di tale fenomeno.

Il *blindsight* consiste nella capacità da parte del soggetto di localizzare uno stimolo visivo, situato nel campo cieco, in assenza di consapevolezza dello stesso. In letteratura, è presente una vasta gamma di studi che dimostra la presenza di un range limitato di frequenze spaziali e temporali entro il quale il *blindsight* si manifesta. Tale range va da 0,5 a 2 cicli/° per le frequenze spaziali (Barbur et al., 1994; Morland et al., 1999; Sahraie et al., 2003) e tra 5 e 20 Hz per le frequenze temporali (Weiskrantz et al., 1991; Sahraie et al., 2008). L'ipotesi che ne consegue è che, se il *blindsight* si basa principalmente su frequenze spaziali basse, allora i pazienti con emianopsia avranno difficoltà a percepire (inconsapevolmente, quindi tramite *blindsight*) quegli stimoli che non contengono al loro interno questa gamma di frequenze. Al contrario, il *blindsight* sarà attivato preferenzialmente quando lo stimolo presentato nel campo visivo cieco contiene frequenze spaziali basse.

Partendo dalla constatazione che esiste un *blindsight* affettivo (de Gelder et al., 1999) e che, nei soggetti sani, le frequenze spaziali basse sono sufficienti per il riconoscimento di un volto (Fiorentini, Maffei & Sandini, 1983), si è deciso di somministrare il test dei volti ai pazienti del campione sperimentale. Siccome le due condizioni di questo test (genere ed emozione) attivano diverse frequenze spaziali (rispettivamente basse e alte), una migliore prestazione nel compito di discriminazione del genere rispetto al compito di discriminazione dell'emozione sarebbe indicativa del fatto che il *blindsight* si attivi preferenzialmente per le basse frequenze spaziali.

Prima di trarre conclusioni dai risultati ottenuti nel compito di discriminazione del genere e dell'emozione, tutti i pazienti sono stati esaminati con la perimetria Rarebit, un test perimetrico in grado di evidenziare i danni al campo visivo causati da malattie neurologiche (Aleci et al., 2012). Il vantaggio di questo tipo di esame è che, piuttosto che stimare la soglia della funzione visiva, il test esprime l'integrità funzionale del campo visivo in ogni locus come percentuale delle risposte corrette (*Hit Rates*, HR) sul totale delle presentazioni. In

questo studio, la perimetria Rarebit è stata utilizzata per indagare la correlazione tra l'estensione del campo visivo danneggiato e l'accuratezza nella risposta ai compiti usati per testare il *blindsight* nei pazienti del campione sperimentale. Siccome il *blindsight* si definisce come capacità di percepire uno stimolo senza esserne consapevoli, l'assunto è che non ci sia alcuna correlazione tra performance e dimensione del campo visivo preservato (o dello scotoma). Se dovesse esserci una correlazione positiva del tipo "maggiore dimensione del campo visivo vedente, migliore performance", vorrebbe dire che i pazienti vedono il volto direttamente e non tramite vie alternative che bypassano V1 e questo perché lo stimolo non è stato presentato interamente nell'area cieca oppure perché i pazienti compiono dei movimenti oculari strategici al fine di portare lo stimolo nell'area vedente. Infatti, durante lo svolgimento di questo e altri test, non è stato utilizzato un *eye tracker* per controllare la fissazione e i movimenti oculari. L'inutilizzo di questo strumento non ha permesso di garantire che in ogni prova lo stimolo sia sempre ricaduto all'interno del campo cieco dei pazienti e che questi non abbiano mai attuato dei movimenti oculari, anche inconsapevoli, spostando lo sguardo dal punto di fissazione centrale per far ricadere lo stimolo all'interno della zona vedente.

Le analisi sembrano confermare l'ipotesi attesa: non è emersa alcuna correlazione tra il punteggio ottenuto alla perimetria Rarebit e la performance al test dei volti, al test gabor flicker e al test delle silhouettes eseguiti prima del training riabilitativo. Questo permette di considerare la possibilità che ogni risposta accurata al test sia stata determinata dall'attivazione di vie extrastriate che bypassano V1 e che non raggiungono la soglia della consapevolezza. Inoltre, il fatto che l'accuratezza di risposta nei controlli sia superiore al caso in tutte le condizioni di entrambi i compiti del test dei volti in entrambi gli emicampi ci permette di concludere quasi certamente che risultati diversi nel campione sperimentale siano dovuti al deficit visivo, essendo l'unico fattore che differenzia i due gruppi.

Poiché il *blindsight* si definisce come la capacità del paziente di discriminare gli stimoli presentati nell'emicampo visivo cieco in assenza di consapevolezza e con un'accuratezza superiore al caso (Weiskrantz et al., 1974), è stato analizzato il livello di accuratezza per ogni compito (genere/emozione) e in ogni condizione (con filtraggio e senza filtraggio) del test dei volti nel campo visivo cieco. Le analisi suggeriscono che, dei pazienti con un livello di consapevolezza assente o quasi, la maggior parte ha manifestato *blindsight*, definito come un livello di accuratezza superiore al caso e un grado di consapevolezza uguale a 0 o 1. Di

questi, una metà l'ha mostrato solo nel compito di genere, filtrato e non, ma non nel compito di riconoscimento dell'emozione. L'altra metà, invece, l'ha manifestato in entrambi i compiti e nessun paziente ha manifestato *blindsight* esclusivamente nel compito di discriminazione dell'emozione. Nel complesso, questi risultati sembrano confermare l'ipotesi di Trevethan e Sahraie (2003), i quali sostengono l'esistenza, a seguito di una lesione a V1, di canali spazio-temporali residui maggiormente sensibili alle frequenze spaziali basse, come quelle coinvolte nel compito di riconoscimento del genere.

Inoltre, dall'indagine qualitativa sulla consapevolezza riportata dai pazienti, è emerso che non c'è alcuna differenza tra la consapevolezza nel compito di genere e la consapevolezza nel compito di emozione nello stesso paziente, così come nel campione complessivo: ciò significa che non sussiste una correlazione tra la richiesta del compito (identificare il genere o l'espressione emotiva) e il tipo di *blindsight* che questa innesca nel paziente. Solo un soggetto ha riportato una valutazione soggettiva diversa tra i due compiti, raggiungendo un livello di consapevolezza quasi pieno nel compito di discriminazione dell'emozione, ma riportando un livello di accuratezza superiore al caso e in assenza di consapevolezza (quindi *blindsight*) nel compito di genere. Questo dato conferma ulteriormente l'ipotesi di Trevethan e Sahraie (2003), secondo cui è più facile che il *blindsight* si manifesti con frequenze spaziali basse.

Un altro risultato interessante è che, indipendentemente dalla consapevolezza, i pazienti con emianopsia hanno meno difficoltà a discriminare il genere rispetto all'espressione. Infatti, l'accuratezza nelle risposte al compito di discriminazione del genere, sia filtrato che non, è maggiore rispetto all'accuratezza nel compito di discriminazione dell'emozione, sia filtrato che non. Inoltre, la maggior parte dei pazienti del gruppo sperimentale manifesta *blindsight* nel compito di genere, in entrambe le condizioni, ma non in quello di discriminazione dell'emozione. Questi risultati sembrano dimostrare che i pazienti con *blindsight* traggono più beneficio dalle informazioni provenienti dalle basse frequenze spaziali, come quelle contenute nell'informazione genere, piuttosto che dalle alte. Questo era previsto, se letto alla luce della vasta gamma di ricerche che hanno individuato una relazione tra frequenze spaziali e caratteristiche del volto percepite. Tra i tanti, Sergent (1985) ha dimostrato, su soggetti neurologicamente sani, che le basse frequenze trasmettono informazioni globali, sufficienti a fornire solo indizi grezzi sulla configurazione del volto mediante strategie di riconoscimento configurazionali, mentre le alte frequenze spaziali trasmettono informazioni

più dettagliate per il riconoscimento preciso dell'identità, tramite strategie analitiche basate sull'analisi delle singole componenti. Quindi, se il *blindsight* si verifica principalmente con stimoli che contengono basse frequenze spaziali, la conseguenza che ne deriva è che nel compito di genere ci si attende un maggior numero di risposte corrette e assente o quasi assente consapevolezza; al contrario, l'elaborazione più fine, come quella necessaria per interpretare le espressioni emotive, risente maggiormente del deficit visivo del paziente, non rientrando nei limiti delle frequenze spazio-temporali che mediano il *blindsight*. Come previsto, è emersa una differenza statisticamente significativa tra la prestazione al compito di riconoscimento dell'emozione e quella al compito di riconoscimento del genere, a discapito della teoria di Vuilleumier e colleghi (2003), secondo cui le espressioni facciali spaventate (utilizzate nel compito di riconoscimento dell'emozione) contengono per lo più le basse frequenze spaziali, a differenza delle altre espressioni emotive che privilegiano quelle alte. Se così fosse, le prestazioni al compito di riconoscimento dell'emozione e quelle al compito di riconoscimento del genere sarebbero state simili, perché entrambi richiederebbero l'intervento delle basse frequenze spaziali e non risentirebbero dell'assenza di quelle alte provocata dal deficit visivo.

Una similarità tra il campione sperimentale e il campione di controllo è emersa per la condizione con filtraggio, nella quale entrambi i gruppi hanno manifestato una migliore prestazione per il compito di genere piuttosto che in quello di discriminazione dell'emozione. Questo risultato concorda con gli studi di Sergent (1985), secondo i quali l'informazione "genere" viene convogliata attraverso le basse frequenze spaziali, disponibili anche nei pazienti con emianopsia attraverso il *blindsight*, mentre l'informazione "emozione" viene resa nota attraverso le alte frequenze spaziali, che nella condizione con filtraggio non sono disponibili essendo state escluse tramite l'applicazione di un filtro passa-basso. Quindi, l'assenza delle frequenze spaziali alte nel compito di riconoscimento dell'emozione incide negativamente sulla performance del gruppo di controllo, che in condizioni normali sarebbe in grado di acquisire informazioni dalle alte frequenze, e incide negativamente anche sui pazienti, i quali per loro natura non possono accedere alle alte frequenze spaziali essendo al di fuori del range entro cui si verifica il *blindsight*.

Al di là dell'effetto banale del campo visivo per il gruppo, per il quale la differenza tra prestazione nel campo visivo destro e sinistro è emersa solo nel gruppo sperimentale e non in quello di controllo, inaspettatamente la differenza tra le medie delle accuratezze dei

pazienti all'interno dell'emicampo vedente e quelle dei controlli all'interno dell'emicampo visivo destro è risultata significativa: ciò significa che, anche dove i pazienti vedono, hanno difficoltà a discriminare e percepire gli stimoli. L'ipotesi più probabile è che il fatto di avere uno scotoma provochi uno shift di fissazione verso il campo visivo emianoptico, che permette ai pazienti di vedere meglio nel campo visivo cieco, ma peggio nel campo visivo vedente. Infatti, al contrario dei controlli che superano il livello del caso in tutte le condizioni, dei pazienti del gruppo sperimentale solo poco più della metà supera il caso in tutte le condizioni quando lo stimolo è stato presentato nel campo visivo vedente. Gli altri hanno difficoltà variabili nella condizione di genere o di emozione. Osservando però nel dettaglio i risultati ottenuti nel compito di genere non filtrato dal campione sperimentale nel campo preservato e dal gruppo di controllo nell'emicampo visivo destro, si nota che la differenza delle medie non è statisticamente significativa, mentre lo è quella tra le medie dei controlli nell'emicampo visivo sinistro e dei pazienti nel loro emicampo cieco.

Il fattore condizione (con filtraggio o senza filtraggio passa basso) ha un'influenza maggiore nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo, in quanto il primo può fare affidamento, secondo l'ipotesi di Sergent, esclusivamente sulle basse frequenze spaziali, che nelle condizioni filtrata e non del compito di genere sono sufficienti, ma non lo sono nel compito di discriminazione dell'emozione, sia filtrato che non. Questo spiega perché, nei controlli, il fattore condizione non ha un effetto significativo, poiché i soggetti sani, disponendo di entrambe le frequenze, possono riconoscere con facilità sia il genere, che necessita delle basse frequenze spaziali, sia l'espressione emotiva, che invece viene convogliata tramite le alte frequenze. Inoltre, sia per il campione di controllo che per il gruppo di pazienti emianoptici, non è emersa alcuna differenza significativa tra la condizione filtrata e non del compito di genere. Questo risultato è in linea con l'ipotesi di Sergent (1985), secondo cui le informazioni spaziali basse sono sufficienti per riconoscere informazioni globali sul volto, come quella relativa al genere. Di conseguenza, l'assenza di informazioni relative alle alte frequenze spaziali non ha effetti deleteri in questo compito, né nei pazienti né nei controlli.

Analizzando attentamente il compito di discriminazione dell'emozione, si nota che c'è una differenza consistente tra la performance dei controlli e quella dei pazienti nella condizione senza filtraggio. Il motivo risiede ancora una volta nell'ipotesi di Sergent (1985): in questo caso, le frequenze spaziali alte sono fondamentali per riconoscere e attribuire un significato

all'espressione emotiva e i pazienti con emianopsia non riescono ad accedervi né direttamente tramite visione consapevole né indirettamente tramite visione inconscia (*blindsight*). Nella condizione filtrata dello stesso compito, la media delle performance del gruppo sperimentale è molto simile a quella della condizione non filtrata, perché la loro risposta si può basare in entrambi i casi solo sulle basse frequenze spaziali, indipendentemente dalla disponibilità delle alte. Infatti, la performance in entrambe le condizioni è solo di poco superiore al caso. La differenza diventa invece consistente se si confronta la media delle prestazioni del gruppo di controllo tra la condizione senza filtraggio e quella con filtraggio: il passaggio dalla prima alla seconda condizione denota un decadimento dovuto all'assenza delle frequenze spaziali alte, a cui il campione di controllo può e deve rifarsi per poter discriminare l'espressione emotiva, nonostante la media delle performance sia superiore al caso in entrambe le condizioni.

È interessante notare che, nonostante l'accuratezza media nel compito di genere sia maggiore rispetto a quella ottenuta nel compito di emozione, anche in quest'ultimo la media delle prestazioni del gruppo sperimentale è superiore al caso. Questo risultato si scontra con le ipotesi iniziali, in base alle quali ci si sarebbe dovuti aspettare un'accuratezza ben al di sotto del caso per il riconoscimento delle espressioni emotive, cioè caratteristiche dettagliate riconoscibili tramite le frequenze spaziali alte (Sergent, 1985) e quindi al di fuori del range entro cui si manifesta il *blindsight*. In realtà, considerando esclusivamente i pazienti che hanno riportato una consapevolezza inferiore a 2, e quindi coloro per i quali si può essere sicuri che la visione del volto sia avvenuta inconsapevolmente tramite vie alternative a V1, le accuratèzze medie si abbassano rispetto a quelle che prendevano in considerazione anche i pazienti con consapevolezza ≥ 2 , per i quali invece non c'è garanzia che non siano stati effettuati movimenti oculari strategici al fine di portare lo stimolo nella porzione vedente del campo visivo.

Indipendentemente dalla presenza di visione cieca, è interessante capire perché i pazienti riescono a superare il livello del caso anche in un compito di discriminazione di stimoli che necessitano della presenza di frequenze spaziali alte, come le espressioni emotive, senza però disporre di tale spettro di frequenze a causa del deficit visivo, né direttamente tramite V1 né indirettamente tramite *blindsight*. L'ipotesi più probabile deriva dagli studi di Pessoa e Adolphs (2010) e di LeDoux e Ledoux (1998), secondo i quali l'esistenza di percorsi extrastriati alternativi che coinvolgono il collicolo superiore e l'amigdala, che è il principale

elaboratore di paura, consentirebbe l'elaborazione di espressioni spaventate senza il coinvolgimento di V1: infatti, gli strati superficiali di CS proiettano al pulvinar, che a sua volta proietta a STS, coinvolto nel riconoscimento delle caratteristiche emozionali del volto (Furl et al., 2012; Bernstein & Yovel, 2015). Il livello di accuratezza superiore al caso nella condizione con filtraggio del compito di riconoscimento dell'emozione porta a speculare che la risposta del collicolo superiore e del talamo sia selettiva per le facce spaventate filtrate sulle basse frequenze spaziali. Questo dato supporta l'idea che la via collicolo-pulvinar sia in grado di trasmettere rapidamente informazioni visive relative alla paura e che le componenti a bassa frequenza spaziale del viso siano sufficienti ad attivare l'amigdala, indipendentemente da un'analisi cosciente più lenta nelle vie corticali basata sulle alte frequenze spaziali. Questo potrebbe spiegare perché i pazienti con emianopsia rispondono correttamente a un livello superiore al caso pur non disponendo, apparentemente, di informazioni che consentono il riconoscimento dell'espressione.

Nel complesso, l'evidenza fenomenica ottenuta con il test dei volti suggerisce che bande di frequenze spaziali specifiche (alte o basse) sono sufficienti a svolgere compiti di categorizzazione complessi (in questo caso, genere vs emozione) ma, pur essendo un'informazione in una banda ristretta sufficiente per una categorizzazione o l'altra, ciò non implica che essa sia selettivamente utilizzata quando altre informazioni sono disponibili. I risultati, infatti, non sono così netti da far pensare a una relazione causale tra i canali delle frequenze spaziali e il tipo di categorizzazione. Questo emerge chiaramente dalle prestazioni dei soggetti di controllo nel compito di emozione con filtraggio, in cui la disponibilità delle sole frequenze spaziali basse non provoca effetti così deleteri nella performance, che rimane abbondantemente al di sopra del caso.

L'aggiunta di una condizione con filtraggio passa-alto al test dei volti avrebbe contribuito alla comprensione del ruolo che le diverse frequenze spaziali hanno nella discriminazione delle varie caratteristiche di un volto nei pazienti con emianopsia: infatti, un livello di accuratezza significativamente inferiore nella condizione con filtro passa-alto rispetto a quella con basse frequenze spaziali avrebbe dimostrato l'importanza di queste ultime nel *blindsight*. Eppure, si è visto che la presenza delle sole frequenze spaziali alte non consentiva alcuna percezione da parte dei pazienti, a conferma del fatto che il *blindsight* si basa sulle frequenze spaziali basse. In più, sarebbe utile modificare l'eccentricità degli stimoli utilizzati, fissata ad oggi a 15° di angolo visivo: tale valore fa sì che il viso ricopra un'area

talmente grande da ricadere, almeno in parte, nel campo vedente. Questo errore metodologico, insieme alla mancanza di un controllo dei movimenti oculari tramite *eye tracker*, potrebbe spiegare perché alcuni pazienti con lesioni a V1, e quindi con gravi deficit visivi, siano in grado di rilevare consapevolmente uno stimolo (nella sua interezza o solo alcuni frammenti) anche quando presentato nel campo visivo cieco.

Nella seconda parte della ricerca si è esplorata in maniera più ampia la manifestazione del *blindsight* attraverso la somministrazione di alcuni test di percezione visiva, al fine di comprendere le differenze tra i pazienti con emianopsia che mostrano *blindsight* e quelli che invece non lo manifestano. In particolare, al fine di capire se il *blindsight* sia un fenomeno unitario, che si verifica con le stesse modalità nello stesso paziente indipendentemente dal compito, oppure se differisca in base al tipo di stimolo, è stata confrontata la prestazione al compito di riconoscimento del genere (filtrato e non) del test dei volti con quella al test gabor flicker e al test delle silhouettes. La scelta di correlare questi compiti deriva dal fatto che tutti sfruttano le frequenze spaziali basse, di conseguenza un livello di accuratezza superiore al caso in assenza (o quasi) di consapevolezza dimostrerebbe ancora una volta che i canali residui per il *blindsight* si basano su frequenze spaziali basse. Dai risultati, non è emersa alcuna correlazione tra il tipo di *blindsight* manifestato e i diversi compiti somministrati ai pazienti per testare la visione cieca. Il motivo potrebbe risiedere nella difformità degli stimoli utilizzati e quindi delle aree anatomiche coinvolte: infatti, alcuni studi presenti in letteratura, che trovano conferma anche nei risultati ottenuti nella presente tesi, hanno osservato prestazioni migliori quando ai pazienti era richiesto di rilevare stimoli ad alto contrasto che si muovono o sfarfallano nel campo visivo cieco (Riddoch, 1917), come nel test gabor flicker, piuttosto che di percepirne il colore o la forma (Riddoch, 1917; Holmes, 1918; Pasik et al., 1969), come nel test delle silhouettes. Inoltre, il *blindsight* di tipo 1 è stato associato a una via retinico-tettale (Weiskrantz, 1989; Sahraie et al., 1997) che mantiene intatte le risposte neuroendocrine (Czeisler et al., 1995), le risposte riflesse e l'elaborazione implicita di uno stimolo presentato nel campo cieco (Torjussen, 1978; Marzi et al., 1986), mentre il *blindsight* di tipo 2 permette di rilevare la direzione e l'orientamento di un bersaglio (Weiskrantz, 1986) e di localizzarlo mediante movimenti oculari saccadici (Pöppel et al., 1973; Weiskrantz et al., 1974; Weiskrantz 1989) e/o puntamento manuale (Weiskrantz et al., 1974). Questo suggerisce che le diverse manifestazioni del *blindsight* possono derivare da

specifiche strutture e vie visive sottostanti e che la sede della lesione può determinare se e come il paziente risponderà, a seconda che lo stimolo e il compito utilizzati attivino le aree preservate o quelle lesionate. Questo spiega la presenza di risposte discordanti nello stesso paziente ai diversi compiti, ma non chiarisce né l'assenza di una correlazione tra area colpita dalla lesione, lato emianoptico e tipo di *blindsight*, né l'osservazione che nemmeno a livello complessivo ci sia una prevalenza significativa del tipo di *blindsight* manifestato nel medesimo compito. Infatti, la maggior parte dei pazienti che ha manifestato *blindsight* in almeno due dei sei compiti confrontati (gabor flicker pre e post, silhouettes pre e post, compito di riconoscimento del genere filtrato e non) ha riportato percezioni diverse, dimostrando che il *blindsight* di tipo 1 e 2 possono coesistere nello stesso paziente.

Una spiegazione alternativa dell'assenza di stabilità nel tipo di *blindsight* manifestato dallo stesso paziente nei diversi compiti è la mancanza di punti di riferimento assoluti e oggettivi che gli permettano di valutare con precisione e uniformità il suo livello di consapevolezza nelle varie prove. Infatti, un difetto che è già stato descritto in precedenza è che, nei metodi diretti, la risposta non dipende solo dalla sensibilità verso lo stimolo, ma anche dalle caratteristiche di personalità del soggetto (il cosiddetto “*bias* di risposta”) (Covey, 2009), che potrebbero impedirgli di rispondere con lo stesso criterio nei diversi compiti.

Per tutti questi motivi, sembra che la visione cieca non abbia una fenomenologia univoca, nonostante la medesima origine in tutti i soggetti del campione sperimentale, ovvero un'emianopsia insorta a seguito di un danno a V1, ma sembra essere influenzata dalle caratteristiche di chi la manifesta e dalle attività che la inducono, come affermato da Tamietto e Morrone (2016), secondo i quali il *blindsight* non è un fenomeno unitario ma un insieme di molteplici abilità visive residue.

Negli ultimi quindici anni alcuni autori hanno iniziato a ipotizzare che le capacità di *blindsight* potessero essere migliorate attraverso l'esercizio (Sahraie et al., 2006) e quindi che la visione cosciente compromessa potesse essere ripristinata allenando le capacità visive inconscie all'interno del campo cieco (Ro & Rafal, 2006; Sabel & Kastner, 2000). Questi studi hanno dimostrato che, non solo la sensibilità verso stimoli visivi all'interno del campo visivo non vedente possa essere potenziata attraverso l'utilizzo di training basati sul processo di apprendimento percettivo, ma anche che questo potenziamento possa avvenire con un

concomitante aumento della consapevolezza soggettiva, seppur con notevoli differenze interindividuali (Casco et al., 2018; Chokron et al., 2008; Sahraie et al., 2006, 2013b; Trevathan et al., 2007). Pertanto, nella presente ricerca si è voluto indagare se i pazienti che hanno svolto il training NRT per la riabilitazione dell'emianopsia hanno tratto beneficio anche per la componente cieca della visione, oltre che per quella consapevole. Per farlo, è stato indagato se il grado di consapevolezza sia rimasto costante nel tempo o se invece lo svolgimento di un trattamento riabilitativo abbia comportato un aumento della sensibilità per stimoli presentati nel campo visivo cieco e un concomitante aumento della consapevolezza. Complessivamente, i risultati attestano un consistente ruolo dell'NRT nel miglioramento delle prestazioni per stimoli ad alto contrasto progettati per stimolare i canali spaziali residui nel campo cieco, associato ad un aumento di consapevolezza. Infatti, nonostante nel complesso non sia emersa una significativa riduzione delle soglie in nessuna delle tre condizioni dell'NRT, l'allenamento ha apportato un miglioramento nell'accuratezza della performance ai test gabor flicker e silhouettes. Si è osservato inoltre un aumento di consapevolezza, che ha permesso ad alcuni pazienti di passare da assenza di visione a *blindsight* (di tipo 1 o 2) e ad altri da *blindsight* a visione vera e propria. Se il tipo di *blindsight* può variare nel corso del tempo nello stesso soggetto, con l'aiuto di un training riabilitativo per il disturbo visivo sottostante, significa che il *blindsight* non dipende dalla lesione, che rimane immutata anche dopo la riabilitazione, ma probabilmente dall'esercizio delle funzioni visive residue. Solo un paziente ha mostrato miglioramenti nell'NRT senza però migliorare nei test per il *blindsight*, ma questo può essere facilmente compreso alla luce del fatto che la riabilitazione non sempre agisce su diversi stimoli allo stesso modo: in questo caso, probabilmente, l'esercizio con NRT ha prodotto un aumento significativo di detezione degli stimoli a basso contrasto presentati sul bordo ed entro l'area cieca del campo visivo, ma non di stimoli complessi (come le forme).

È però necessario far chiarezza sulle modalità con cui l'esecuzione costante e ripetuta nel tempo dell'NRT possa favorire un miglioramento della performance ai test per il *blindsight*. Il potenziamento della visione cieca si evince da una riduzione delle soglie di contrasto nella terza posizione dell'NRT, ovvero l'unica che si colloca totalmente all'interno del campo cieco. Al contrario, una riduzione delle soglie nelle prime due posizioni, collocate nella zona di transizione tra campo cieco e campo vedente, è suggestiva di un'espansione del campo visivo vedente conseguente all'apprendimento percettivo. Per capire se il miglioramento sia dovuto al potenziamento del *blindsight* o alla riduzione dell'ampiezza del campo visivo

cieco, è stato necessario analizzare l'evoluzione del livello di consapevolezza in ciascun paziente: infatti, laddove il miglioramento si manifesti come visione consapevole vera e propria, è probabile che ciò sia dovuto a uno spostamento del bordo emianoptico. Al contrario, raggiungere un livello di accuratezza superiore al caso, accompagnato da un aumento di consapevolezza, che però non supera mai il valore di 1 sulla scala di *awareness*, indica un potenziamento del *blindsight*. In questo caso, ci dovrebbe essere una corrispettiva riduzione delle soglie in terza posizione, che è l'unica rappresentativa del *blindsight*, poiché uno stimolo presentato interamente nel campo visivo cieco non può essere rilevato tramite visione consapevole mediata da V1 (se si esclude a priori la possibilità che il paziente effettui dei movimenti oculari), ma solo attraverso l'attivazione di vie alternative extrastriate che quindi non varcano la soglia della consapevolezza.

Dalle analisi, è emerso che gli unici pazienti che hanno riportato un miglioramento significativo nelle soglie in prima e seconda posizione, ma non in terza, sono passati da assenza di visione consapevole o *blindsight* di tipo 1 o 2 a visione consapevole vera e propria. Ciò significa che, come previsto dall'ipotesi sopra descritta, in questi pazienti l'NRT non ha potenziato il *blindsight*, bensì ha espanso il campo vedente tramite l'esercizio. Tale espansione è stata confermata per tutti e tre i pazienti dalla perimetria Rarebit, che ha mostrato un aumento di identificazioni nel campo emianoptico e una riduzione dell'area scomatosa. Purtroppo, non è stato possibile provare la condizione alternativa, cioè miglioramento della performance grazie al potenziamento del *blindsight* tramite NRT, in quanto non c'è stato alcun paziente che ha conseguito un miglioramento notevole in terza posizione senza aver ottenuto una corrispettiva riduzione delle soglie anche in prima e in seconda posizione. Tuttavia, il fatto che solo i test gabor flicker e silhouettes eseguiti dopo la riabilitazione con NRT, e non quelli eseguiti prima, correlino significativamente con la percentuale di risposte corrette ottenute alla perimetria Rarebit suggerisce che la riabilitazione non agisce sulle vie alternative extrastriate potenziando la manifestazione del *blindsight*, ma amplia il campo visivo vedente e/o aumenta la sensibilità del paziente, attraverso l'apprendimento percettivo, verso gli stimoli presentati nel campo cieco. Infatti, la probabilità che il training abbia effetto aumenta con la percentuale di *hits* al Rarebit. Anche la presenza di una correlazione tra gli *hit rates* alla perimetria e la media delle soglie ottenute nelle ultime due settimane di NRT, ma non con quelle ottenute nelle prime due, smentisce la possibilità che il training abbia migliorato le capacità di *blindsight* e ripristinato la visione cosciente compromessa allenando le capacità visive inconscie nel campo cieco, sostenendo

invece l'ipotesi secondo cui l'esercizio abbia espanso il campo visivo vedente. Inoltre, se prima della riabilitazione c'era una correlazione moderata solo tra le performance ottenute al test delle silhouettes e al compito di genere filtrato, questa è aumentata notevolmente quando il confronto ha preso in considerazione i risultati conseguiti dopo il training riabilitativo in tutti e tre i compiti. In più, confrontando attentamente i risultati raggiunti prima e dopo il training nel test gabor flicker e nel test delle silhouettes, si può notare che il miglioramento più diffuso è quello relativo all'accuratezza e, poiché il miglioramento concomitante di accuratezza e consapevolezza sembra essere relato maggiormente all'espansione del campo vedente, che poi comporta di conseguenza la percezione più consapevole dello stimolo, questi risultati indicano che l'NRT non potenzia la visione inconsapevole, ma permette di identificare con più accuratezza e consapevolezza lo stimolo grazie alla riduzione della dimensione dello scotoma.

Un ultimo obiettivo della presente tesi è stato quello di approfondire il substrato neurale che rende possibile la manifestazione del *blindsight*. È noto che, nonostante sia sintonizzato su domini di frequenza spaziotemporale ben definiti, il *blindsight* varia considerevolmente tra gli individui affetti in termini di qualità dell'elaborazione visiva residua che si svolge all'interno del campo cieco e grado di coscienza associato a questa elaborazione (Danckert & Rossetti, 2005). Tuttavia, abbiamo visto che non c'è alcuna correlazione tra area lesionata o emicampo colpito e tipo di *blindsight*, suggerendo che questo sia un fenomeno molto composito che può manifestarsi in momenti e modalità diversi nello stesso paziente, indipendentemente dalla lesione. Le tre diverse condizioni dell'NRT permettono di indagare un ulteriore aspetto: il funzionamento dei canali magnocellulari e parvocellulari nelle funzioni visive residue. I neuroni della via parvocellulare si attivano per le alte frequenze spaziali e basse frequenze temporali, sono maggiormente sensibili alle caratteristiche configurazionali e di forma e rispondono in modo sostenuto a stimoli statici (Hellige, 1996). Al contrario, la via magnocellulare conduce informazioni sul movimento ed è più sensibile alle basse frequenze spaziali e alle alte frequenze temporali (Hellige, 1996). Di conseguenza, una maggiore preservazione dei canali parvocellulari si dovrebbe manifestare con soglie di contrasto più basse (cioè prestazioni migliori) nella condizione statico. Al contrario, prestazioni più accurate nelle condizioni motion e flicker sarebbero indicative di una maggiore preservazione dei canali magnocellulari. Tuttavia, va considerato che, mentre le

fibre retino-striate (distrutte nei pazienti con danni a V1, tranne per alcune eccezioni) rappresentano il 90% del totale, le fibre delle vie alternative costituiscono solo il 10% quindi, anche presupponendo l'attivazione di vie alternative, la performance non raggiungerebbe mai livelli ottimali. Pertanto, partendo dal presupposto che la performance sia in ogni caso mediocre, si è andati alla ricerca di differenze nelle prestazioni delle tre condizioni dell'NRT per capire quale venga svolta meglio, assumendo che si attivi una via alternativa.

Dalle analisi sull'intero campione sperimentale non è emersa alcuna preferenza per una particolare condizione dell'NRT: infatti, le medie delle soglie ottenute dai pazienti in tutte e tre le condizioni sono molto simili. A livello dei singoli dati, però, spicca un piccolo gruppo di pazienti che ha ottenuto soglie significativamente più basse nelle condizioni motion e flicker. Partendo dall'idea di Sahraie e colleghi (2003), l'ipotesi che ne deriva è che, per questi pazienti, si dovrebbe osservare una correlazione maggiore tra le prestazioni al test gabor flicker e alle condizioni motion e flicker dell'NRT, poiché entrambi coinvolgono prevalentemente i canali magnocellulari. Tale ipotesi non ha trovato conferma nelle analisi statistiche (seppur rudimentali, in quanto condotte su soli quattro pazienti), che hanno evidenziato una correlazione moderata tra le performance al test gabor flicker e le soglie di tutte e tre le condizioni dell'NRT, inclusa quella statica, che attiva i canali parvocellulari. Questo risultato può essere spiegato in due modi: o smentendo l'ipotesi di Sahraie, in quanto è impossibile che uno stimolo con frequenza spaziale di 3 CPD e contrasto alto (come quello utilizzato nel test gabor flicker) attivi esclusivamente il canale magnocellulare, o sostenendo l'assenza di una relazione tra compiti che attivano gli stessi canali. Quest'ultima spiegazione sarebbe in linea sia con quanto riportato in precedenza circa l'assenza di una correlazione tra l'area lesionata e il tipo di *blindsight* manifestato, sia con i risultati delle correlazioni tramite indice r di Pearson tra le performance ottenute prima del training ai test silhouettes, gabor flicker e volti nella condizione filtrata del compito di genere. Infatti, non è emersa alcuna correlazione né tra le performance al test gabor flicker e silhouettes, né tra le performance al test gabor flicker e al test dei volti, ma è emersa una correlazione elevata tra le performance in tutte le condizioni del test dei volti (soprattutto elp e glp) e quelle al test delle silhouettes, il che porta a speculare che entrambi si basino sulle frequenze spaziali basse. Infatti, le medie riportate dai controlli nella condizione con filtro passa basso del test delle silhouettes sono leggermente, anche se non significativamente, superiori rispetto a quelle ottenute nella condizione con filtro passa alto.

Tuttavia, l'esigua numerosità dei pazienti inclusi nell'indagine e il fatto che la media complessiva del campione evidenzia una migliore performance al test gabor flicker, indipendentemente dalle prestazioni alle tre condizioni dell'NRT, rendono necessarie ulteriori conferme, magari accompagnando lo svolgimento del test a una concomitante registrazione dell'attività cerebrale. In questo modo, sarebbe possibile osservare non solo quali vie extrastriate si attivano e come proiettano alle aree visive corticali bypassando V1, ma anche l'eventuale coinvolgimento di isole risparmiate nella corteccia visiva primaria.

L'esigua numerosità del campione non rappresenta una criticità solo nella definizione delle basi neurali, ma in tutte le domande di ricerca della presente tesi, in quanto rende difficile generalizzare i risultati e trarre conclusioni. Un altro aspetto critico da segnalare è la scelta delle frequenze spaziali nel compito NRT, che superano 1 CPD in molti dei pazienti testati. Infatti, uno studio di Huxlin e colleghi ha osservato che il miglioramento post training nella sensibilità al contrasto avviene entro una gamma limitata di frequenze spaziali (da 0.5 a 1 c/°) e temporali (10 Hz). Essi hanno quindi ipotizzato che i canali di frequenza spaziotemporale possano influenzare il recupero visivo indotto dall'allenamento dopo il danno a V1. È quindi importante rispettare questi parametri nei compiti che vengono pensati per potenziare il *blindsight*, come l'NRT in particolare in terza posizione, che è l'unica potenzialmente in grado di stimolare un miglioramento della visione cieca nel tempo. Pertanto, impostare una frequenza spaziale pari a 1 CPD, che corrisponde al limite massimo entro il quale si manifesta un miglioramento nel *blindsight* secondo Huxlin e colleghi, è conveniente.

Un'ulteriore difficoltà della ricerca ha riguardato l'analisi di quei pazienti per i quali i CPD sono stati modificati nel corso del training. In questo caso, non potendo confrontare le soglie ottenute con frequenze spaziali diverse, si è deciso di raggruppare i dati in modo che fossero relativi agli stessi CPD in terza posizione. Questo espediente, seppure abbia consentito il confronto, ha impedito un'analisi globale dell'andamento. Tuttavia, anche laddove i CPD fossero stati gli stessi, sarebbe stato difficile confrontare le soglie ottenute all'NRT nel tempo in quanto, al diminuire delle soglie, ovvero al migliorare della prestazione, le posizioni degli stimoli nel campo visivo vengono modificate per mantenere il compito allenante. Questo rende difficile capire se l'oscillazione delle prestazioni sia dovuta a un cambiamento nella visione del paziente o alla modifica dei parametri. Infatti, è certo che lo spostamento dello stimolo in una posizione più interna al campo cieco renda il compito più difficile e provochi

un aumento delle soglie, ovvero un peggioramento della prestazione. Quello che si è cercato di fare è stato confrontare le prestazioni nel lungo termine, in modo da ridurre il più possibile gli effetti della modifica delle posizioni. Sarebbe stato sicuramente più facile confrontare prestazioni ottenute con la stessa posizione dello stimolo nel campo visivo, ma questo avrebbe probabilmente portato a un effetto soffitto, cioè al raggiungimento del massimo miglioramento possibile in quelle posizioni senza un costante allenamento per il paziente e senza la possibilità di ottenere una consistente espansione del campo visivo vedente.

Inoltre, lo studio raggruppa pazienti i cui disturbi del campo visivo derivano da danni di diversa natura (ictus emorragici, ischemici, lesioni cerebrali traumatiche, tumori, malformazioni artero-venose), sostenuti a diverse età. Questo complica l'interpretazione dei risultati, in quanto il periodo di vita può influenzare significativamente il potenziale di plasticità e compensazione (Teo et al., 2012): infatti, quando il danno si verifica alla nascita o in tenera età, le prestazioni visive sono migliori rispetto a quando il danno si verifica in età adulta (de Gelder et al., 2008). Una possibile soluzione potrebbe essere quella di raccogliere informazioni dettagliate sul tipo di lesione, sulla risposta al training e altre informazioni rilevanti in un database condiviso disponibile per tutta la comunità scientifica. In questo modo, sarebbe più facile comprendere sia le diverse manifestazioni di *blindsight* che derivano da lesioni diverse, sia il potenziale di recupero e l'evoluzione del livello di consapevolezza.

CONCLUSIONI

È noto che l'emianopsia sia un disturbo invalidante, con conseguenze drastiche sull'autonomia e la qualità di vita della persona affetta (Horton et al., 2017). Sebbene possa verificarsi un importante recupero spontaneo nelle prime settimane o mesi dopo il danno, questo tipo di deficit è considerato stabile e permanente, perciò i pazienti vengono spesso rimandati a casa senza riabilitazione visiva. Nei casi in cui venga raccomandata una terapia, ci si concentra su strategie di compensazione o sull'uso di sostituzioni, come le lenti prismatiche che, sebbene in grado di migliorare il funzionamento visivo e la qualità della vita, non agiscono direttamente sul deficit visivo. Nonostante la diffusione dell'emianopsia, l'obiettivo di ripristinare la visione dopo il danno alla via retino-genicolo-striata è ancora una sfida per scienziati e medici. Nel frattempo, ci si impegna ad allenare le funzioni visive residue, incluse quelle inconsapevoli.

Nel presente studio, abbiamo visto che l'allenamento della discriminazione visiva in zone cieche del campo visivo può generare un evidente miglioramento osservato sia sulla perimetria che sul livello di consapevolezza soggettiva, anche nei pazienti che non migliorano per gli stimoli specificamente allenati nel training. Tale miglioramento non è riconducibile al potenziamento di vie alternative a V1 che mediano il *blindsight*, quanto all'espansione del campo visivo vedente determinata dall'apprendimento percettivo. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di neuroimaging su pazienti prima e dopo il training per capire se la capacità visiva recuperata derivi da un percorso alternativo preesistente o da un percorso di nuova creazione, per esempio una via visiva secondaria che bypassa V1 e proietta alle cortecce extrastriate.

Nonostante le limitazioni intrinseche a questo studio, prima fra tutte l'esigua numerosità del campione, i risultati ottenuti rimangono interessanti per diversi motivi. In primo luogo, illustrano una forma di trasferimento dell'apprendimento nei pazienti emianoptici, che si traduce in un aumento della consapevolezza e dell'accuratezza per stimoli complessi e ad alto contrasto, come le forme, a seguito di un allenamento di discriminazione visiva di stimoli a basso contrasto. In secondo luogo, questo aumento della sensibilità è stato confermato in modo affidabile dalla perimetria Rarebit e può quindi essere applicato nella

quotidianità. Per esserne certi, sarebbe utile somministrare al *follow up* un questionario sulle limitazioni permaste e sui benefici ottenuti dal training nelle attività della vita quotidiana, per vedere se chi riporta un miglioramento ai test per il *blindsight* lo riporta anche nella vita reale.

In terzo luogo, l'accuratezza delle risposte fornite dai pazienti nel compito di riconoscimento del genere e dell'emozione conferma l'ipotesi di Sergent, secondo cui le basse frequenze spaziali convogliano le informazioni sul genere mentre le alte quelle sull'espressione emotiva. Di conseguenza, il fatto che la visione cieca si manifesti principalmente per compiti che richiedono il riconoscimento del genere, piuttosto che dell'emozione, conferma che sono le basse frequenze spaziali a mediare questo fenomeno. Tuttavia, non sembra esserci una relazione causale così univoca tra i canali delle frequenze spaziali coinvolte e il tipo di attività richiesta.

In quarto luogo, viene evidenziata la pervasività del difetto visivo di questi pazienti e la conseguente necessità di un trattamento riabilitativo, dal momento che anche nella porzione di campo visivo non affetta da emianopsia, i pazienti non sono così accurati al pari dei controlli. Questo significa che, tramite un processo percettivo, attentivo o puramente visivo, il deficit si diffonde all'intero campo visivo e ne diminuisce la sensibilità. Perciò è importante, nella presa in carico di un paziente emianoptico, valutare non solo la dimensione quantitativa dello scotoma attraverso una perimetria, ma anche la qualità della visione in tutto il campo visivo, per capire quanto il deficit ostacoli la visione nel suo complesso, anche dove la perimetria indica che quella porzione di campo visivo non è inficiata dal danno neurale.

Infine, l'assenza di una correlazione significativa tra le performance ai vari test somministrati, il tipo di *blindsight* manifestato e l'area lesionata non permette di rispondere alle domande sulle basi neurali della visione cieca e sul perché questa si manifesti in alcuni pazienti ma non in altri. Infatti, trarre conclusioni da un'indagine di questo tipo, con soli 17 pazienti di età ed eziologie diverse, è molto pretenzioso e metodologicamente sbagliato, in quanto richiederebbe la disponibilità di referti neuroradiologici che specificino l'estensione della lesione e le coordinate esatte dell'area lesionata. Questi dati andrebbero poi analizzati, insieme a caratteristiche demografiche quali età e sesso, attraverso una *cluster analysis*.

Nel complesso, questi risultati non forniscono prove convincenti che il *blindsight* sia un fenomeno unitario, ma sostengono l'ipotesi contraria secondo cui si tratti di un insieme di molteplici abilità visive residue e che i diversi tipi di *blindsight* siano mediati da diversi percorsi visivi residui. Questa affermazione ha un'importante conseguenza sul training pensato per i pazienti con emianopsia, poiché fa pensare che anche l'allenamento visivo possa funzionare attraverso percorsi diversi in soggetti diversi. Se questo fosse il caso, sarebbe interessante confrontare il tipo di recupero visivo che può essere raggiunto attraverso le regioni risparmiate di V1 vs le vie extragenicolarie.

Ora che è chiaro che la visione può essere parzialmente recuperata anche nei pazienti cronici, i ricercatori possono spostare la loro attenzione verso la definizione delle proprietà della visione recuperata, chiarendo se si tratti di visione vera e propria o di *blindsight*, dei suoi substrati neurali e, in ultimo, dei suoi limiti. Capire cosa stimola la manifestazione del *blindsight* sarebbe di grande utilità per migliorare la qualità di vita dei pazienti, poiché permetterebbe di creare training con stimoli più ecologici che, al pari di quelli creati ad hoc in laboratorio, riescano a stimolare il *blindsight* e migliorare la sensibilità dei pazienti in attività quotidiane come la guida o le uscite in luoghi pubblici. Future sperimentazioni potrebbero anche indagare l'utilità della tDCS in un training specifico per il *blindsight*, vista la sua efficacia nell'espansione del campo visivo vedente nei pazienti con emianopsia.

BIBLIOGRAFIA

Ajina, S., & Bridge, H. (2016). Blindsight and unconscious vision: What they teach us about the human visual system. *The Neuroscientist*, 23(5), 529–541.

Ajina, S., Jünemann, K., Sahraie, A., & Bridge, H. (2021). Increased visual sensitivity and occipital activity in patients with hemianopia following vision rehabilitation. *The Journal of Neuroscience*, 41(28), 5994–6005.

Aleci, C., Usai, T., & Anselmino, F. (2012). Detezione spaziale e sensibilità luminosa differenziale nelle emianopsie omonime. *Ottica Fisiopatologica*, 17, 13–23.

Allen, C. P. G., Sumner, P., & Chambers, C. D. (2014). The timing and neuroanatomy of conscious vision as revealed by tms-induced blindsight. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(7), 1507–1518.

Azzolini, C., Carta, F., Gandolfi, S., Menchini, U., Simonelli, F., & Traverso, C. E. (2015). *Clinica dell'apparato visivo II ed.: Seconda edizione (Italian Edition)*. Edra Masson.

Balsdon, T., & Azzopardi, P. (2015). Absolute and relative blindsight. *Consciousness and Cognition*, 32, 79–91.

Barbot, A., Das, A., Melnick, M. D., Cavanaugh, M. R., Merriam, E. P., Heeger, D. J., & Huxlin, K. R. (2021). Spared perilesional V1 activity underlies training-induced recovery of luminance detection sensitivity in cortically-blind patients. *Nature Communications*, 12(1).

Battaglini, L., Mena, F., & Casco, C. (2020). Improving motion detection via anodal transcranial direct current stimulation. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 38(5), 395–405.

Bear, M., Connors, B., Paradiso, M., Angrilli, A., Casco, C., Maravita, A., Oliveri, M., Paulesu, E., Petrosini, L., & Sacchetti, B. (2016). *Neuroscienze*. Edra.

Bridge, H., Hicks, S. L., Xie, J., Okell, T. W., Mannan, S., Alexander, I., Cowey, A., & Kennard, C. (2010). Visual activation of extra-striate cortex in the absence of V1 activation. *Neuropsychologia*, *48*(14), 4148–4154.

Brusini, P. (2005). Probing glaucoma visual damage by rarebit perimetry. *British Journal of Ophthalmology*, *89*(2), 180–184.

Burra, N., Hervais-Adelman, A., Celeghin, A., de Gelder, B., & Pegna, A. J. (2019). Affective blindsight relies on low spatial frequencies. *Neuropsychologia*, *128*, 44–49.

Casco, C., Barollo, M., Contemori, G., & Battaglini, L. (2018). Neural Restoration Training improves visual functions and expands visual field of patients with homonymous visual field defects. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *36*(2), 275–291.

Cavanaugh, M. R., & Huxlin, K. R. (2017). Visual discrimination training improves Humphrey perimetry in chronic cortically induced blindness. *Neurology*, *88*(19), 1856–1864.

Çelebisoy, N., Öztürk, T., & Köse, T. (2010). Rarebit perimetry in the evaluation of visual field defects in idiopathic intracranial hypertension. *European Journal of Ophthalmology*, *20*(4), 756–762.

Celeghin, A., Bagnis, A., Diano, M., Méndez, C. A., Costa, T., & Tamietto, M. (2019). Functional neuroanatomy of blindsight revealed by activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychologia*, *128*, 109–118.

Celeghin, A., de Gelder, B., & Tamietto, M. (2015). From affective blindsight to emotional consciousness. *Consciousness and Cognition*, *36*, 414–425.

Chokron, S., Perez, C., Obadia, M., Gaudry, I., Laloum, L., & Gout, O. (2008). From blindsight to sight: Cognitive rehabilitation of visual field defects. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *26*(4-5), 305–320.

Christman, S. (1989). Perceptual characteristics in visual laterality research. *Brain and Cognition*, *11*(2), 238–257.

Corallo, G., Bagnis, A., Scotto, R., Iester, M., & Calabria, G. (2006). Rarebit perimetry in soggetti sani: effetto apprendimento e fluttuazione a breve e lungo termine. *Ottica Fisiopatologica*, 139–146.

Cowey, A. (2009). The blindsight saga. *Experimental Brain Research*, 200(1), 3–24.

Cowey, A., & Stoerig, P. (1989). Projection patterns of surviving neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus following discrete lesions of striate cortex: Implications for residual vision. *Experimental Brain Research*, 75(3).

Cowey, A., & Stoerig, P. (1991). The neurobiology of blindsight. *Trends in Neurosciences*, 14(4), 140–145.

Das, A., & Huxlin, K. R. (2010). New approaches to visual rehabilitation for cortical blindness: Outcomes and putative mechanisms. *The Neuroscientist*, 16(4), 374–387.

Das, A., Tadin, D., & Huxlin, K. R. (2014). Beyond blindsight: Properties of visual relearning in cortically blind fields. *Journal of Neuroscience*, 34(35), 11652–11664.

Flevaris, A. V., & Robertson, L. C. (2016). Spatial frequency selection and integration of global and local information in visual processing: A selective review and tribute to Shlomo Bentin. *Neuropsychologia*, 83, 192–200.

Fraser, J. A., Newman, N. J., & Biousse, V. (2011). Disorders of the optic tract, radiation, and occipital lobe. In *Handbook of clinical neurology* (pp. 205–221). Elsevier.

Frisén, L. (2002). New, sensitive window on abnormal spatial vision: Rarebit probing. *Vision Research*, 42(15), 1931–1939.

Gao, Y., & Sabel, B. A. (2017). Microsaccade dysfunction and adaptation in hemianopia after stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(4), 365–376.

Gerbella, M., Caruana, F., & Rizzolatti, G. (2019). Pathways for smiling, disgust and fear recognition in blindsight patients. *Neuropsychologia*, 128, 6–13.

Girkin, C. A., & Miller, N. R. (2001). Central disorders of vision in humans. *Survey of Ophthalmology*, 45(5), 379–405.

- Goebel, R., Muckli, L., Zanella, F. E., Singer, W., & Stoerig, P. (2001). Sustained extrastriate cortical activation without visual awareness revealed by fMRI studies of hemianopic patients. *Vision Research*, *41*(10-11), 1459–1474.
- Hellige, J. B. (1996). Hemispheric asymmetry for visual information processing. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *56*, 485–497.
- Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(11), 877–888.
- Hiraoka, T., Hoshi, S., Okamoto, Y., Okamoto, F., & Oshika, T. (2015). Mesopic functional visual acuity in normal subjects. *Plos One*, *10*(7), Articolo e0134505.
- Horton, J. C., Fahle, M., Mulder, T., & Trauzettel-Klosinski, S. (2017). Adaptation, perceptual learning, and plasticity of brain functions. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *255*(3), 435–447.
- Huxlin, K. R., Martin, T., Kelly, K., Riley, M., Friedman, D. I., Burgin, W. S., & Hayhoe, M. (2009). Perceptual relearning of complex visual motion after V1 damage in humans. *Journal of Neuroscience*, *29*(13), 3981–3991.
- Kauffmann, L., Ramanoël, S., & Peyrin, C. (2014). The neural bases of spatial frequency processing during scene perception. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *8*.
- Kitterle, F. L., Christman, S., & Hellige, J. B. (1990). Hemispheric differences are found in the identification, but not the detection, of low versus high spatial frequencies. *Perception & Psychophysics*, *48*(4), 297–306.
- Kletenik, I., Ferguson, M. A., Bateman, J. R., Cohen, A. L., Lin, C., Tetreault, A., Pelak, V. S., Anderson, C. A., Prasad, S., Darby, R. R., & Fox, M. D. (2022). Network Localization of Unconscious Visual Perception in Blindsight. *Annals of Neurology*, *91*(2), 217–224.
- Làdavas, E. (2020). *Neuropsicologia*. Il Mulino.
- Livingstone, M., & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. *Science*, *240*(4853), 740–749.

- Lloyd, D. A., Abrahamyan, A., & Harris, J. A. (2013). Brain-Stimulation induced blindsight: Unconscious vision or response bias? *PLoS ONE*, *8*(12), Articolo e82828.
- Lu, Q., Wang, X., Li, L., Qiu, B., Wei, S., Sabel, B. A., & Zhou, Y. (2018). Visual rehabilitation training alters attentional networks in hemianopia: An fMRI study. *Clinical Neurophysiology*, *129*(9), 1832–1841.
- Matteo, B. M., Viganò, B., Cerri, C. G., Meroni, R., Cornaggia, C. M., & Perin, C. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with blindsight rehabilitation for the treatment of homonymous hemianopia: A report of two-cases. *Journal of Physical Therapy Science*, *29*(9), 1700–1705.
- Melnick, M. D., Tadin, D., & Huxlin, K. R. (2015). Relearning to see in cortical blindness. *The Neuroscientist*, *22*(2), 199–212.
- Overgaard, M. (2011). Visual experience and blindsight: A methodological review. *Experimental Brain Research*, *209*(4), 473–479.
- Overgaard, M., & Mogensen, J. (2015). Reconciling current approaches to blindsight. *Consciousness and Cognition*, *32*, 33–40.
- Pegna, A. J., Khateb, A., Lazeyras, F., & Seghier, M. L. (2004). Discriminating emotional faces without primary visual cortices involves the right amygdala. *Nature Neuroscience*, *8*(1), 24–25.
- Perez, C., & Chokron, S. (2014). Rehabilitation of homonymous hemianopia: Insight into blindsight. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *8*.
- Plow, E. B., Obretenova, S. N., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Merabet, L. B. (2012). Comparison of visual field training for hemianopia with active versus sham transcranial direct cortical stimulation. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *26*(6), 616–626.
- Plow, E. B., Obretenova, S. N., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Merabet, L. B. (2012b). Comparison of visual field training for hemianopia with active versus sham transcranial direct cortical stimulation. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *26*(6), 616–626.

- Ptito, A., & Leh, S. E. (2007). Neural substrates of blindsight after hemispherectomy. *The Neuroscientist*, *13*(5), 506–518.
- Ptito, A., Lepore, F., Ptito, M., & Lassonde, M. (1991). Target detection and movement discrimination in the blind field of hemispherectomized patients. *Brain*, *114*(1), 497–512.
- Ptito, M., Johannsen, P., Faubert, J., & Gjedde, A. (1999). Activation of human extrageniculostriate pathways after damage to area V1. *NeuroImage*, *9*(1), 97–107.
- Radoeva, P. D., Prasad, S., Brainard, D. H., & Aguirre, G. K. (2008). Neural activity within area V1 reflects unconscious visual performance in a case of blindsight. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(11), 1927–1939.
- Rebaï, M., Bernard, C., Lannou, J., & Jouen, F. (1998). Spatial frequency and right hemisphere: An electrophysiological investigation. *Brain and Cognition*, *36*(1), 21–29.
- Reinhard, J. (2005). Does visual restitution training change absolute homonymous visual field defects? A fundus controlled study. *British Journal of Ophthalmology*, *89*(1), 30–35.
- Sabel, B. A. (2008). Plasticity and restoration of vision after visual system damage: An update. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *26*(4-5), 243–247.
- Sagi, D. (2011). Perceptual learning in vision research. *Vision Research*, *51*(13), 1552–1566.
- Sahraie, A., Hibbard, P. B., Trevethan, C. T., Ritchie, K. L., & Weiskrantz, L. (2010). Consciousness of the first order in blindsight. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(49), 21217–21222.
- Sahraie, A., Trevethan, C. T., MacLeod, M. J., Urquhart, J., & Weiskrantz, L. (2013). Pupil response as a predictor of blindsight in hemianopia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(45), 18333–18338.
- Sahraie, A., Trevethan, C. T., MacLeod, M.-J., Weiskrantz, L., & Hunt, A. R. (2013). The continuum of detection and awareness of visual stimuli within the blindfield: From blindsight to the sighted-sight. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *54*(5), 3579.

- Sahraie, A., Treveltham, C. T., Weiskrantz, L., Olson, J., MacLeod, M. J., Murray, A. D., Dijkhuizen, R. S., Counsell, C., & Coleman, R. (2003). Spatial channels of visual processing in cortical blindness. *European Journal of Neuroscience*, *18*(5), 1189–1196.
- Sahraie, A., Weiskrantz, L., Treveltham, C. T., Cruce, R., & Murray, A. D. (2002). Psychophysical and pupillometric study of spatial channels of visual processing in blindsight. *Experimental Brain Research*, *143*(2), 249–256.
- Saionz, E. L., Tadin, D., Melnick, M. D., & Huxlin, K. R. (2020). Functional preservation and enhanced capacity for visual restoration in subacute occipital stroke. *Brain*, *143*(6), 1857–1872.
- Sato, G., Rizzo, R., Toffoli, G., Villani, G., Casco, C., Contemori, G., & Volpe, R. (2017). *Riabilitazione visiva dell'emianopsia*. Fabiano.
- Sergent, J. (1987). Failures to confirm the spatial-frequency hypothesis: Fatal blow or healthy complication? *Canadian Journal of Psychology/Revue Canadienne De Psychologie*, *41*(4), 412–428.
- Solcà, M., Guggisberg, A. G., Schnider, A., & Leemann, B. (2015). Facial blindsight. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*.
- Stoerig, P. (1997). Blindsight in man and monkey. *Brain*, *120*(3), 535–559.
- Stoerig, P. (2006). The neuroanatomy of phenomenal vision: A psychological perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *929*(1), 176–194.
- Striemer, C. L., Whitwell, R. L., & Goodale, M. A. (2019). Affective blindsight in the absence of input from face processing regions in occipital-temporal cortex. *Neuropsychologia*, *128*, 50–57.
- Tamietto, M., & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(10), 697–709.
- The Ferrier Lecture, 1989 - Outlooks for blindsight: Explicit methodologies for implicit processes. (1990). *Proceedings of the Royal Society of London. B. Biological Sciences*, *239*(1296), 247–278.

Van der Stigchel, S., van Zoest, W., Theeuwes, J., & Barton, J. J. S. (2008). The influence of “blind” distractors on eye movement trajectories in visual hemifield defects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(11), 2025–2036.

Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, *6*(6), 624–631.

Weiskrantz, L. (2008). Is blindsight just degraded normal vision? *Experimental Brain Research*, *192*(3), 413–416.

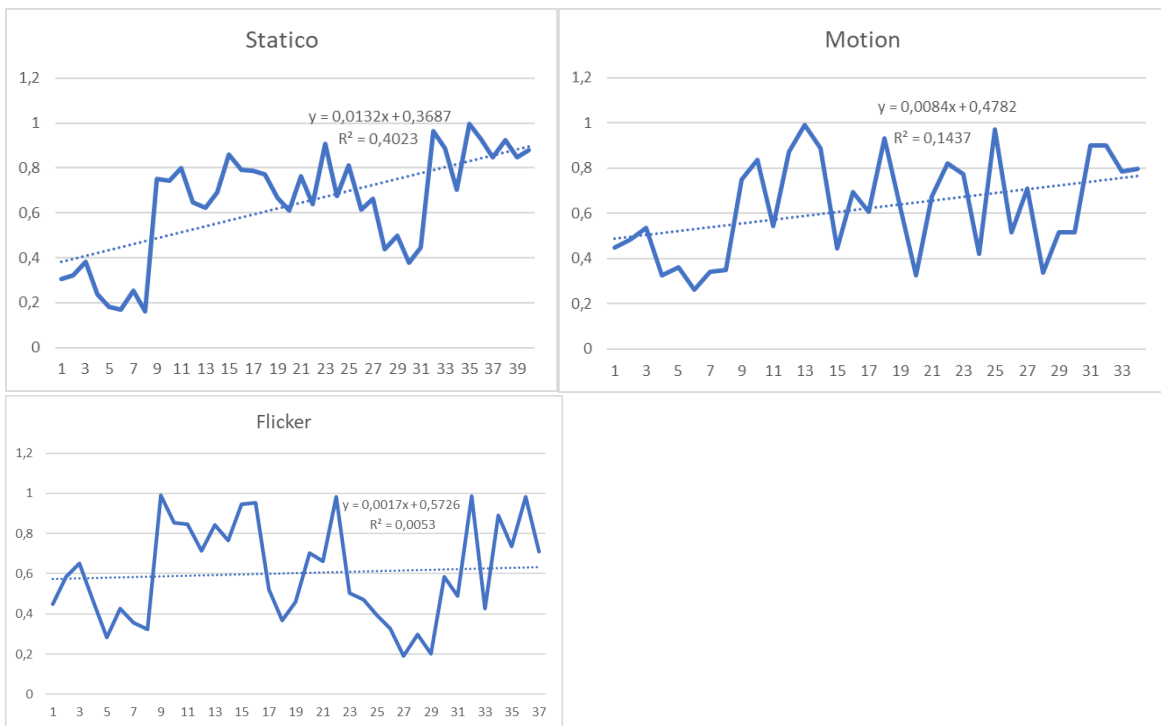
Weiskrantz, L., Warrington, E. K., Sanders, M. D., & Marshall, J. (1974). Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain*, *97*(1), 709–728.

Wüst, S., Kasten, E., & Sabel, B. A. (2002). Blindsight after optic nerve injury indicates functionality of spared fibers. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(2), 243–253.

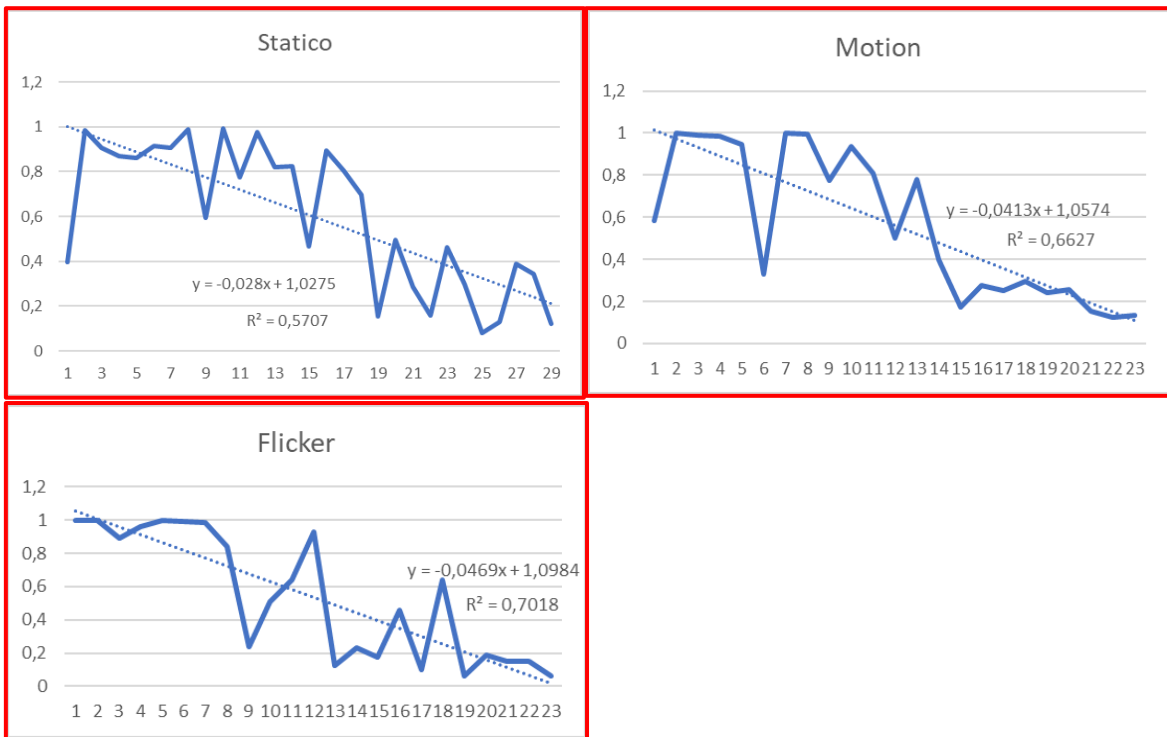
APPENDICE

In questa sezione sono riportati i grafici raffiguranti le soglie di contrasto ottenute nel tempo dai pazienti nelle tre condizioni dell’NRT (statico, motion e flicker). Sull’asse delle y sono indicate le soglie, mentre sull’asse delle x è indicato lo scorrere delle settimane. La riduzione delle soglie, ovvero un miglioramento della performance, è rappresentata da una retta verso il basso. Viceversa, una retta verso l’alto indica una prestazione in peggioramento. I grafici incorniciati di rosso rappresentano i pazienti che hanno riportato una riduzione globale delle soglie di contrasto.

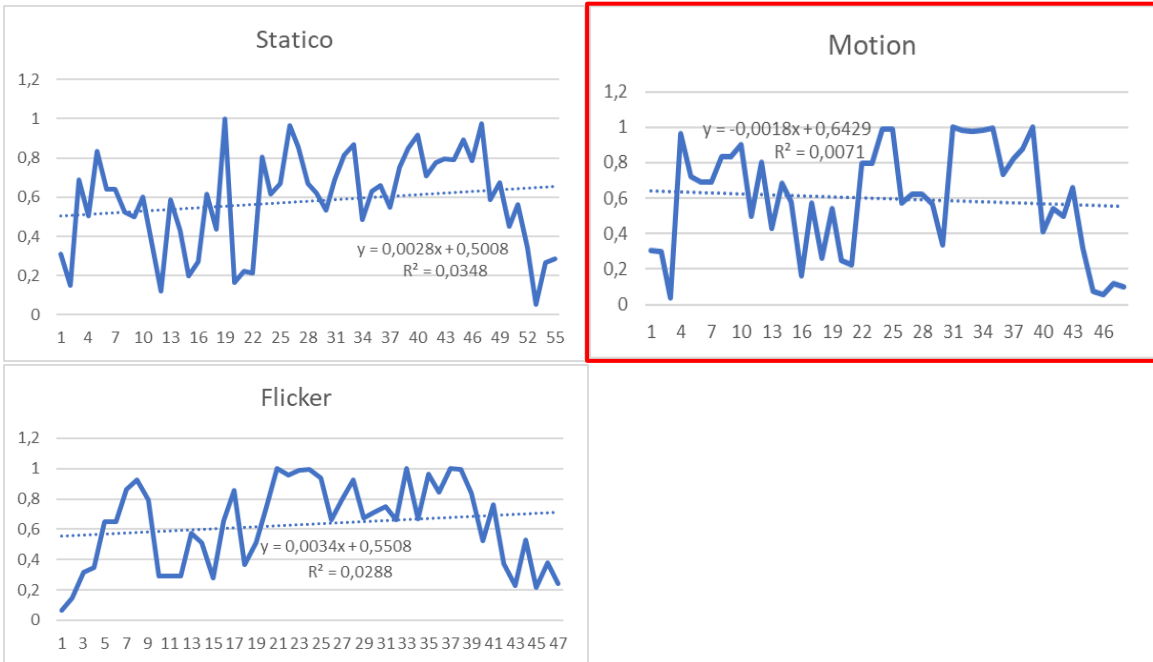
Pz_1



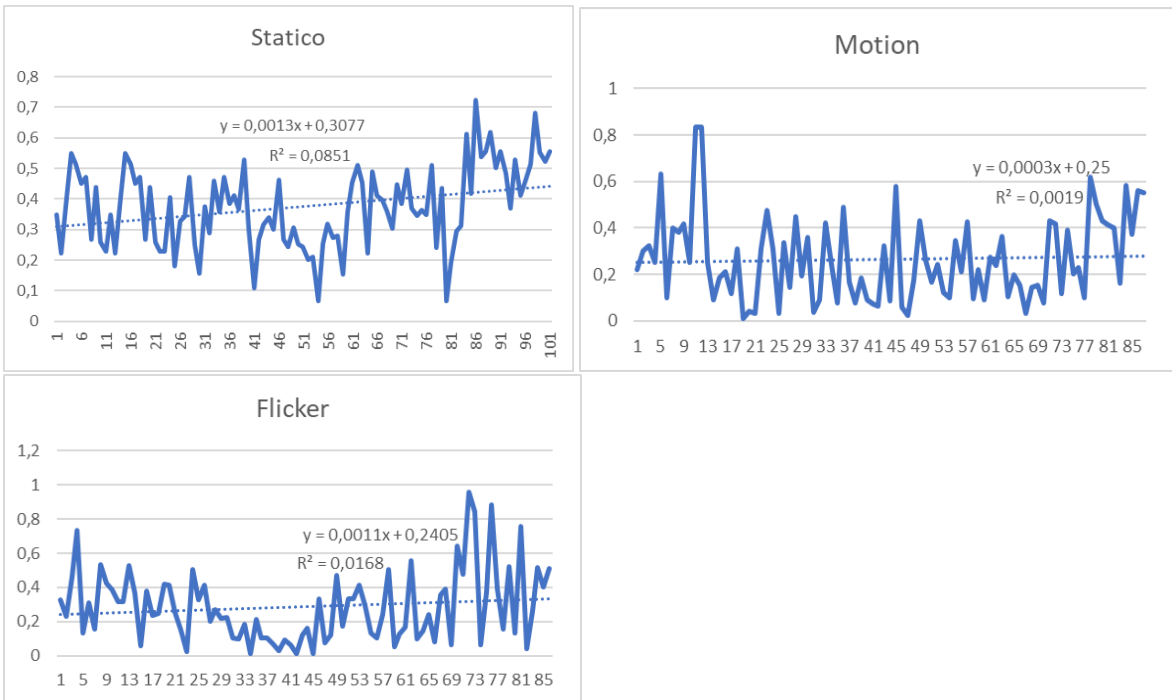
Pz_2



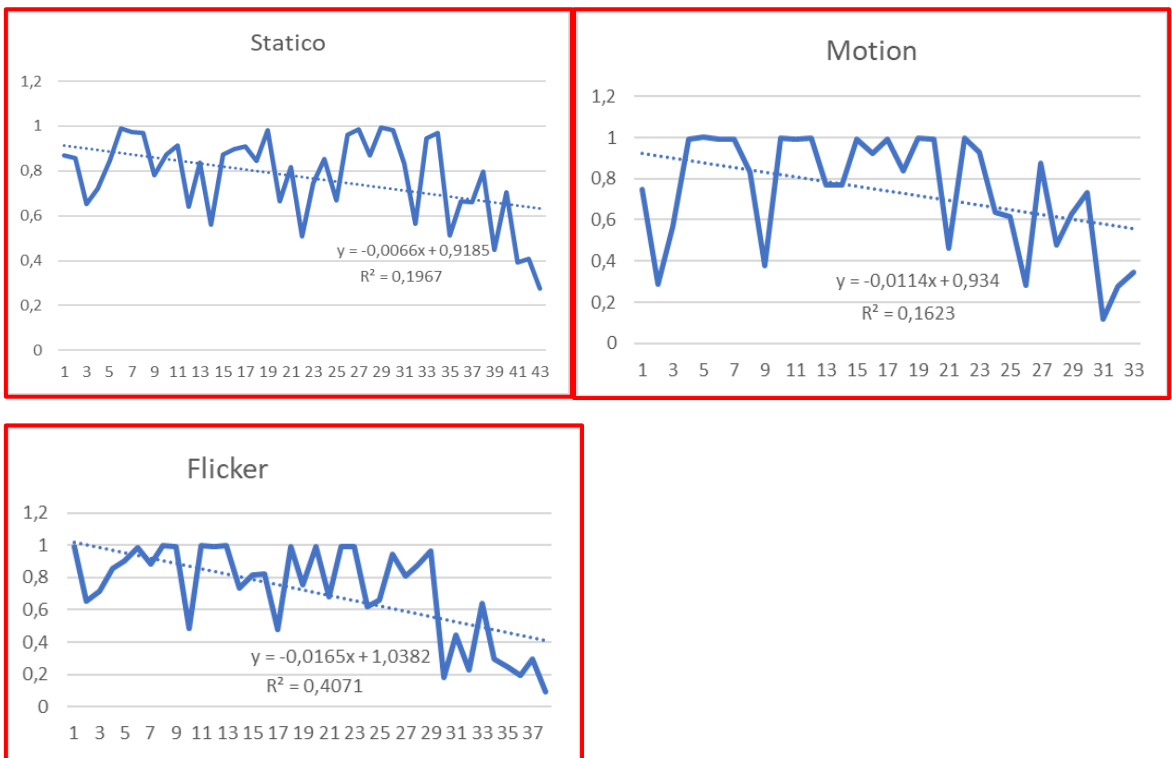
Pz_3



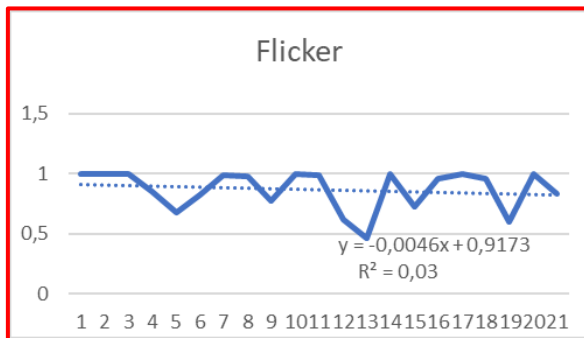
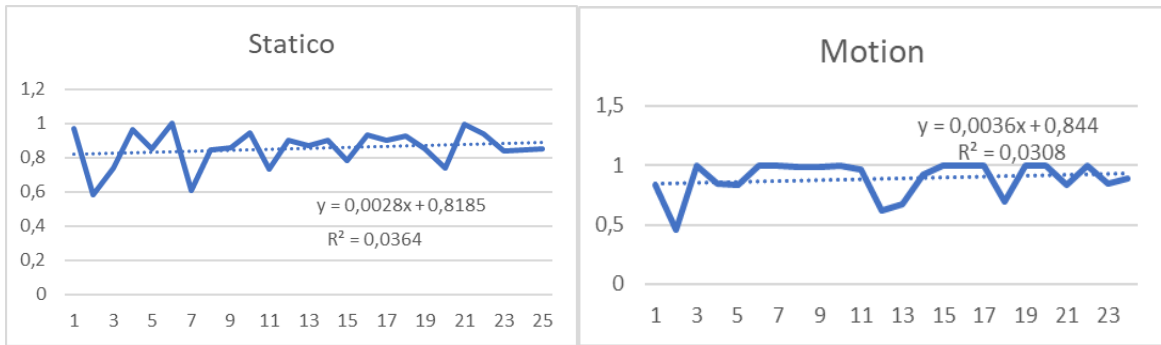
Pz_4



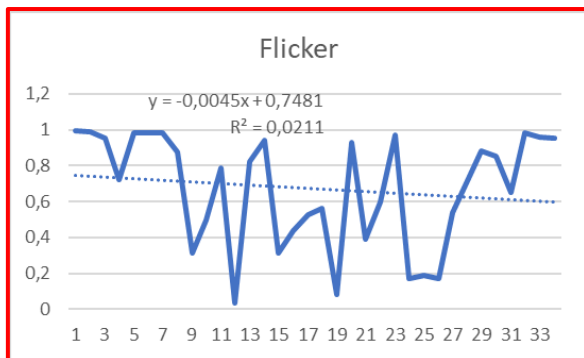
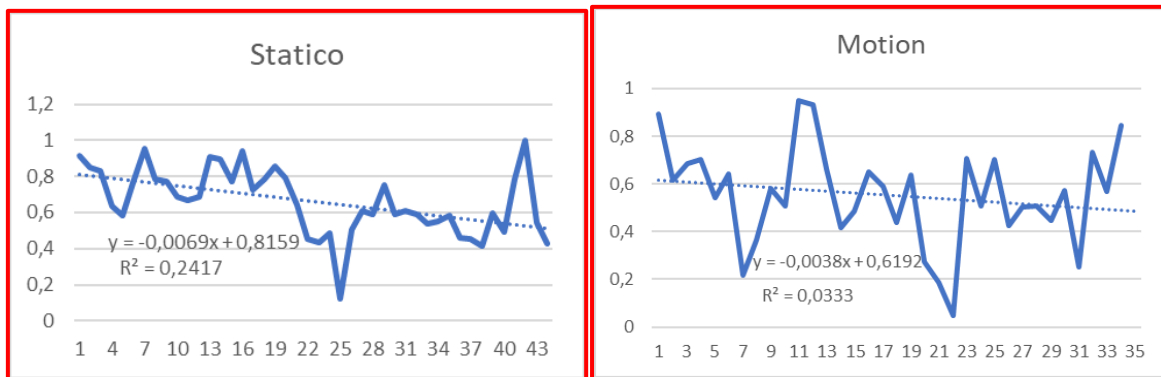
Pz_5



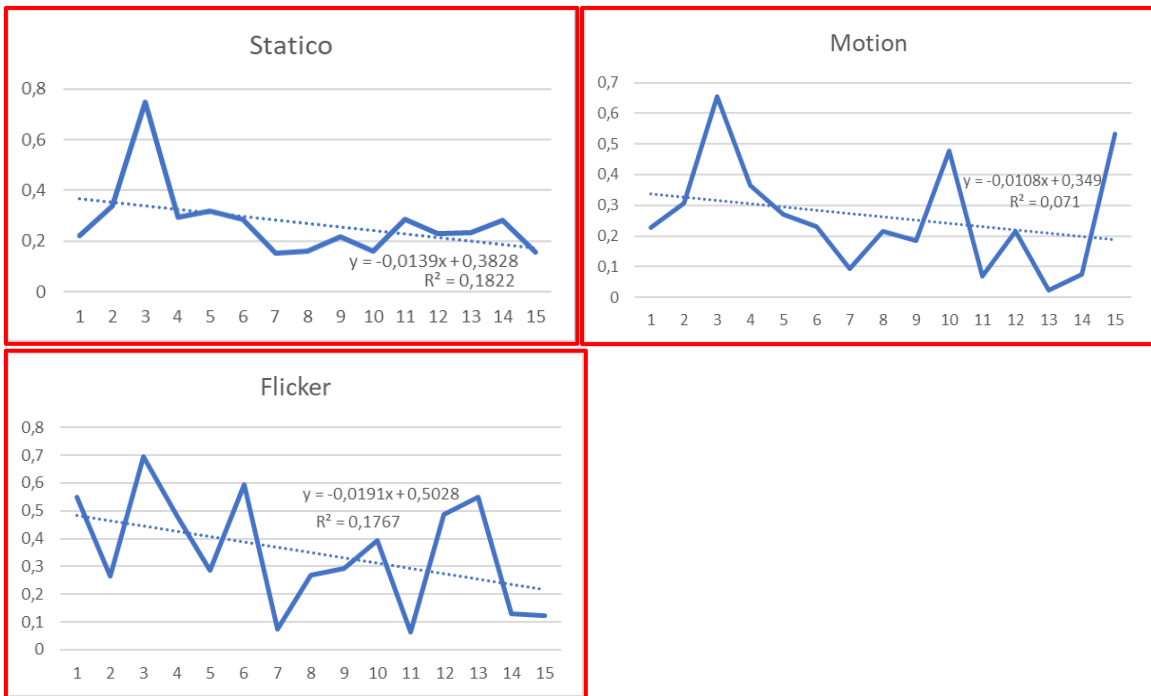
Pz_6



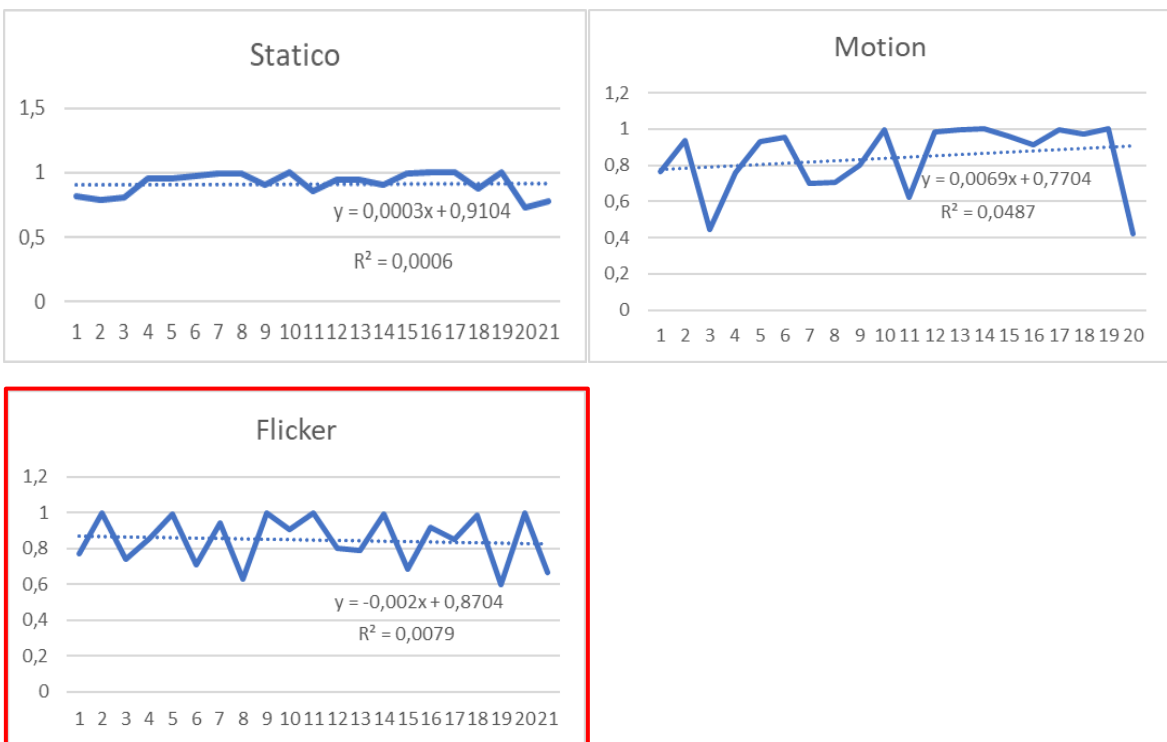
Pz_7



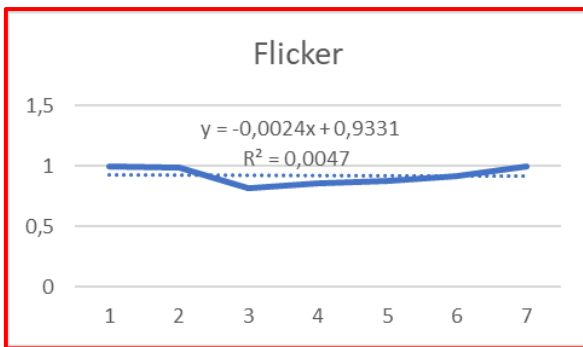
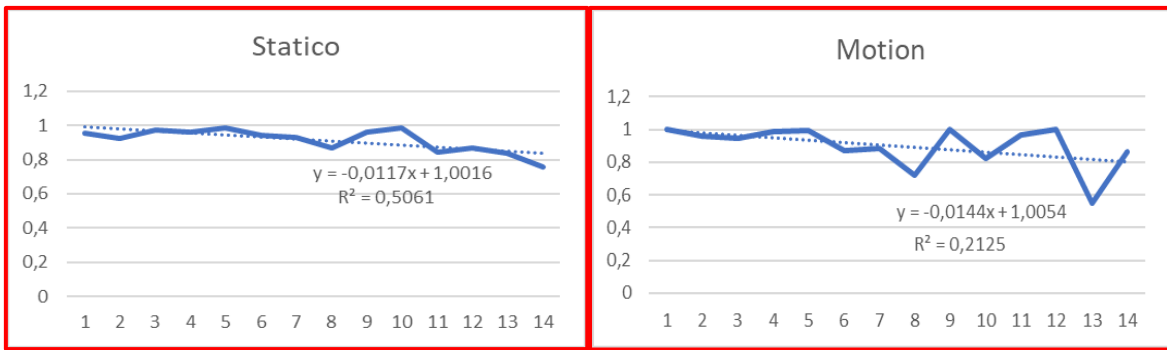
Pz_8



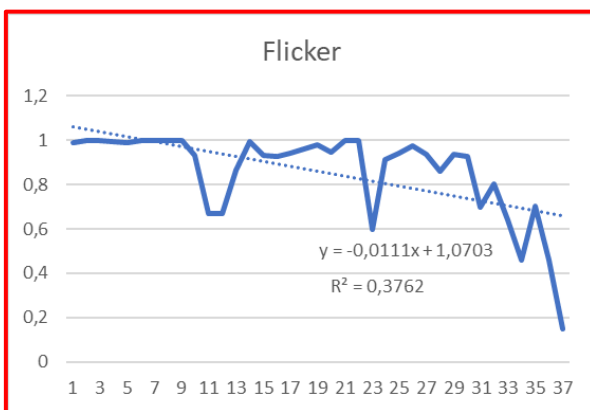
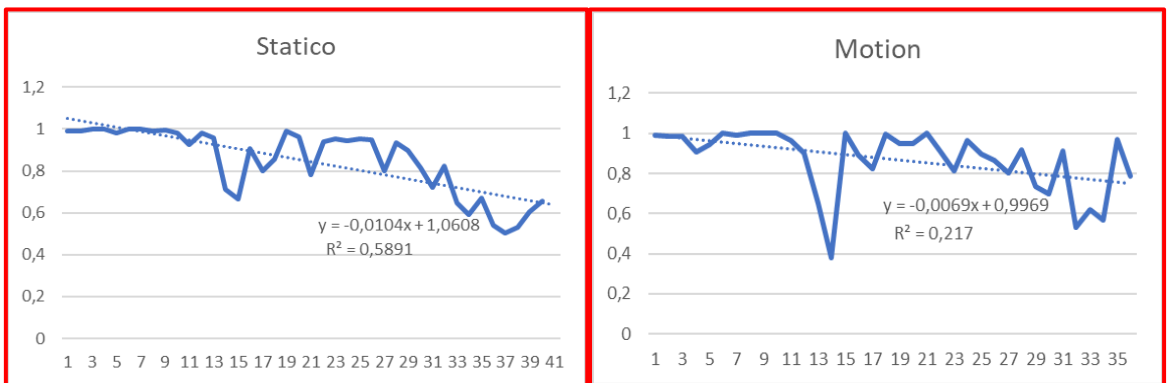
Pz_9



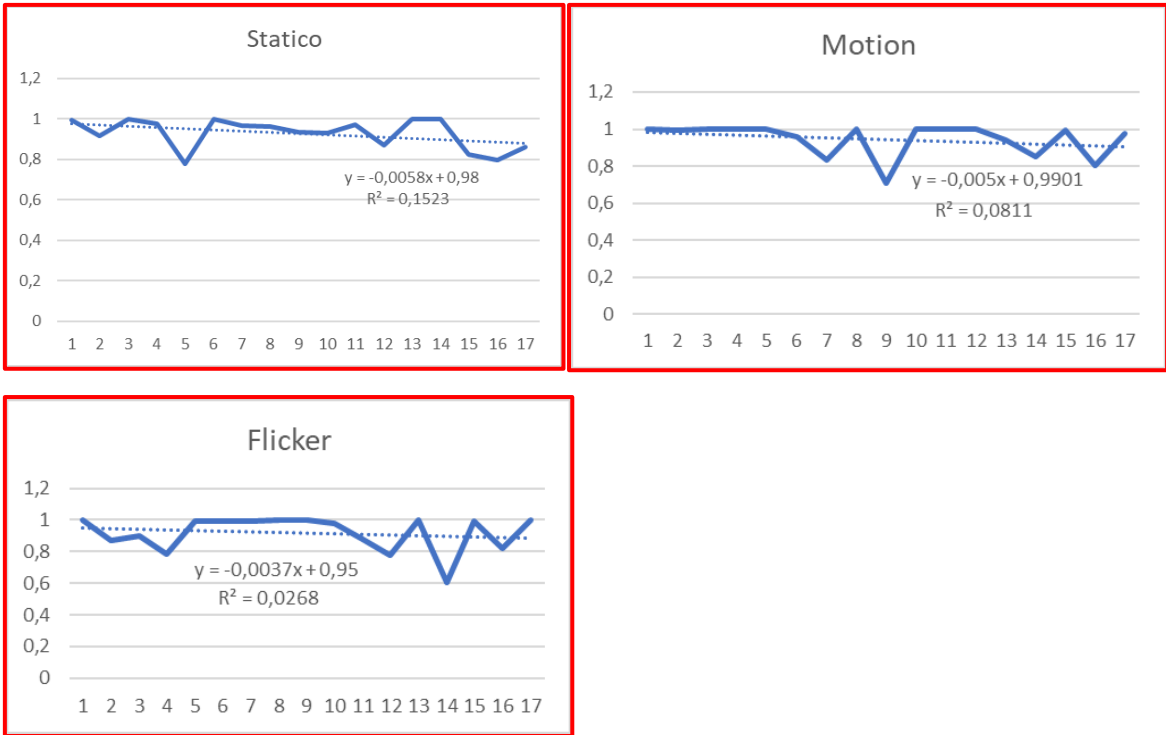
Pz_10



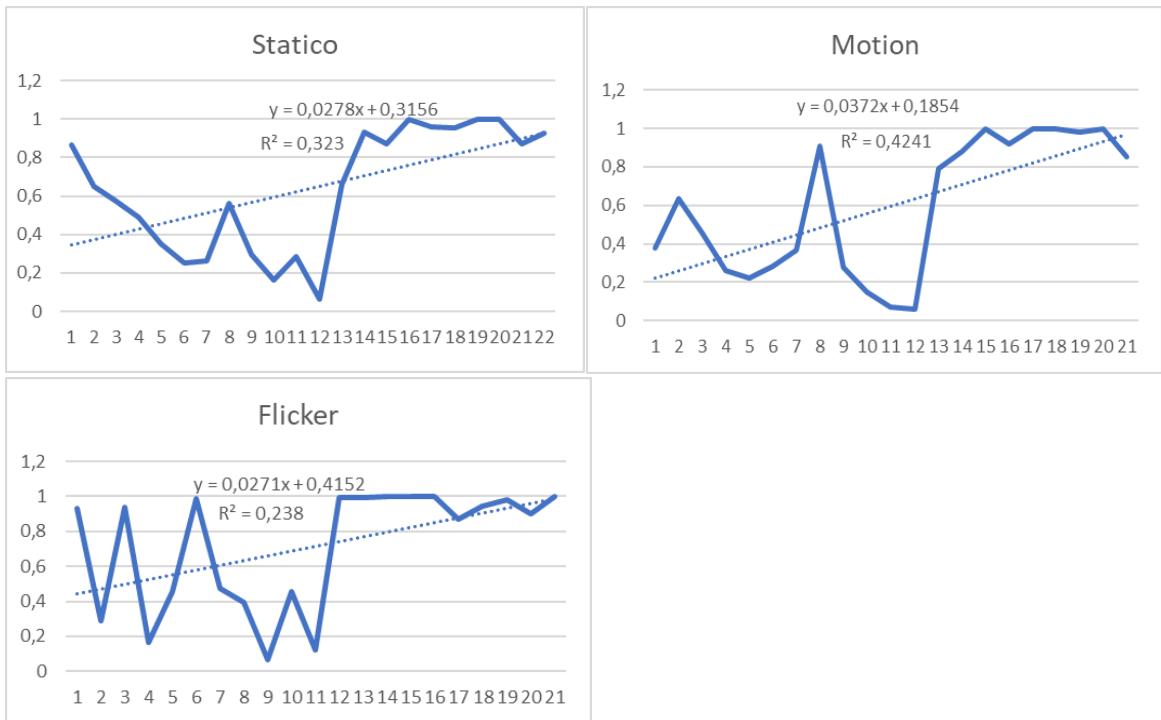
Pz_11



Pz_12



Pz_13



Pz_14

