

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Elaborato Finale

**La Degenerazione Maculare Senile: eziologia,
aspetti clinici e neurobiologici e trattamenti
riabilitativi**

*Age-related Macular Degeneration: etiology, clinical and
neurobiological traits and rehabilitation treatments*

Relatore

Prof. Battaglini Luca

Laureanda: De Spirito Ilaria

Matricola: 1221174

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

<i>CAPITOLO 1: LA MACULOPATIA</i>	1
1.1 Definizione di Maculopatia: aspetti anatomo-funzionali, cause e fattori di rischio	1
1.1.1 Età	2
1.1.2 Cause della Maculopatia e tipologie di Maculopatia senile	2
1.1.3 Fattori di rischio per la Maculopatia senile	4
1.2 Esito neurobiologico: riorganizzazione corticale e PRL	4
1.3 Esito comportamentale: effetti sulla qualità della vita	6
<i>CAPITOLO 2: L'APPRENDIMENTO PERCETTIVO</i>	7
2.1 Basi biologiche dell'apprendimento percettivo: plasticità neuronale e Potenziamento sinaptico a Lungo Termine (PLT)	7
2.2 L'Apprendimento Percettivo (AP): definizione e obiettivi	8
2.3 Esperimenti su AP e Maculopatia: risultati e difficoltà nella ricerca	9
<i>CAPITOLO 3: TRATTAMENTO SPERIMENTALE-PROTOCOLLO NVT</i>	11
3.1 Definizione teorica del protocollo Neuro Visual Training (NVT)	11
3.1.1 Evidenze empiriche presenti in letteratura e substrati neuro-corticali	11
3.1.2 Ipotesi di ricerca sperimentale e criteri di inclusione del protocollo NVT	12
3.2 Definizione procedurale del protocollo NVT	13
3.2.1 Stimoli	13
3.2.2 Metodo: strumenti e aspetti tecnici	14
3.2.3 Procedura psicofisica e analisi delle interazioni laterali	15
3.3 Obiettivi del protocollo NVT: i test di trasferimento	19
3.3.1 RAREBIT	19
3.3.2 ACUITÀ VISIVA: IL TEST SLOAN E IL LANDOLT C	20
3.3.3 IPERACUITÀ: L'ACUITÀ DI VERNIER	21
3.3.4 AFFOLLAMENTO VISIVO (CROWDING)	21
3.3.5 ACUITÀ VISIVA IN CONDIZIONE DI AFFOLLAMENTO	22
3.3.6 CURVA DI SENSIBILITÀ AL CONTRASTO (CSC)	22
<i>CAPITOLO 4: CASI CLINICI DI PAZIENTI MACULOPATICI</i>	23
4.1 Descrizione del caso clinico del Paziente 1	23
4.2 Descrizione del caso clinico del Paziente 2	23
<i>CAPITOLO 5: ANALISI QUALITATIVA DEI DATI PRE-POST</i>	24
5.1 PRIMO PAZIENTE	24
5.1.1 Analisi descrittiva della prestazione pre e post-training ai test di transfer	25
5.1.2 Discussione qualitativa dei risultati e report soggettivo del paziente	29
5.2 SECONDO PAZIENTE	30
5.2.1 Analisi descrittiva della prestazione pre e post-training ai test di transfer	30
5.2.2 Discussione qualitativa dei risultati e report soggettivo del paziente	36
<i>CAPITOLO 6: DISCUSSIONE COMPLESSIVA E CONCLUSIONI</i>	37

<i>CAPITOLO 7: PROSPETTIVE FUTURE-PROTOCOLLO COMBINATO</i>	39
7.1 Protocolli di stimolazione elettrica ed intervento riabilitativo in oftalmogia.....	39
7.2 Stimolazione Elettrica non invasiva: tipologie ed evidenze in letteratura	40
7.3 Evidenze in letteratura dell'efficacia del trattamento combinato in oftalmogia	41
7.4 Prospettive future: proposta di un trattamento combinato per l'AMD	42
7.4.1 Metodo: montaggio degli elettrodi e parametri di stimolazione	42
7.4.2 Procedura e tempistiche del protocollo proposto	43
7.4.3 Riflessioni critiche conclusive e possibili ostacoli per il trattamento dell'AMD.....	44
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	45

CAPITOLO 1

LA MACULOPATIA

1.1 Definizione di Maculopatia: aspetti anatomico-funzionali, cause e fattori di rischio

La Maculopatia è un disturbo visivo che prevede la perdita della visione centrale in seguito ad una menomazione presente a livello retinico e nello specifico a livello della macula (Maniglia et al., 2016a).

La macula è una zona di depressione localizzata al centro della retina e circondata dalle arcate vascolari temporali superiore e inferiore (Gheorghe et al., 2015). Al centro della macula è presente un'ulteriore regione di 2 mm di diametro denominata fovea ("fossa") in cui si rileva la massima quantità di fotorecettori della tipologia "coni" (Gheorghe, et al., 2015; Bear et al., 2017).

Dal punto di vista funzionale, la macula è deputata alla visione fine di dettagli grazie all'elevata densità di coni, alle connessioni del tipo 1:1 dei coni con le cellule gangliari e all'assenza di grandi vasi sanguigni al centro della retina (Bear et al., 2017). A livello della fovea, infatti, il sistema visivo raggiunge la massima risoluzione e capacità di discriminazione rispondendo ad una funzione visiva di alto livello¹ nota come acuità visiva (Gheorghe et al., 2015). L'acuità visiva (VA) consiste nella capacità dell'occhio di discriminare due punti vicini e dipende da due fattori: la densità e la tipologia di fotorecettori retinici; e la precisione della rifrazione dell'apparato refrattivo oculare (costituito da cornea e cristallino) (Bear et al., 2017).

La Maculopatia comprende uno spettro di differenti tipologie di deficit visivi, distinguibili in base a diversi fattori quali l'età di insorgenza del disturbo (Maculopatia giovanile e senile), la causa della perdita della visione centrale (vascolare, degenerativa, traumatica, distrofica ereditaria, infiammatoria e iatrogena), i fattori di rischio e la tipologia di trattamento.

¹ Con funzioni visive di alto livello in questa analisi si intendono delle proprietà del sistema visivo che dipendono da aree visive corticali altamente specializzate e che prevedono l'elaborazione integrata dello stimolo visivo nella propria complessità. D'altra parte esistono anche delle funzioni visive di basso livello che si occupano, invece, della detezione di caratteristiche semplici dello stimolo (ad esempio contrasto, fase, orientazione, frequenza spaziale) (Fiorentini & Maffei, 2000)

1.1.1 Età

Per quanto riguarda l'età, esistono due tipi di Maculopatia: la Degenerazione Maculare Giovanile (JMD) e la Degenerazione Maculare legata all'Età (AMD) (Maniglia et al., 2016a). Quest'ultima rappresenta la terza causa più diffusa a livello globale di cecità dopo la cataratta e il glaucoma e ha un'incidenza maggiore nelle persone di età superiore ai 75 anni, mentre raramente si manifesta in individui di età inferiore ai 55 anni (Gheorghe et al., 2015).

1.1.2 Cause della Maculopatia e tipologie di Maculopatia senile

Per quanto riguarda le cause principali della Maculopatia, esistono molteplici fattori in grado di provocare la perdita della visione centrale.

In particolare si distinguono diverse tipologie di Maculopatia a seconda della causa del disturbo: la Maculopatia vascolare, ulteriormente suddivisa in diabetica e vascolare da occlusione arteriosa/venosa; la Maculopatia traumatica, ottenuta in seguito a foro maculare/retinico, distacco di retina o edema di Berlin; la Maculopatia giovanile o Distrofia Eredodegenerativa (JMD), della quale le forme maggiormente diffuse sono la Malattia di Stargardt e la Sindrome di Best (Bither & Berns, 1988); la Maculopatia infiammatoria, associata alla condizione di Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC); la Maculopatia iatrogena correlata all'edema post chirurgico; e infine la Maculopatia degenerativa con la tipologia miope e maculare senile. La forma senile è nota anche come Degenerazione Maculare Senile, Degenerazione Maculare legata all'Età (AMD) o Maculopatia Senile.

In particolare esistono due tipologie di AMD: la forma umida-essudativa (*wet macular degeneration*) e la forma secca-atrofica (*dry macular degeneration*). Quest'ultima presenta generalmente uno sviluppo più lento di quella essudativa, è in percentuale maggiormente diffusa (circa 80% dei casi) e comporta danni meno severi (Mitchell & Bradley, 2006).

Nello specifico la Maculopatia essudativa è dovuta principalmente ad un processo di Neurovascolarizzazione Coroidea (NVC) consistente nella formazione anomala di vasi sanguigni a partire dallo strato coriocalpillare fino all'Epitelio Pigmentato Retinico (EPR) tramite una rottura nell'interposta membrana di Bruch (Gheorghe et al., 2015).

L'angiogenesi coroidea di tipo patologico comporta la formazione di neo-vasi orientati in modo randomico, tipicamente deboli e tendenti ad avere fuoriuscite; questo processo può provocare edema retinico, essudazione ed emorragia danneggiando le cellule della retina, portando alla formazione di tessuto cicatriziale e di conseguenza compromettendo la visione in quell'area (Gariano & Gardner, 2005; Mitchell & Bradley, 2006).

A seconda della capacità di distinguere i nuovi vasi tramite esami specifici, la Maculopatia essudativa può essere ulteriormente suddivisa nella forma classica (vasi visibili con angiografia) e nella forma occulta (vasi offuscati e non chiaramente distinguibili) (Mitchell & Bradley, 2006).

A livello di sintomatologia e di diagnosi della AMD essudativa, esistono molteplici segnali di possibile insorgenza del disturbo tra cui la presenza di fluido a livello subretinico, la comparsa di emorragie a livello retinico o sottostante l'EPR e la presenza di essudato di tipo lipidico (Gheorghe et al., 2015). La causa della formazione di vasi sanguigni può essere attribuita alla stimolazione di fattori di crescita vascolare VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) come conseguenza di un apporto deficitario di sostanze nutritive alla retina e di carenza di ossigeno (ipossia) (Neufeld et al., 1999).

La Maculopatia atrofica, invece, presenta come sintomatologia specifica e riconoscibile a livello diagnostico la consistente comparsa di *drusen* e la presenza di atrofia geografica (AG). Come esplicitato nell'articolo Gheorghe et al. (2015), nelle prime fasi di degenerazione maculare sono visibili depositi di lipidi nella membrana di Bruch probabilmente a causa di un meccanismo inefficace di trasporto di fattori nutritivi e di eliminazione di rifiuti da parte dell'EPR. La comparsa di *drusen* ("piccole pietre"), invece, caratterizza fasi successive della AMD e consiste nella presenza di depositi composti da differenti tipologie di sostanze tra cui lipidi, amiloidi, fattori di complemento e altre componenti cellulari. Dal punto di vista morfologico, le *drusen* appaiono centrali nella retina e presentano un colore giallastro con ampia variabilità nella forma, dimensione e distribuzione. In generale esistono due tipologie principali di *drusen* denominate *hard* e *soft drusen*: le prime si presentano come macchie di forma circolare e di colore giallastro definito, mentre le seconde non hanno contorni delineati e tipicamente sono di dimensioni superiori. Quest'ultime in particolare sembrano possedere un'elevata correlazione con la probabilità di sviluppare una forma avanzata di AMD caratterizzata da processi di neurovascolarizzazione (AMD essudativa).

Inerente al secondo sintomo, l'articolo di Gheorghe et al. (2015) riporta come l'atrofia geografica sia tipicamente diagnosticabile e visibile tramite esami specifici in quanto è contraddistinta da una riduzione di spessore della retina e da una maggiore visibilità dei vasi coroidei dovuta ad un cambiamento di colore in quella specifica area. La riduzione dello spessore e l'atrofia della zona retinica sono conseguenze dell'accumulo di *drusen* e depositi lipidici dietro la retina e specificamente in corrispondenza della macula (Mitchell & Bradley, 2006). A seguito di questo processo di atrofizzazione e dell'accumulo di *drusen*, dunque, si verifica la perdita di visione in quelle aree retiniche.

1.1.3 Fattori di rischio per la Maculopatia senile

Nell'articolo di Gheorghe et al. (2015) sono descritti i principali fattori di rischio che aumentano la probabilità di sviluppare forme avanzate di AMD con una distinzione tra fattori di natura ambientale (fumo, alcol, alimentazione) e fattori di natura individuale. Quest'ultimi possono a loro volta essere suddivisi in 3 gruppi: fattori legati a caratteristiche dell'occhio (es. colore dell'iride, densità del pigmento ottico maculare, cataratta), fattori legati ad aspetti sociodemografici (es. età, sesso, status socioeconomico) e fattori legati al sistema dell'individuo (es. malattie cardiovascolari).

In alcuni casi la Maculopatia secca può degenerare ulteriormente con l'insorgenza di un processo di Neurovascolarizzazione Coroidale; anche a questo proposito sono stati individuati diversi fattori di rischio come la presenza di 5 o più *drusen*, l'iperpigmentazione, l'ipertensione sistemica, la presenza di una o più *drusen* di dimensioni superiori a 63 micrometri, etnia/razza bianca e fumo.

1.2 Esito neurobiologico: riorganizzazione corticale e PRL

Considerando l'esito neurobiologico dell'insorgenza del disturbo maculare, vi sono due concetti principali: la riorganizzazione corticale e l'adozione di un nuovo punto di fissazione denominato *Preferred Retinal Locus* (PRL) (Maniglia et al., 2016a; Spinello, 2017). Per riorganizzazione corticale si intende il processo di recupero spontaneo che avviene in una determinata finestra temporale durante la quale il cervello attua una riorganizzazione delle mappe corticali come compensazione di un danno contratto (Ladavas & Berti, 2020).

Nel caso della Maculopatia, questo meccanismo neuro-biologico costituisce il mezzo tramite cui il sistema visivo attua una ristrutturazione globale, dalla retina alla corteccia visiva, in seguito ad una lesione a livello della macula e alla comparsa di uno scotoma (Zingirian & Gandolfo, 2002; Spinello, 2017). Per scotoma si intende un “difetto lacunare nel campo visivo di tipo fisiologico o patologico dovuto a lesione della retina, delle vie ottiche o della zona visiva corticale” (Dizionario di Medicina Treccani, 2010).

Dal punto di vista biologico, come descritto nell’articolo di Spinello (2017), le cellule dell’area lesionata ampliano i loro campi recettivi fino a raggiungere le aree prossime allo scotoma e instaurano connessioni orizzontali con le aree adiacenti. In questo modo il sistema visivo apprende un nuovo punto di fissazione denominato *Preferred Retinal Locus* (PRL) il quale è più eccentrico rispetto alla fovea e tipicamente corrisponde alla zona retinica con la più alta acuità visiva residua. Conseguentemente all’acquisizione più o meno spontanea del PRL, si verifica anche un cambiamento inconsapevole nei movimenti saccadici e di fissazione: in particolare le saccadi tendono a diminuire la propria ampiezza, mentre le fissazioni si dilatano temporaneamente (Zingran & Gandolfo, 2002). In tal modo il sistema visivo attua una sostituzione dei movimenti oculari precedenti adattandosi alla nuova posizione del punto di fissazione.

Il PRL può essere definito in diversi modi in base allo strumento utilizzato per studiarlo tra cui vi sono l’oftalmoscopio laser a scansione, la microperimetria, la fotografia del fondo oculare e l’oftalmoscopio. Secondo il primo strumento il PRL è definibile come la porzione di tessuto della retina non lesionata localizzata sul fondo di essa e funzionale alla fissazione degli stimoli (Maniglia et al., 2016a).

Secondo diversi studi riportati nell’articolo di Maniglia et al. (2016a), il PRL risulta essere nella maggior parte dei casi localizzato nell’area a sinistra dello scotoma anche se nel caso di uno studio su pazienti giovani il 50% presentava il PRL nella zona soprastante lo scotoma (Trauzettel-Klosinski & Tornow, 1996).

In conclusione, dunque, il PRL può presentare delle differenze nella localizzazione, spesso in relazione all’età dei soggetti, ma in ogni caso costituisce la chiave per l’attuazione di una riabilitazione neurovisiva tramite l’utilizzo del meccanismo dell’Apprendimento Percettivo (AP) di cui si tratta nel secondo capitolo.

1.3 Esito comportamentale: effetti sulla qualità della vita

A causa della perdita di visione centrale i soggetti affetti da AMD riscontrano difficoltà in molteplici attività quotidiane tra cui leggere, guidare, guardare la televisione e riconoscere le persone (Fryback et al., 1993; Alexander et al., 1988). In uno studio condotto dall'organizzazione inglese *Macular Disease Society*, nel quale è stato usato lo strumento *Macular Disease Society Questionnaire* (MDSQ), è stata rilevata una riduzione del numero di *hobbies* perseguiti dai soggetti in seguito all'insorgenza del disturbo visivo maculare (Mitchell, 2003). Queste limitazioni presentano tipicamente delle conseguenze a livello emotivo come indicato nello studio di Siaudvytyte et al. (2012), nel quale sono stati utilizzati il *Vision Functioning Questionnaire* (VFQ25) e l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Il primo strumento ha come obiettivo la raccolta di dati inerenti alla visione e alla salute in generale degli individui con particolare attenzione alla visione da vicino e da lontano, alla salute mentale e alla detezione dei colori; il secondo strumento, invece, è maggiormente incentrato sullo studio dei sintomi della depressione e dell'ansia. Dall'analisi dei risultati e da processi di standardizzazione dei punteggi, sono state ottenute delle conclusioni in linea con quelle della letteratura precedente tra cui in particolare la maggiore vulnerabilità dei pazienti affetti da AMD allo sviluppo di disturbi d'ansia e dell'umore. Inoltre i dati suggeriscono che i soggetti con AMD e menomazioni visive binoculari hanno una qualità della vita inferiore rispetto ai soggetti con disturbi monoculari.

Oltre alle ripercussioni a livello emotivo dovute principalmente alla menomazione visiva, lo studio di Mitchell (2003) mostra una generale insoddisfazione dei soggetti affetti da Maculopatia dovuta sia allo scarso interesse dimostrato dal medico specialista al lato umano del paziente sia alla mancanza di informazioni precise riguardo il proprio quadro clinico-diagnostico. In particolare i soggetti con una diagnosi più recente (meno di 2 anni) presentavano una maggiore frustrazione rispetto ai pazienti con una diagnosi più lontana nel tempo.

In conclusione, dunque, sia le difficoltà fisiche-pratiche legate alla malattia sia quelle del contesto medico-sociale costituiscono le principali motivazioni di stress, insoddisfazione, ansia e depressione in soggetti affetti da AMD con significative conseguenze negative sulla salute mentale e sul benessere psico-fisico del soggetto.

CAPITOLO 2

L'APPRENDIMENTO PERCETTIVO

2.1 Basi biologiche dell'apprendimento percettivo: plasticità neuronale e Potenzamento sinaptico a Lungo Termine (PLT)

La plasticità neuronale può essere definita come la capacità del sistema nervoso di modificare la struttura, l'organizzazione e la funzione dei neuroni in risposta a nuove esperienze (Silva et al., 2018). Questo fenomeno implica processi di indebolimento e di rafforzamento delle connessioni sinaptiche in relazione alla tipologia, alla frequenza e all'intensità delle stimolazioni provenienti dall'ambiente esterno. Le finalità di questo meccanismo di neuroplasticità sono molteplici e includono l'apprendimento, la formulazione di risposte funzionali e adattive in base agli input ambientali e il recupero parziale da eventuali lesioni a livello encefalico.

Esistono diverse forme di plasticità neuronale tra cui quella a breve termine (Chadnova et al., 2017), consistente nella semplice sincronizzazione delle risposte neuronali, e quella a lungo termine, tra cui rientra in particolare il processo di Potenzamento a Lungo Termine (PLT), centrale per la funzione dell'apprendimento.

Il PLT si basa sul principio di Donald Hebb (Turrigiano & Nelson, 2000) secondo il quale quando una cellula A eccita una cellula B in modo ripetuto e persistente, si innesca un processo di cambiamento metabolico in una o in entrambe le cellule con il conseguente aumento dell'efficienza di A nel causare l'attivazione della cellula B. La ripetuta co-attivazione di questa sinapsi comporta il rafforzamento del legame tra i neuroni coinvolti con un incremento della loro capacità di attivarsi contemporaneamente e in modo sincronizzato. L'associazione tra i due neuroni e tra quelli adiacenti crea in questo modo un network neuronale in cui vengono apprese e codificate le informazioni connesse agli input ambientali che hanno determinato la ripetuta stimolazione dei neuroni target.

A livello molecolare vi sono diverse fasi che portano all'attivazione del processo di potenziamento a lungo termine (Sanes & Lichtman, 1999). Nella fase iniziale si assiste alla depolarizzazione del neurone pre-sinaptico con il conseguente rilascio di glutammato nello spazio inter-sinaptico e la successiva attivazione dei recettori postsinaptici di tipo AMPA e NMDA; questi recettori sono responsabili dell'intenso potenziale post-sinaptico in quanto costituiscono i principali canali di ingresso per gli ioni di carica positiva sodio e calcio all'interno del neurone post-sinaptico.

Successivamente gli ioni calcio attivano la protein-chinasi post-sinaptica, responsabile sia dell'induzione del processo di PLT, tramite la fosforilazione dei recettori AMPA, sia della conseguente apertura prolungata di questi canali, anche dopo l'interruzione del legame con il glutammato. Nella fase tardiva di PLT, il calcio attiva la cAMPchinasi che, trasferendosi al nucleo della cellula, innesta il processo di sintesi proteica con conseguenti modifiche a livello metabolico e strutturale (sinaptogenesi). A livello biologico il processo di potenziamento sinaptico comporta in generale l'aumento dei recettori post-sinaptici, l'aumento del neurotrasmettitore pre-sinaptico, l'assottigliamento del collo delle spine dendritiche e lo *sprouting* dei bottoni terminali, consistente nella proliferazione di fibre nervose che raggiungono nuove destinazioni cellulari (Ladavas & Berti, 2020). La formazione di nuove sinapsi e il loro rafforzamento tramite il meccanismo di PLT costituiscono le basi dell'apprendimento e il substrato biologico della memoria, funzioni che necessitano infatti di cambiamenti sostanziali per essere attivate e per avere effetti a lungo termine. Per evitare un sovraccarico cognitivo-mnestico dell'encefalo, tuttavia, è importante sottolineare che il PLT è inserito in una condizione di regolazione omeostatica per cui il suo meccanismo post-sinaptico sopra soglia e a feedback positivo è bilanciato da un processo opposto e reciproco (feedback negativo e stimolazione sottosoglia) denominato Depressione a Lungo Termine (DLT) (Dizionario di Medicina Treccani, 2010; Bear & Malenka, 2003).

2.2 L'Apprendimento Percettivo (AP): definizione e obiettivi

Il meccanismo dell'apprendimento consiste nella capacità dell'encefalo di immagazzinare informazioni, formando nuove sinapsi e/o modificando quelle preesistenti, e di consentirne successivamente il recupero tramite la riattivazione di specifiche reti neuronali. Questo processo dipende ampiamente dalla plasticità neuronale e nello specifico dalla capacità dei neuroni di modificarsi a lungo termine per migliorare l'efficacia della propria trasmissione sinaptica (meccanismo del PLT). Un metodo di riabilitazione visiva che elicitava la plasticità neuronale e riprende i principi del PLT è l'Apprendimento Percettivo (AP) o *Perceptual Learning* (PL). Secondo la teoria ecologica della percezione di Gibson, l'apprendimento percettivo è una forma di apprendimento implicito che ha effetti a lungo termine nel sistema percettivo, si ottiene in seguito ad una ripetuta esposizione agli stimoli ed incrementa la capacità di risposta agli input ambientali.

Si precisa che la riabilitazione visiva tramite AP prevede tre assunti principali che devono essere rispettati nella sua applicazione sperimentale: gli effetti di plasticità neuronale devono essere specifici per l'area corticale che sostiene il compito; l'apprendimento deve riflettere la specificità di risposta dei neuroni allenati; e infine, gli effetti devono essere a lungo termine (aspetto centrale per la correlazione con la funzione mnemonica).

L'obiettivo generale di questo paradigma sperimentale nell'ambito della riabilitazione visiva consiste nel recupero delle funzioni visive compromesse tramite la formazione e il consolidamento di sinapsi alternative che ricevono afferenze dalle aree retiniche non danneggiate.

2.3 Esperimenti su AP e Maculopatia: risultati e difficoltà nella ricerca

L'apprendimento percettivo è un tipo di trattamento comportamentale relativamente recente che negli ultimi venti anni ha ottenuto importanti risultati nell'ambito della riabilitazione dei pazienti con disturbi della visione centrale (Levi & Polat, 1996; Levi et al., 1997). L'obiettivo di questo trattamento nell'ambito della Maculopatia senile consiste nell'allenare il nuovo punto di fissazione spontaneamente acquisito (PRL) a rispondere in modo simile alla fovea, area compromessa dall'atrofizzazione della retina (AMD secca) e/o da processi deleteri di neurovascolarizzazione coroidea (AMD umida). Nonostante il PRL si trovi in una posizione maggiormente eccentrica e periferica, per cui la capacità di discriminazione e di risoluzione visiva sono tendenzialmente inferiori rispetto alla fovea, in letteratura esistono molteplici studi che dimostrano l'efficacia di un intervento riabilitativo incentrato sul PRL. Uno dei primi studi in cui è stato utilizzato il paradigma dell'AP è quello di Chung (2011): in questo studio, applicando il protocollo RSVP (*Rapid Serial Visual Presentation*) a pazienti affetti da Maculopatia, sono stati ottenuti dei miglioramenti nella velocità della lettura, aspetto che suggerisce la possibilità di una riabilitazione visiva in pazienti con disturbi visivi severi. In questo esperimento, tuttavia, non sembrava essere possibile un trasferimento dell'apprendimento anche a funzioni non direttamente allenate, aspetto che rendeva questo metodo riabilitativo inefficace in quanto allenare ogni processo specifico risultava lungo e dispendioso. Tuttavia alcuni studi recenti, in cui sono stati utilizzati training differenti, suggeriscono la possibilità di una generalizzazione dell'apprendimento all'interno di un medesimo network neuronale deputato all'esecuzione di differenti compiti complessi. Tra questi studi è degno di nota quello di Maniglia et al. (2016a).

In questo esperimento è stato impiegato un paradigma di facilitazione collineare in cui si chiedeva a sette soggetti (di cui quattro affetti da AMD e tre di controllo) di individuare uno stimolo Gabor centrale presentato tra due fianchi ad alto contrasto posti al di sopra e al di sotto di esso. Nello studio sono stati utilizzati sia compiti del tipo SI/NO sia compiti a scelta forzata tra due intervalli temporali (interval-2AFC): nel primo caso i soggetti dovevano solo segnalare la comparsa del target premendo un apposito tasto, mentre nel secondo caso dovevano discriminare se il target fosse comparso nel primo o nel secondo intervallo premendo due tasti differenti. Dall'analisi dei dati di otto settimane di training è stata rilevata una generalizzazione dell'apprendimento del compito allenato ad alcune funzioni superiori (di cui si tratta nel paragrafo 3.3) come la curva di sensibilità al contrasto (CSC), l'acuità visiva (VA) e il *crowding*. I risultati sono inoltre stati confermati a distanza di 6 mesi con dei test di follow-up. Altre funzioni che sembrano beneficiare dell'AP sono la discriminazione di tessiture (Andersen et al., 2010), la discriminazione del movimento (Ball & Sekuler, 1987; Bower & Andersen, 2012), la discriminazione dell'orientamento (DeLoss et al., 2014) e l'acuità di Vernier (Fable & Daum, 1997).

Nonostante gli studi sopracitati mostrino la possibilità di un miglioramento in alcune funzioni visive in pazienti affetti da AMD, nell'articolo di Maniglia et al. (2016b) si spiega come la riabilitazione visiva di tali pazienti presenti molteplici ostacoli. Alcune di queste difficoltà riscontrate sono: l'età avanzata della maggioranza dei soggetti affetti da Maculopatia; la necessità di organizzare training da poter svolgere a casa per una mancanza di autonomia negli spostamenti in questi pazienti; l'elevata possibilità di sviluppare ulteriori patologie fisiche o mentali legate all'età; e, infine, la difficoltà nel distinguere la possibile inefficacia del trattamento riabilitativo dal naturale decadimento delle funzioni visive o dall'insorgenza-peggioramento delle malattie in comorbidità con la Maculopatia. Oltre al fattore dell'età altre complicazioni riguardano aspetti neuro-fisiologici come la ridotta superficie corticale deputata alla visione periferica, aspetto che potrebbe ridurre la neuroplasticità, e l'instabilità del nuovo punto di fissazione dovuta alla continua evoluzione delle dimensioni dello scotoma visivo. Per tutti questi motivi, dunque, proporre un trattamento efficace per questi pazienti potrebbe risultare alquanto complicato ma è tuttavia necessario per poter offrire loro una prospettiva di miglioramento in termini di funzionalità visiva residua e garantire loro benessere psico-fisico.

CAPITOLO 3

TRATTAMENTO SPERIMENTALE: IL PROTOCOLLO NVT

3.1 Definizione teorica del protocollo Neuro Visual Training (NVT)

3.1.1 Evidenze empiriche presenti in letteratura e substrati neuro-corticali

Il protocollo NVT si basa sul paradigma di facilitazione collineare in cui la presenza di elementi laterali (fianchi), iso-orientati rispetto ad un target, è in grado di diminuire la soglia di contrasto per la rilevazione dello stimolo centrale, aumentando la sensibilità del soggetto (prestazione ottimale). Tale effetto è stato riscontrato in generale quando i fianchi, costituiti da Gabor, sono posti ad una distanza superiore al doppio della lunghezza d'onda (λ) dello stimolo target (Maniglia et al., 2022). Nello specifico è stata individuata una zona di inibizione (i fianchi ostacolano la rilevazione del target) quando le distanze target-fianchi sono piccole e inferiori a 2λ ; è stata notata invece una zona di facilitazione (i fianchi agevolano la detezione del target) quando la distanza target-fianchi è maggiore e non superiore a $8-10\lambda$ (Polat & Sagi, 1993; Polat & Sagi, 1994). L'effetto di facilitazione massimo è stato ottenuto con distanze intermedie di $3-4\lambda$ (Polat & Sagi, 1994).

Dal punto di vista funzionale, nelle condizioni di facilitazione la sensibilità al contrasto del soggetto aumenta per cui è sufficiente un livello di contrasto del target inferiore, rispetto alla condizione di assenza di fianchi, affinché lo stimolo sia correttamente rilevato dall'individuo. Nelle condizioni di inibizione, invece, si verifica il processo inverso per cui la soglia aumenta e la sensibilità al contrasto diminuisce.

Dal punto di vista strettamente neuro-corticale i processi di facilitazione/inibizione dipendono dalle interazioni laterali tra neuroni nella corteccia visiva primaria (V1) i quali sono adiacenti e selettivi per determinate caratteristiche degli stimoli. Nello specifico l'effetto potrebbe dipendere dalle connessioni orizzontali tra le ipercolonne sensibili alla medesima orientazione e frequenza spaziale (Maniglia et al., 2022). L'analisi delle interazioni laterali e del loro esito all'interno del protocollo NVT si esegue tramite una funzione logaritmica di cui si tratterà nei paragrafi successivi.

3.1.2 Ipotesi di ricerca sperimentale e criteri di inclusione del protocollo NVT

Il trattamento NVT è un protocollo sperimentale implementato presso il centro NeuroVis.U.S dell'Università degli Studi di Padova. Tale protocollo si basa su paradigmi di facilitazione collineare e la sua efficacia è stata testata in diversi studi.

In particolare nello studio di Maniglia et al. (2011) il protocollo NVT è stato somministrato a otto soggetti normovedenti (di cui quattro autori e quattro partecipanti ingenui, ovvero inconsapevoli dell'ipotesi e dell'obiettivo dello studio) per otto settimane. I risultati suggeriscono la possibilità di un miglioramento nella sensibilità al contrasto periferica e nel crowding, funzioni di alto livello cui si tratta nel paragrafo 3.3. Inoltre nello studio di Maniglia et al. (2016a), descritto nello specifico nel secondo capitolo, sette soggetti (di cui quattro affetti da AMD e tre di controllo) sono stati sottoposti al protocollo NVT per otto settimane sia nella versione SI/NO sia nella versione a scelta forzata tra due intervalli temporali (interval-2AFC). L'analisi dei dati mostra un incremento nelle seguenti funzioni visive di alto livello: sensibilità al contrasto, acuità visiva e crowding.

In linea con gli studi sopradescritti, dunque, in questa analisi si intende testare e avvalorare l'ipotesi secondo cui il protocollo NVT sia un trattamento efficace per il recupero parziale delle funzioni visive di alto livello in soggetti affetti da Maculopatia senile. Per studiare tale ipotesi di ricerca, la trattazione propone un'analisi qualitativa dei dati pre-post training di due soggetti di cui uno affetto da AMD essudativa (paziente 1) e uno da AMD atrofica (paziente 2).

Prima di descrivere il protocollo, si specifica che, trattandosi di un metodo sperimentale, il centro NeuroVis.U.S ha predisposto alcuni criteri di inclusione alquanto restrittivi al fine minimizzare il più possibile la presenza di variabili confondenti che potrebbero interferire con i risultati sperimentali. In particolare vi sono quattro criteri di inclusione per l'NVT:

- assenza di compromissioni a livello di V1 o delle vie retrochiasmatiche
- assenza di condizioni mediche a rischio
- assenza di utilizzo cronico di farmaci neuro-attivanti
- assenza di altre malattie a carico del sistema nervoso o dell'occhio

3.2 Definizione procedurale del protocollo NVT

3.2.1 Stimoli

Il protocollo NVT prevede l'utilizzo di stimoli Gabor definibili come reticoli sinusoidali presentati all'interno di una Gaussiana stazionaria e ottenuti moltiplicando la funzione sinusoidale per una funzione gaussiana in cui $\sigma = \lambda$ (Barollo et al., 2017).

Ogni Gabor è costituita da un'onda portante (*carrier*) caratterizzata dalla lunghezza d'onda (λ), dalla fase (φ), che assume in genere valore 0, e dalla deviazione standard (σ) della luminanza che presenta un andamento Gaussiano all'interno dello spazio dell'immagine (x,y). Da questi parametri ne consegue la formula caratterizzante ogni stimolo Gabor (Maniglia et al., 2022):

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

Il training utilizzato prevede la presentazione di tre stimoli Gabor di cui un target centrale e due fianchi laterali. Nella condizione iso-orientata essi sono collineari rispetto allo stimolo centrale (orientazione verticale del reticolo sinusoidale), mentre nella condizione orto-orientata essi risultano perpendicolari rispetto al target (orientazione orizzontale rispetto al target verticale). La modalità di presentazione degli stimoli e l'utilità della doppia condizione sono spiegati nel paragrafo 3.2.3.

Oltre ai parametri sopradescritti, ogni stimolo è caratterizzato anche da una specifica frequenza spaziale corrispondente ai cicli per grado (*Cycles Per Degree*, CPD). Nello specifico un ciclo per grado è composto dall'alternanza tra una linea nera e uno spazio bianco e la misura in cicli per grado indica quanti cicli entrano in un grado. Nel protocollo NVT di cui tratta questa analisi sono stati utilizzati diversi cicli per grado da 1-2 CPD, scelti soprattutto all'inizio del training in quanto rappresentano una condizione percettivamente più semplice, fino a 4 CPD. Tale parametro è stato aggiornato molteplici volte in modo che il training risultasse sempre sufficientemente difficile e allenante per ogni soggetto; si specifica infatti che aumentando il numero di CPD aumenta la difficoltà nel compito. L'ultimo parametro da specificare è la luminanza, definibile come "grandezza fotometrica che misura il flusso luminoso di una sorgente in una data direzione" (Dizionario Treccani, 2003).

Tale parametro è importante soprattutto per il concetto di contrasto degli stimoli, consistente nella differenza di luminanza o colore tra oggetti nello stesso campo visivo o tra oggetto e contesto/sfondo (Burr & Morrone, 2010).

Nello specifico il protocollo prevede l'utilizzo del contrasto di Michelson, tipicamente utilizzato per reticoli sinusoidali (come le Gabor) in cui le bande chiare e scure si alternano in modo equivalente e con le stesse dimensioni nello spazio. Tale tipologia di contrasto è calcolata a partire dal valore della luminanza massima (L_{max}) e minima (L_{min}) secondo la seguente formula:

$$Contrasto = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}}$$

In particolare gli esiti della formula variano in un range da 0 a 1 dove per 0 si intende il minimo contrasto per cui lo stimolo non risulta visibile, mentre per 1 si intende il massimo contrasto per cui lo stimolo è massimamente discriminabile. Nel protocollo NVT si assumono in genere valori di contrasto compresi tra 0.6 e 0.9; nel training di cui si tratta in questa relazione sono stati utilizzati valori di 0.7 e 0.99 di contrasto di Michelson.

Tale valore tende a non variare per le Gabor che costituiscono i fianchi mentre subisce variazioni per lo stimolo target secondo una procedura adattiva descritta nel paragrafo 3.2.3.

3.2.2 Metodo: strumenti e aspetti tecnici

Per la realizzazione degli stimoli Gabor e la regolazione dei parametri sopradescritti si utilizza tipicamente il software MATLAB con l'estensione della *Psychtoolbox*, programma generalmente impiegato per ricerche in visione e nell'ambito delle neuroscienze. Il software permette infatti sia di impostare la frequenza spaziale, la durata e la grandezza degli stimoli visivi sia di controllare la presentazione di stimoli uditivi; inoltre esso è costruito in modo tale da permettere un monitoraggio on-line dell'andamento del soggetto durante le sessioni di training in modo da modulare il contrasto della Gabor centrale in base all'accuratezza delle risposte dell'individuo (procedura adattiva). Come monitor per la realizzazione dei programmi di allenamento e per i test di *transfer* (di cui si tratta nel paragrafo 3.3) si è optato per un LCD Asus ML248H da 24 pollici, con una frequenza di aggiornamento di 60 Hz e una risoluzione schermo 1920×1080 .

Per garantire una detezione visiva degli stimoli di qualità il metodo prevede l'applicazione di un processo di correzione gamma per ogni canale di colore tramite il colorimetro *Spyder 4 Elite* (DataColor). L'efficacia della calibrazione effettuata da questo programma si verifica in genere con un fotometro Minolta LS-100. Oltre alla correzione del colore, il metodo prevede l'utilizzo dell'algoritmo "Bit-Stealing" finalizzato alla creazione di 10,8 bit (1786 livelli di grigio) di luminanza su un display da 8 bit; in tal modo si ottiene un valore di soglia teorico del contrasto di Michelson corrispondente a 0,0011 con una luminanza media di 50 cd/m² (candele per metro quadro), come indicato dal fotometro sopradescritto. Per quanto riguarda invece l'esecuzione del training comportamentale da remoto si fornisce ad ogni soggetto un computer HP notebook con le seguenti caratteristiche: 250 G6 – Core i3 6006U – RAM DDR4 4GB – HDD500GB – LED 15,6'' – Windows 10 PRO. Anche su questo computer viene eseguita la correzione del colore. Sul dispositivo viene installato il programma per l'esecuzione delle sessioni di allenamento e ad ogni aggiornamento dei parametri si provvede ad inviare i link con le istruzioni per installare il nuovo programma. Per un corretto svolgimento dell'allenamento si richiede ad ogni soggetto di eseguire le sessioni di training a 57 cm di distanza dal monitor.

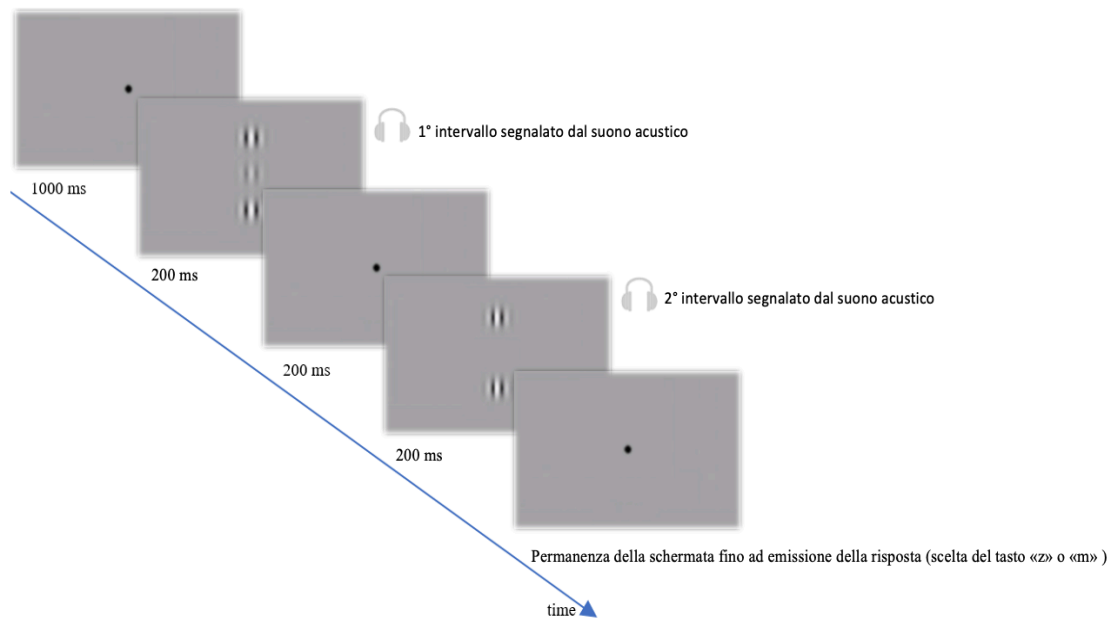
Per l'analisi dei dati si utilizza sempre il programma MATLAB, il quale oltre alla realizzazione degli stimoli, permette la visualizzazione dei parametri (CPD, lambda, orientazione) di ogni sessione e l'analisi delle soglie di contrasto ottenute dal soggetto.

I dati vengono inviati automaticamente dal computer del paziente a quello del laboratorio NeuroVis.U.S in modo da permetterne un monitoraggio costante e una valutazione continuativa tramite feedback settimanali. Per la valutazione del trasferimento dell'apprendimento tramite test di *transfer* (di cui si tratta nel paragrafo 3.3), infine, si utilizzano sia il software MATLAB sia il software FRACT.

3.2.3 Procedura psicofisica e analisi delle interazioni laterali

Il protocollo NVT è un compito a scelta forzata tra due alternative temporali (interval-2AFC) che prevede la presentazione di due intervalli di tempo, contraddistinti da due suoni acustici, in cui lo stimolo target, posizionato sul PRL, può comparire tra i due fianchi sempre presenti. Nello specifico ai soggetti è richiesto di cliccare sulla tastiera il tasto "z" se lo stimolo appare nel primo intervallo e "m" se invece compare nel secondo.

Si riporta di seguito una rappresentazione grafica del compito sopradescritto. In questo esempio il target è presentato tra i due fianchi nel primo intervallo.



Il compito a scelta forzata è basato su una procedura adattiva costruita tramite il metodo della scala 1 up/3 down per cui il livello di contrasto dello stimolo centrale varia nel corso della sessione di training in funzione delle risposte fornite dal soggetto. L'algoritmo prevede infatti che il contrasto della Gabor centrale diminuisca dopo tre risposte corrette (3 down), per cui lo stimolo risulta meno visibile, e aumenti dopo una singola risposta errata (1 up), per cui lo stimolo ritorna ad avere un livello di visibilità maggiore e potenzialmente rilevabile dal soggetto. Tale metodo della scala permette dunque di trovare il valore dello stimolo corrispondente ad una probabilità di rilevamenti superiore a .5 e ad una percentuale di risposte corrette pari a 79,4%. Ogni blocco termina dopo 120 prove e 12 inversioni (*reversals*) consistenti nei punti di transizione tra un blocco di risposta positiva (3 rilevamenti corretti consecutivi) e un blocco di risposta negativa (un singolo errore di rilevazione) e viceversa. Il protocollo NVT prevede che la soglia di contrasto sia la media dei valori di contrasto corrispondenti ad almeno 8 inversioni.

Si specifica che la soglia di contrasto di un soggetto è compresa tra 0 e 1 e minore è il suo valore, migliore è la prestazione dell'individuo in quanto è sufficiente un livello di contrasto dello stimolo target relativamente basso affinché il soggetto lo rilevi correttamente. Ad un valore basso di soglia corrisponde inoltre un'elevata sensibilità dell'individuo per cui l'obiettivo del training consiste nell'incremento di quest'ultima.

Dal punto di vista tecnico-procedurale gli stimoli hanno una durata di presentazione di 200 millisecondi e la posizione del target è sul PRL del soggetto; i fianchi, invece, sono collocati ad una distanza corrispondente a multipli di λ e talvolta possono ricadere all'interno dello scotoma del paziente a seconda della sua fisiologia e funzionalità retinica. Come istruzioni viene richiesto al soggetto di fissare con la zona in cui ha una visione migliore, corrispondente tipicamente al PRL.

Il protocollo è costituito principalmente da due condizioni: la condizione iso-orientata in cui lo stimolo target e i fianchi sono collineari tra loro; e la condizione orto-orientata in cui i fianchi sono orizzontali e il target è verticale per cui vi è un rapporto di ortogonalità (90°) tra i reticoli che compongono le Gabor. La procedura dispone che la prima volta in cui il soggetto svolge il training vi sia l'esecuzione di entrambe le condizioni mentre il proseguimento del training avviene sempre nella condizione iso-orientata in cui si può rilevare un effetto di facilitazione collineare. La condizione orto-orientata funge per lo più da controllo ed è utile per la formula seguentemente descritta. L'obiettivo di questa doppia condizione consiste infatti nello studio delle interazioni laterali tra i neuroni in V1 per individuare quando vi è facilitazione e inibizione; nello specifico si utilizza la seguente formula per indagare l'esito delle interazioni (Maniglia et al., 2022):

$$TE = \log_{10} \left(\frac{CT \text{ collinear}}{CT \text{ orthogonal}} \right)$$

Nella formula il TE rappresenta il *Threshold Elevation* (elevazione di soglia), il *CT collinear* la soglia di contrasto nella condizione iso-orientata e il *CT orthogonal* la soglia di contrasto nella condizione orto-orientata. Il valore di soglia della condizione iso-orientata viene sempre confrontato con quello della orto-orientata e i risultati vengono analizzati in questo modo: se l'esito dell'equazione è inferiore a 0 vi è facilitazione collineare (le soglie della condizione collineare sono inferiori di quelle della condizione ortogonale); se invece il risultato è superiore a 0 vi è inibizione (Maniglia et al., 2022).

Oltre alle condizioni iso/orto, il protocollo prevede ulteriori condizioni in cui si verifica la modulazione sia della distanza target-fianchi sia dell'orientazione dell'asse secondo cui sono disposti gli stimoli. Per quanto riguarda il primo parametro, tale meccanismo è funzionale all'individuazione della condizione di distanza in cui la presenza di fianchi collineari facilita la detezione dello stimolo centrale e di quella in cui invece la inibisce per cui la soglia di contrasto aumenta (minore sensibilità).

Nello specifico esistono diverse condizioni di distanza corrispondenti a multipli della lunghezza d'onda (λ) dei reticoli sinusoidali componenti gli stimoli Gabor. Le condizioni utilizzate nel protocollo NVT applicato ai pazienti di questa analisi sono: 2λ , 3λ , 4λ e 8λ dove per 4λ si intende che la distanza tra il target centrale e i fianchi corrisponde a quattro volte la lunghezza d'onda degli stimoli Gabor.

Per quanto riguarda il secondo parametro, invece, per orientazione si intende l'asse secondo cui sono allineati gli stimoli: in particolare esistono quattro tipi di orientazione corrispondenti a $0,90,135$ e 45 gradi dove, per esempio, nell'orientazione 45 i fianchi e il target sono disposti, assumendo l'esistenza di un piano cartesiano, lungo la diagonale tra il primo e il terzo quadrante. Ad ogni soggetto vengono fornite precise istruzioni su come eseguire il training e le varie condizioni affinché l'intervento di riabilitazione abbia potenzialmente effetto; in particolare il protocollo richiede ad ogni paziente di svolgere almeno quattro allenamenti a settimana.

Ogni giorno il soggetto dovrebbe eseguire il training in ognuna delle quattro condizioni di distanza ($2\lambda,3\lambda,4\lambda,8\lambda$) per un totale di circa 45 minuti di allenamento. Da un giorno all'altro, inoltre, il paziente dovrebbe variare la condizione di orientazione seguendo l'ordine $0,90,135,45$. In generale per ogni soggetto vengono predisposte diverse versioni del training corrispondenti ad ognuna delle quattro orientazioni sopracitate nella condizione iso-orientata e nella condizione orto-orientata; in ogni programma sono presenti, inoltre, le quattro condizioni di distanza che il paziente può scegliere selezionando uno dei quattro riquadri colorati presenti.

Nel corso del training si tendono ad aggiornare periodicamente i parametri dei programmi di allenamento: in particolare il protocollo individua come riferimento, arbitrariamente stabilito, il valore 0.2 di soglia di contrasto. Quando infatti le soglie di contrasto di un paziente risultano ottimali (inferiori a 0.2), in tutte le condizioni di distanza λ , si tende a modificare il programma per renderlo sufficientemente allenante. Nel caso specifico del protocollo NVT per soggetti maculopatici, il parametro che si tende ad aggiornare consiste nei cicli per grado (CPD). È importante sottolineare che ogni volta che si aggiornano i CPD è necessario richiedere al soggetto di eseguire nuovamente la condizione orto-orientata con la nuova frequenza spaziale in modo da poterla confrontare con la nuova condizione iso-orientata secondo la formula soprastante.

3.3 Obiettivi del protocollo NVT: i test di trasferimento

Il protocollo NVT mira ad allenare il PRL dei pazienti a rispondere a stimoli complessi tramite la detezione di stimoli semplici e costruiti su basi matematiche (Gabor). L'apprendimento tramite stimoli Gabor potrebbe trasferirsi a funzioni visive di alto livello non direttamente allenate (Polat & Sagi, 2006) consentendone un parziale recupero e un miglioramento, obiettivo principale del protocollo. L'efficacia dell'intervento sperimentale è pertanto valutata tramite i test di *transfer* corrispondenti a compiti non direttamente allenati i cui risultati suggeriscono la presenza/assenza di processi di trasferimento dell'apprendimento. Si specifica che ogni test viene condotto in modalità monoculare (OD, OS) e/o binoculare (OO) e con gli stimoli presentati sul PRL.

3.3.1 RAREBIT

La perimetria del Rarebit (Frisen, 2004) viene utilizzata tradizionalmente per valutare la riduzione dello scotoma visivo. Tuttavia in questo studio, nel quale si tratta di pazienti affetti da maculopatia per cui lo scotoma è centrale e la fissazione più eccentrica (PRL), il Rarebit è stato impiegato per testare la sensibilità dei soggetti a microstimoli ad alto contrasto presentati nella zona vicina al PRL.

Il test si basa sulla misurazione della frequenza con cui vengono percepiti stimoli minimali corrispondenti a micropunti ad elevata luminanza presentati in modo tachistoscopico (Aleci et al., 2012). La presentazione rapida (12 frames) di uno o due punti ad elevato contrasto avviene su sfondo nero e prevede punti di dimensioni pari ad un valore di .5 del Minimo Angolo visivo Risolvibile dal sistema visivo (MAR) in ogni area del campo visivo (Tachyla et al., 2019). Il tempo di presentazione dello stimolo corrisponde a 200 millisecondi. Dal punto di vista procedurale, al soggetto si richiede di premere il mouse una volta se compare un singolo punto, due volte se ne compaiono due e nessuna volta se non appare nulla. L'esito del test è una perimetria del campo visivo suddivisa in quadranti in cui le zone chiare rappresentano le zone in cui il soggetto tende a rilevare sempre o quasi lo stimolo, mentre quelle più scure indicano una minore accuratezza nella detezione dei punti luminosi. Per ogni quadrante è presente una percentuale che indica il numero di risposte corrette (*hits*) e per ogni punto all'interno dei quadranti è presente un valore da 0 a 100 che indica la percentuale di risposte mancate (falsi negativi).

Nello specifico il valore 0 segnala che la performance in quella zona è ottimale, mentre il numero 100 indica l'incapacità del soggetto di rilevare lo stimolo in quell'area retinica. Nel caso particolare di soggetti affetti da Maculopatia, si richiede al paziente di fissare una crocetta in movimento sullo schermo; la presentazione dei punti è sul PRL e la distanza dallo schermo è di 2 metri. È inoltre presente un feedback visivo per cui al centro della crocetta appare un pallino verde se la risposta è corretta e uno rosso se è errata.

3.3.2 ACUITÀ VISIVA: IL TEST SLOAN E IL LANDOLT C

Per la valutazione della funzione dell'acuità visiva vengono utilizzati due test differenti: il test Sloan e il test Landolt C, entrambi effettuati con il software FRACT (Bach, 2007).

Per quanto riguarda il primo test, esso consiste nella presentazione randomizzata di dieci lettere SLOAN bianche (C,D,H,K,O,R,S,V,Z) su schermo nero. Il test prevede che le lettere permangano fino all'emissione di risposta da parte del soggetto ma non oltre i 30 secondi. La procedura dispone che il paziente, posizionato a 2 metri dallo schermo, legga e pronunci ad alta voce le lettere presentate sul monitor la cui dimensione varia secondo una procedura adattiva del tipo 1 up/3 down: all'aumentare della correttezza delle risposte fornite dal soggetto (3 consecutive) si riduce infatti progressivamente la dimensione degli stimoli (Maniglia et al., 2016a). Il test prevede anche la presenza di un feedback acustico differente per le risposte corrette ed errate (Barollo et al., 2017). Al termine della prova il programma calcola un valore di soglia *letter size* corrispondente alla minima dimensione dello stimolo sufficiente affinché il soggetto lo rilevi correttamente. Nel caso specifico dei pazienti maculopatici non vi è alcuna modulazione dell'eccentricità delle lettere ma la loro presentazione avviene sempre ad un valore di eccentricità pari a 0°.

Per quanto riguarda il secondo test, invece, si presentano al soggetto stimoli del tipo Landolt-C, corrispondenti a lettere C orientate in modo differente, con un tempo di durata di massimo 30 secondi e una modalità di esecuzione monoculare e binoculare. Il test prevede che il paziente discrimini l'orientazione dello spazio che separa i due estremi della C in un compito a quattro scelte forzate (4AFC); le opzioni delle orientazioni sono: 0,90,135,45. Secondo una procedura adattiva, la dimensione dello spazio da discriminare diminuisce in presenza di risposte corrette fornite dal soggetto. Il compito viene svolto a 2 metri dallo schermo e l'eccentricità degli stimoli è pari a 0°.

3.3.3 IPERACUITÀ: L'ACUITÀ DI VERNIER

Il test dell'acuità di Vernier, che misura l'effetto dell'interpolazione corticale sull'acuità visiva, prevede 2 condizioni: la configurazione con due linee e quella con tre linee.

A livello procedurale, nella prima condizione si presentano due segmenti verticali non allineati verticalmente e si richiede al soggetto di decretare se la linea posta sopra sia a destra o a sinistra rispetto a quella in basso. Nella seconda condizione invece sono presenti tre linee di cui un target centrale e due tratti verticali posti sopra e sotto il target e allineati tra di loro; in questo caso il compito consiste nel dire se la linea centrale sia a destra o a sinistra rispetto alle altre due. La durata di presentazione degli stimoli è di massimo 30 secondi, la distanza dallo schermo di 2 metri e il software utilizzato è il FRACT; anche in questo caso è presente un feedback acustico ma unicamente per le risposte errate (Barollo et al., 2017; Bach, 2007).

3.3.4 AFFOLLAMENTO VISIVO (CROWDING)

L'affollamento visivo è un fenomeno che avviene quando elementi contestualmente presenti nel campo visivo hanno un effetto inibitorio sulla capacità dell'individuo di rilevare un target centrale. Il test utilizzato in questa analisi è il medesimo descritto nell'articolo di Barollo et al. (2017) e prevede la presentazione di triplete composte da una lettera centrale e da due lettere differenti disposte lateralmente rispetto allo stimolo target (dette distrattori). Al soggetto è richiesto di riconoscere e pronunciare ad alta voce la lettera target centrale. Il font iniziale delle lettere viene scelto in base alla prestazione del soggetto in un compito di acuità visiva e il metodo prevede che la dimensione degli stimoli nel compito di acuità venga aumentata del 40% per settare la dimensione degli stimoli nel test dell'affollamento. Il test dispone che i distrattori siano posizionati sopra e sotto rispetto al target e che il tempo di presentazione degli stimoli sia di 100 millisecondi, motivo per cui si parla di acuità tachiscopica. La distanza del soggetto dallo schermo è settata a 57 cm. Secondo una procedura adattiva la distanza target-distrattori varia in funzione delle risposte fornite dal paziente con l'obiettivo di individuare la distanza critica da bordo a bordo a cui il soggetto riesce a discriminare il target con una accuratezza del 79,4%. Nello specifico, dunque, all'aumentare delle risposte corrette diminuisce la distanza target-distrattori. In questo test non è previsto alcun feedback sonoro e il software utilizzato è MATLAB.

3.3.5 ACUITÀ VISIVA IN CONDIZIONE DI AFFOLLAMENTO

In aggiunta alla misurazione pura dell'acuità visiva, nella valutazione del trasferimento dell'apprendimento è presente anche un test denominato *Row Octotypes* il cui obiettivo consiste nella misurazione dell'acuità visiva in condizione di affollamento.

Il test prevede la presentazione di lettere come stimoli visivi e l'utilizzo del FRACT come software. Rispetto al test del *crowding* sopradescritto vi sono delle differenze sia nel numero degli stimoli presentati sia nella procedura adattiva sottostante il compito. Nello specifico il numero degli stimoli corrisponde a cinque totali di cui un target centrale e quattro distrattori laterali (due per ogni lato) a differenza del test del *crowding* in cui sono presenti solo due distrattori totali. Per quanto riguarda la procedura adattiva invece il test del *Row Octotypes* prevede che a variare non sia la distanza target-distrattori, come nel test dell'affollamento, ma la dimensione del font delle lettere. In particolare all'aumentare delle risposte corrette fornite dal soggetto diminuisce progressivamente il font degli stimoli mantenendo tuttavia costante in proporzione la distanza target-distrattori.

In tale modo si misura dunque l'efficienza dell'acuità visiva (individuazione del target) in condizioni di affollamento (presenza di distrattori) al fine di trovare la dimensione degli stimoli minima sufficiente affinché il soggetto distingua il target dai distrattori.

3.3.6 CURVA DI SENSIBILITÀ AL CONTRASTO (CSC)

Per la costruzione della curva della sensibilità al contrasto² (CSC), il test utilizzato corrisponde a quello presentato nell'articolo di Barollo et al. 2017: esso consiste nella presentazione di stimoli Gabor di due gradi (larghezza a metà altezza) con quattro differenti orientazioni (0,90,135,45) corrispondenti a quelle utilizzate nel compito di training NVT precedentemente definito. Il test è un compito a quattro scelte forzate (4AFC) in cui si richiede al soggetto di discriminare l'orientazione degli stimoli cliccando sulla tastiera del computer il tasto corrispondente ad una delle quattro possibili orientazioni (0,90,135,45). Come per altri test di trasferimento, il software utilizzato è il FRACT e il tempo di presentazione varia a seconda del tempo di risposta del soggetto ma non è mai superiore ai 0,25 secondi. La distanza dallo schermo è di 2 metri e le frequenze spaziali testate possono variare da 1 a 15 CPD.

² La sensibilità al contrasto (SC) consiste nella capacità di percepire il "contrasto di luminanza" definibile come "la differenza relativa di luminanza tra una regione dello stimolo luminoso rispetto allo sfondo" (Burr & Morrone, 2010)

CAPITOLO 4

CASI CLINICI DI PAZIENTI MACULOPATICI

4.1 Descrizione del caso clinico del Paziente 1

Il primo paziente è un signore di 84 anni a cui è stata diagnosticata nel 2017 una forma di Maculopatia essudativa in occhio destro (OD). All'anamnesi il paziente mostra una visione monolare destra a causa della presenza di una condizione di esotropia³ in occhio sinistro (OS) il cui esito è stato un'ambliopia da strabismo mai trattata. Nel 2020 il paziente è stato sottoposto ad un'operazione per il recupero delle funzioni visive dell'occhio affetto da strabismo senza tuttavia alcun miglioramento significativo. A livello di acuità visiva il visus corrisponde a 1/10 in entrambi gli occhi.

Per quanto riguarda l'occhio destro affetto da AMD, il test Nidek mostra uno scotoma alquanto esteso (diametro di 9°) e una posizione del PRL a circa 4-5° dalla fovea temporale inferiore. Sia precedentemente che nel corso del trattamento il paziente ha effettuato diverse iniezioni intravitreali in occhio destro con farmaco Ranibizumab, un anticorpo monoclonale utilizzato tipicamente come terapia anti-VEFG in casi di Maculopatia essudativa. Il paziente è stato sottoposto ad un intervento di riabilitazione visiva con protocollo NVT presso il centro NeuroVis.U.S dell'Università degli Studi di Padova da gennaio 2021 fino a febbraio 2022.

4.2 Descrizione del caso clinico del Paziente 2

Il secondo paziente è un signore di 83 anni affetto da degenerazione maculare atrofica legata all'età in occhio destro (diagnosi nel 2017) e Maculopatia con distacco drusenoide dell'epitelio pigmentato retinico in occhio sinistro (diagnosi più recente rispetto a quella in OD). Al momento dell'anamnesi il paziente mostra un visus di 1/10 in OD e un visus di 2/10 in OS. All'esame di tomografia ottica computerizzata (OCT) è stata riscontrata un'atrofia a margini netti e una fissazione eccentrica in occhio destro, mentre in occhio sinistro è stata rilevata una dispersione di pigmento a livello del distacco drusenoide senza tuttavia la presenza di alcun edema. Il paziente è stato sottoposto ad un intervento di riabilitazione visiva con protocollo NVT presso il centro NeuroVis.U.S dell'Università degli Studi di Padova da novembre 2021 fino a marzo 2022.

³ Per esotropia si intende una forma di strabismo convergente per cui vi è una "costante deviazione del globo oculare verso l'angolo interno" (Dizionario Treccani, 2010)

CAPITOLO 5

ANALISI QUALITATIVA DEI DATI PRE-POST TRATTAMENTO

Di seguito si riporta un'analisi qualitativa dei risultati ottenuti da entrambi i pazienti ai test di trasferimento. Per ogni test è presente il *cutoff* clinico corrispondente al valore medio di un campione di controllo normovedente più o meno due volte la deviazione standard. Assumendo infatti una distribuzione normale dei dati, il *cutoff* definisce il valore oltre il quale (più due volte la deviazione standard) o al di sotto del quale (meno due volte la deviazione standard) la prestazione del soggetto viene considerata deviante in positivo o in negativo dal campione normovedente. Il valore del *cutoff* è specifico per ogni test ed è riportato nelle tabelle dei dati.

Per chiarire tramite un esempio, il *cutoff* del test della curva di sensibilità al contrasto (CSC) ad 1 CPD corrisponde ad un valore di soglia pari a 2.3: tale valore deriva dalla soglia media del campione di controllo di 1.3 più o meno due volte la deviazione standard (corrispondente a $.5 \times 2$). Da qui segue che un valore di soglia superiore a 2.3 indica una soglia di contrasto fuori dalla norma. Si precisa che i dati di entrambi i pazienti in analisi sono devianti dalla norma; i soggetti presentano infatti una patologia visiva clinicamente diagnosticata. L'obiettivo del training consiste dunque nel tentare di ridurre la discrepanza tra le prestazioni dei pazienti con patologia nota e quelle del campione normovedente, avvicinando il più possibile i dati dei pazienti in analisi al range di normalità.

5.1 PRIMO PAZIENTE

Il primo paziente è stato sottoposto ad un trattamento riabilitativo neuro-comportamentale tramite protocollo NVT da gennaio 2021 fino a febbraio 2022. Nello specifico la valutazione iniziale, a cui si riferiscono i dati del pre-training, è stata eseguita il 12/01/2021; la valutazione finale, invece, a cui fanno riferimento i dati del post-training, si è svolta il 21/02/2022. Si sottolinea che al paziente in questione era stata somministrata un'iniezione intravitreale circa un mese prima della valutazione conclusiva per il trattamento della Maculopatia essudativa in occhio destro (OD).

Infine è stata effettuata anche una valutazione di *follow-up* il 23/05/2022 in cui sono stati eseguiti nuovamente i test di trasferimento per individuare la presenza di cambiamenti dalla conclusione del training riabilitativo.

5.1.1 Analisi descrittiva della prestazione pre e post-training ai test di transfer

ACUITA' VISIVA CENTRALE

1. Il test SLOAN

	OO logMAR	OD logMAR	OS logMAR
Normativi	$-.19 \pm .04$ Cutoff. $'-.11$	$-.20 \pm .06$ Cutoff. $'-.08$	$-.21 \pm .06$ Cutoff. $'-.09$
Pre-training (12-01-2021)	0.67	0.55	0.84
Post-training (21-02-2022)	0.555	0.53	0.49
Follow-up (23-05-2022)	0.58	0.505	0.505

I risultati del test SLOAN sono presentati in logMAR, corrispondente al logaritmo del Minimo Angolo visivo Risolvibile dal sistema visivo (MAR). Tali valori possono essere associati a quelli presenti nella tabella di Snellen, consistente in un pannello in cui sono presentate differenti righe di lettere la cui dimensione diminuisce progressivamente dall'alto verso il basso. Nello specifico ad ogni riga corrisponde un valore di acuità visiva composto da una frazione: il primo valore indica la distanza a cui il test viene eseguito, mentre il secondo si riferisce alla distanza a cui il dettaglio della lettera di quella riga sottende un angolo visivo di un minuto primo (1/60 di grado di angolo visivo).

Per chiarire tramite alcuni esempi, un valore di logMAR pari a 0 corrisponde al valore 20/20 della tabella di Snellen per cui il soggetto riesce a vedere a 20 piedi (6 metri) di distanza una lettera che teoricamente dovrebbe essere vista a 20 piedi. Un valore di logMAR pari a 1 corrisponde invece al valore 20/200 per cui il soggetto vede a 20 piedi quello che un normovedente riesce a vedere a 200 piedi (circa 61 metri) di distanza, il che indica un livello di acuità visiva deficitario. Maggiore è dunque il valore del logMAR, minore è l'efficacia della funzione dell'acuità visiva. L'analisi dei risultati si svolge quindi con il seguente criterio: un valore al post-training inferiore a quello del pre-training è indice di miglioramento.

Confrontando i dati riportati nella tabella soprastante si può notare che in OD e in visione binoculare (OO) non sembrano esserci cambiamenti rilevanti mentre in OS si può vedere una riduzione (miglioramento) del valore dalla valutazione pre-training a quella post-training, risultato che si conferma anche nel test di *follow-up*.

2. Il test LANDOLT-C

	OO logMAR	OD logMAR	OS logMAR
Normativi	$-.19 \pm .04$ Cutoff. $'-.11$	$-.20 \pm .06$ Cutoff. $'-.08$	$-.21 \pm .06$ Cutoff. $'-.09$
Pre-training (12-01-2021)	0.6	0.61	1
Post-training (21-02-2022)	0.52	0.56	0.52
Follow-up (23-05-2022)	0.575	0.51	0.855

Il criterio per l'analisi dei dati del test Landolt-C è il medesimo del test precedente per cui si individua un miglioramento se vi è una riduzione dei valori dal pre al post trattamento. Analizzando i dati riportati in tabella si può notare un miglioramento in visione monoculare con occhio sinistro (OS) tra pre e post trattamento in quanto vi è il passaggio dal valore 1 (indice di un'acuità visiva alquanto deficitaria) al valore dimezzato di 0.52 logMAR. Tuttavia tale osservazione non trova conferma nel dato della valutazione di *follow-up* in cui si rileva un innalzamento del valore rispetto alla valutazione di un paio di mesi prima.

IPERACUITA' - TEST DI VERNIER (OO)

	2 lines 45'	3 lines 45'
Normativi	$7.33'' \pm 5.7''$ Cutoff. >17.5	$7.33'' \pm 5.7''$ Cutoff. >17.5
Pre-training (12-01-2021)	51.8	43.5
Post-training (21-02-2022)	49.9	13.9
Follow-up (23-05-2022)	36	37.2

I dati del test dell'acuità di Vernier sono distinti per le due condizioni (2 lines-3 lines), per la cui spiegazione si rimanda al capitolo precedente, e sia gli indici delle linee sia il *cutoff* clinico presentano rispettivamente valori in minuto (') o secondo (") di arco. Nello specifico ogni grado corrisponde a 60 minuti di arco (60') e ogni minuto d'arco corrisponde a 60 secondi di arco (60"). Come per i due precedenti test, il criterio di analisi prevede che vi sia un miglioramento quando è presente una riduzione del valore dal pre al post trattamento. I risultati mostrano una riduzione del valore nella condizione in cui sono presenti tre linee, indice di un miglioramento nella prestazione del soggetto.

Tuttavia questo dato non sembra trovare conferma nella valutazione di *follow-up* in cui è presente un innalzamento consistente del valore. Per quanto riguarda invece la condizione in cui sono presenti solo due linee non sembrano esserci cambiamenti particolari da evidenziare dal pre al post training, anche se si può notare un trend decrescente considerando anche la valutazione del *follow-up*.

AFFOLLAMENTO VISIVO (CROWDING) (OO)

	Acuity 0°	Dim. CW	CW PRL verticale
Normativi	.9 [±] .4 Cutoff: >1.7	1.4xacuity	.03 [±] .03 Cutoff: >.08
Pre-training (12-01-2021)	12.8	18	0.99
Post-training 1 (21-02-2022)	16	22	0.2
Post-training 2 (23-05-2022)	10.4	14.56	2.4952

Per quanto riguarda il test dell'affollamento visivo, nelle colonne della tabella sono riportati rispettivamente i seguenti dati: la dimensione delle lettere in base ad un compito di acuità visiva; la dimensione degli stimoli per il compito di affollamento corrispondente a quella del compito di acuità aumentata del 40% (1.4 x acuità); e infine i risultati al test di affollamento visivo. Il criterio di analisi prevede che vi sia un miglioramento in corrispondenza di un valore al post-training inferiore rispetto a quello del pre-training. Un valore minore, infatti, segnala una riduzione della distanza minima a cui il soggetto riesce a discernere il target dai distrattori, indice di un aumento dell'efficacia dell'acuità visiva e di una riduzione dell'affollamento.

Analizzando i dati in tabella si può notare che è presente un evidente miglioramento dalla valutazione iniziale a quella finale in quanto dal valore di 0.99 si passa a quello di 0.2; tuttavia tale risultato non trova conferma nella valutazione di *follow-up* in cui si registra un aumento importante del valore.

CURVA DI SENSIBILITA' AL CONTRASTO (CSC) (OO)

	1 C°	3 C°	5 C°	7 C°	9 C°	15 C°
Normo Cthre	1.3±.5 Cutoff: >2.3	.58±.3 Cutoff: >1.2	.5±.3 Cutoff: >1.1	.99±.5 Cutoff: >1.5	1.8±.7 Cutoff: >3.2	2.9±1.6 Cutoff: >6.1
Pre Cthre (12.01.2021)	1.36	2.52	8	41.05	100	/
Pre Csens (12.01.2021)	73.52941176	39.68253968	12.5	2.436053593	1	/
Post Cthre (21.02.2022)	15.67	12.91	38.63	100	/	/
Post Csens (21.02.2022)	6.381620932	7.745933385	2.588661662	1	/	/
Follow-up Cthre (23.05.2022)	2.93	3.41	13.31	31.89	89.57	100
Follow-up Csens (23.05.2022)	34.12969283	29.3255132	7.513148009	3.135779241	1.116445238	1

Per la valutazione della sensibilità al contrasto del primo paziente, sono state utilizzate le seguenti condizioni di frequenza spaziale degli stimoli: 1, 3, 5, 7, 9 e 15 CPD. In tabella sono riportati i dati sia come soglia di contrasto (Cthreshold), il cui range di valori è compreso tra 0 e 100, sia come sensibilità al contrasto (Csensitivity). Dal valore di soglia è possibile calcolare il valore di sensibilità tramite la seguente formula:

$$Csens = \frac{1}{Cthre} \times 100$$

Per fornire un esempio, osservando i dati riportati in tabella si può vedere che il paziente ha ottenuto un valore di soglia pari a 100 al post-training (Post Cthre) nella condizione di 7 CPD e un valore di sensibilità al contrasto pari a 1 nella medesima condizione. Eseguendo infatti il calcolo secondo la formula soprastante si ha $1/100 \times 100$ il cui risultato è 1 (minima sensibilità al contrasto). Il criterio di analisi consiste dunque nell'individuare un miglioramento nella condizione in cui si verifichi una riduzione del valore di soglia e un conseguente aumento del valore di sensibilità al contrasto; come detto in precedenza, infatti, ad un valore basso di soglia corrisponde un valore elevato di sensibilità e dunque una prestazione migliore nel compito.

Osservando i dati in tabella si può notare un peggioramento generalizzato a tutte le condizioni in quanto i valori del post-training sono superiori a quelli del pre-training; tuttavia nella valutazione di *follow-up* si può osservare una riduzione dei valori rispetto alla valutazione conclusiva. I risultati sembrano dunque instabili per cui non è possibile individuare un trend definito né per la soglia né per la sensibilità al contrasto.

5.1.2 Discussione qualitativa dei risultati e report soggettivo del paziente

Dall'analisi dei dati si può vedere che il primo paziente ha ottenuto dei miglioramenti consistenti nell'acuità visiva centrale (VA), come evidenziato dal test SLOAN e in parte anche del test Landolt-C. È tuttavia da sottolineare che il miglioramento è stato ottenuto in OS, occhio strabico e ambliope, nonostante il training fosse indirizzato ad OD, occhio affetto da Maculopatia. Tale effetto positivo su OS trova spiegazione nelle numerose evidenze di efficacia sull'utilizzo del protocollo NVT per il trattamento dell'ambliopia (Barollo et al., 2017), patologia per cui probabilmente è stato creato inizialmente il protocollo. La mancanza di effetto su OD, invece, potrebbe essere dovuta ad un continuo accumulo di liquido per cui il paziente è stato sottoposto ogni mese a iniezioni intravitreali anti-VEGF al fine di limitare la proliferazione di processi di neurovascolarizzazione coroidea. La presenza di liquido potrebbe dunque aver compromesso la prestazione di OD rallentando e ostacolando il processo di riabilitazione tramite il protocollo NVT.

Per quanto riguarda invece le altre funzioni visive, nel test per la costruzione della curva di sensibilità al contrasto (CSC) si evidenziano valori di sensibilità al contrasto relativamente ridotti, indice di una prestazione non ottimale. Come per l'acuità visiva, anche per questa funzione l'esito della valutazione potrebbe essere dovuto ad una progressione della malattia che per sua natura è instabile e correlata all'avanzare dell'età. In fase di valutazione post-training il paziente riporta soggettivamente di vedere con maggiore nitidezza i pali dei canali della sua città e di riscontrare in generale un miglioramento nella visione dei dettagli soprattutto nell'occhio sinistro. Inoltre il soggetto riferisce di percepire una visione meno annebbiata in OS rispetto ad OD. Tuttavia alla valutazione di *follow-up*, eseguita ad un paio di mesi di distanza da quella finale, il paziente riporta la sensazione di un peggioramento e di una visione maggiormente offuscata dalla conclusione del training NVT. Per tale motivo si ipotizza una ripresa del training e un possibile potenziamento di OS per compensare il probabile progressivo e costante peggioramento in OD.

5.2 SECONDO PAZIENTE

Il secondo paziente è stato sottoposto ad un trattamento riabilitativo tramite protocollo NVT da novembre 2021 fino a marzo 2022. Nello specifico la prima valutazione, a cui si riferiscono i dati del pre-training, è stata eseguita il 19/10/2021; la valutazione finale, invece, a cui fanno riferimento i dati del post-training, si è svolta il 28/03/2022.

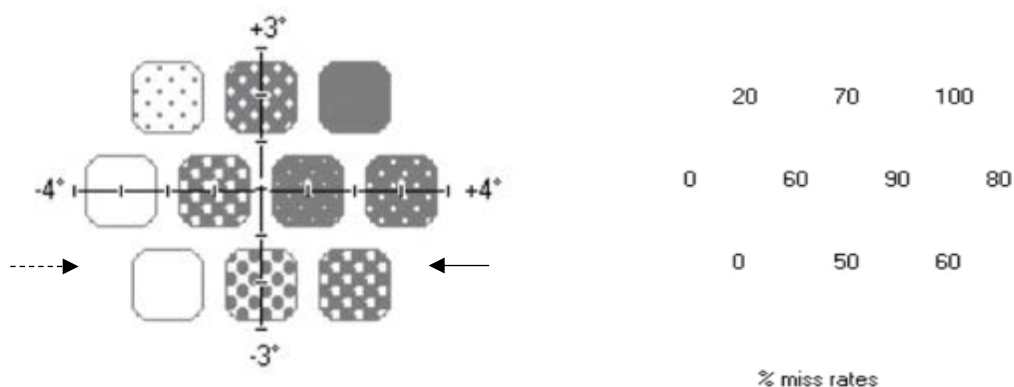
5.2.1 Analisi descrittiva della prestazione pre e post-training ai test di transfer

PERIMETRIA RAREBIT (OO)

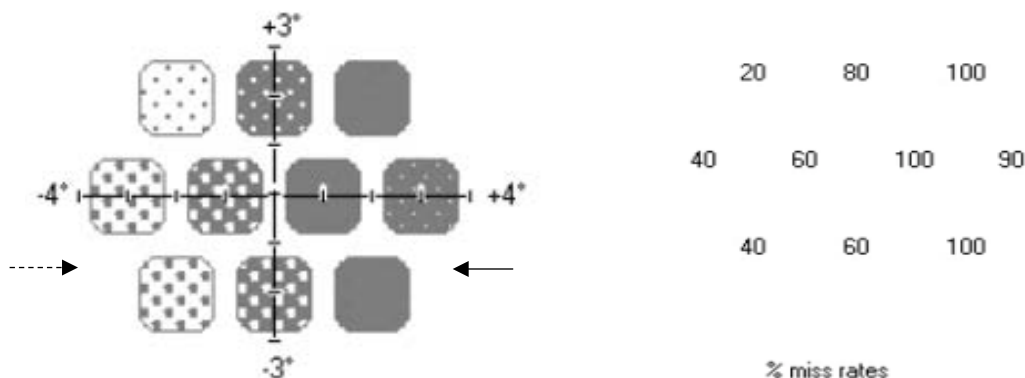
Rarebit	MEAN HIT RATE A 0°
Pre training (19-10-2021)	45±37.6
Post training (28-03-2022)	31±33.3 (prima misurazione)
	31±29.2 (seconda misurazione)

Nella tabella soprastante sono riportati i valori medi di rilevazioni corrette (*hits*) ottenute dal paziente nel corso della valutazione pre-training e post-training. Trattandosi dunque di dati corrispondenti a risposte corrette, il criterio di analisi è il seguente: si individua un miglioramento se la media degli *hits* al post-trattamento è superiore a quella del pre-trattamento. Analizzando gli esiti delle perimetrie pre-post si può notare un lieve peggioramento in quanto da una media di 45 rilevamenti corretti ottenuti nel pre-trattamento si passa ad un valore medio di 31 nel post-training in entrambe le misurazioni effettuate. Si riportano di seguito le perimetrie pre e post-trattamento per osservare graficamente la prestazione del soggetto.

1. Perimetria Rarebit Pre-training



2. Perimetria Rarebit Post-training



Per la comprensione dei grafici si specifica che a sinistra è rappresentata la perimetria suddivisa in differenti aree che corrispondono al campo visivo del soggetto. Il criterio di analisi del colore è il seguente: il colore bianco indica una prestazione ottimale o discreta, mentre il colore grigio, e soprattutto il colore grigio scuro non puntinato, evidenzia una prestazione deficitaria in quella zona. A destra sono invece rappresentati i differenti punti di analisi della perimetria, ciascuno con un numero di riferimento che corrisponde alla percentuale di risposte mancate o falsi negativi (il soggetto non individua lo stimolo quando esso è in realtà presente).

Confrontando qualitativamente gli esiti del pre e post trattamento, si può osservare nel post-training un aumento di zone grigie o puntinate rispetto alla valutazione pre-training, soprattutto agli estremi del campo visivo. Nello specifico, osservando l'area di sinistra evidenziata dalla freccia tratteggiata, si possono notare evidenti zone puntinate dove prima vi erano zone bianche, indice di un peggioramento nell'esecuzione del compito; da una percentuale di risposte mancate pari a 0 si passa infatti ad una pari a 40.

Inoltre nell'area di destra, evidenziata dalla freccia non tratteggiata, si può osservare un aumento della colorazione grigia non puntinata con valori uguali o prossimi al 100% di risposte mancate.

Anche l'analisi grafica sottolinea dunque la presenza di un cambiamento in negativo nella prestazione del soggetto, considerazione già emersa in precedenza dall'analisi dei dati riportati in tabella (media degli *hits* al post inferiore a quella del pre-trattamento).

ACUITA' VISIVA CENTRALE

1. Il test SLOAN

	OO logMAR	OD logMAR	OS logMAR
Normativi	-.19±.04 Cutoff. '-.11	-.20±.06 Cutoff. '-.08	-.21±.06 Cutoff. '-.09
Pre-training (19-10-2021)	0.56	0.61	0.66
Post-training (28-03-2022)	0.86	≥1.82	0.79

I dati in tabella sono riportati in forma di logMAR, misura tradizionale dell'acuità visiva, di cui si è già trattato nell'analisi dei dati del primo paziente. Il criterio di analisi è il seguente: un valore al post-training inferiore rispetto a quello del pre-training è indice di miglioramento. Osservando i risultati ottenuti dal paziente si può notare la presenza di un innalzamento dei valori sia in visione binoculare (OO) sia in visione monoculare (specialmente in OD), indice di una prestazione non ottimale.

2. Il test LANDOLT-C

	OO logMAR	OD logMAR	OS logMAR
normativi	-.19±.04 Cutoff. '-.11	-.19±.04 Cutoff. '-.11	-.19±.04 Cutoff. '-.11
Pre-training (19-10-2021)	0.37	0.58	0.39
Post-training (28-03-2022)	0.74	≥1.82	0.57

Il criterio per l'analisi dei dati è lo stesso del test precedente e anche in questo caso non sono stati rilevati cambiamenti in positivo nell'acuità visiva nè in visione monoculare nè in visione binoculare. In particolare in OD sembra esserci un notevole peggioramento.

ACUITA' VISIVA IN CONDIZIONE DI AFFOLLAMENTO (OO)

Il test Row Octotypes FRACT

	One letter acuity (logMAR)		Raw octotypes 2gap	
Normativi	-.19±.04 Cutoff. '-.11		-.19±.04 Cutoff. '-.11	
Pre-training (19-10-2021)	0.56		0.72	0.69
Post-training (28-03-2022)	0.86		1.47	1.45

In tabella sono riportati i dati in forma di logMAR: nella colonna “one letter acuity” sono presentati i dati di un compito semplice SLOAN di acuità visiva; nella colonna “raw octotypes 2 gap” sono invece riferiti gli esiti al compito di acuità visiva in condizione di affollamento. Il criterio di analisi consiste nell’individuare un miglioramento in corrispondenza di una riduzione dei valori dalla valutazione pre-training a quella post. Analizzando i risultati ottenuti dal paziente sono presenti incrementi di valore consistenti, indice di una prestazione deficitaria. Un valore di logMAR pari a 1.47 corrisponde infatti ad una misura di Snellen pari a 20/640 per cui il soggetto sembra vedere a 20 piedi (6 metri) quello che teoricamente un normovedente riesce a vedere a 640 piedi di distanza (circa 196 metri).

CURVA DI SENSIBILITA’ AL CONTRASTO (CSC) (OO)

	1 C°	3 C°	5 C°	7 C°	9 C°	15 C°
Normo Cthre	1.3±.5 Cutoff: >2.3	.58±.3 Cutoff: >1.2	.5±.3 Cutoff: >1.1	.99±.5 Cutoff: >1.5	1.8±.7 Cutoff: >3.2	2.9±1.6 Cutoff: >6.1
Pre Cthre (19.10.2021)	1.66	2.5	3.32	7.05	21.59	62.47
Pre Csens (19.10.2021)	60.240964	40	30.120482	14.184397	4.631774	1.6007684
Post Cthre (28.03.2022)	44.05	41.96	36.96	61.84	100	100
Post Csens (28.03.2022)	2.2701476	2.3832221	2.7056277	1.6170763	1	1

Per il test della curva di sensibilità al contrasto (CSC), il criterio di analisi è il seguente: si individua un miglioramento nel momento in cui il valore di soglia del post-training è inferiore rispetto a quello del pre-training; inoltre dato che il valore di soglia di contrasto e quello di sensibilità sono reciproci, si può dire anche che si evidenzia una prestazione migliore se si registra un incremento della sensibilità al contrasto del soggetto. Esaminando i dati riportati in tabella si può notare come sia presente un aumento alquanto consistente delle soglie di contrasto e una riduzione notevole della sensibilità al contrasto generalizzati a tutte le condizioni di frequenza spaziale testate; i risultati ottenuti dal paziente suggeriscono dunque un probabile peggioramento nella rilevazione del contrasto degli stimoli/oggetti.

AFFOLLAMENTO VISIVO (CROWDING) (OO)

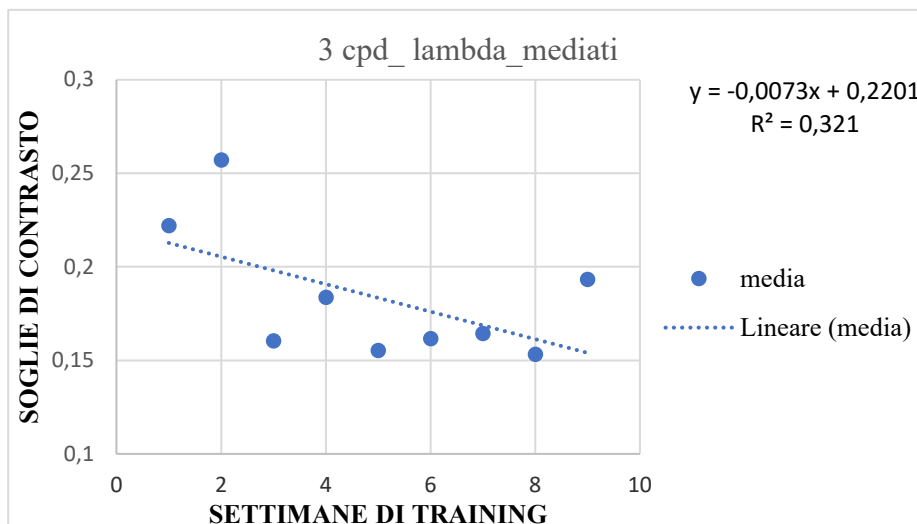
	Acuity 0°	Dim. CW	CW PRL verticale
Normativi	.9'±.4 Cutoff: >1.7	1.4xacuity	.03±.03 Cutoff: >.08
Pre-training (19-10-2021)	13	18.2	0.69866
Post-training 1 (28-03-2022)	6.8	9.52	0.79847
Post-training 2 (28-03-2022) con stessi parametri pre-training	13	18.2	0.29943

Il criterio di analisi prevede che ad una riduzione del valore della distanza critica target-distrattori corrisponda un miglioramento nella prestazione dal pre al post-training. Confrontando i risultati ottenuti dal paziente dopo il trattamento con le medesime condizioni della valutazione iniziale (13 di dimensione degli stimoli nel compito di acuità e 18.2 di quella degli stimoli nel compito di affollamento), si può notare la presenza di un trend decrescente. Tale andamento dei dati suggerirebbe dunque un miglioramento della prestazione del soggetto per cui il paziente riesce a distinguere il target dai distrattori ad una distanza critica inferiore rispetto a quella del pre-trattamento.

TRAINING NVT

Per quanto riguarda l'analisi dei risultati del training riabilitativo NVT a cui è stato sottoposto il paziente, dai dati emerge una progressiva diminuzione delle soglie di contrasto in approssimativamente tre mesi di allenamento (novembre 2021-marzo 2022). La frequenza spaziale del training è stata prevalentemente pari a 3 CPD e nello specifico è stato riscontrato un miglioramento della prestazione nelle condizioni di 2λ e 3λ . Questo risultato suggerisce l'effettiva riduzione dell'effetto inibitorio dei fianchi sulla detezione del target centrale con un possibile aumento della sensibilità al contrasto del soggetto (non rilevata tuttavia nei test di *transfer* eseguiti nella valutazione finale).

Si riporta di seguito un grafico esplicativo ottenuto dalla mediazione delle soglie di contrasto del soggetto registrate nelle quattro condizioni (2λ , 3λ , 4λ e 8λ) a 3 CPD.



Nell'asse delle x sono riportate le settimane di allenamento, mentre in quello delle y sono presenti le soglie di contrasto. Si ricorda che minore è il valore di soglia, migliore è la prestazione del soggetto e la sua sensibilità.

Come si può dedurre dall'osservazione del grafico, è presente una retta di regressione inclinata verso il basso (trend decrescente), indice di un miglioramento avvenuto nel corso del training. Nella parte destra del grafico è inoltre riportato il valore di R^2 , noto in statistica come coefficiente di determinazione, il quale indica la forza della relazione tra le variabili del modello lineare. Nello specifico il valore di R^2 è compreso tra 0 e 1 dove 0 indica che il modello non è per nulla predittivo (la variabile indipendente non spiega l'andamento di quella dipendente), mentre 1 denota che il modello ha un elevato potere predittivo. Nel caso del grafico soprastante il valore di R^2 è pari a 0,321 per cui si può dire che la variabile indipendente "settimane di training" (asse delle x) sembra avere un discreto potere predittivo ed esplicativo sulla variabile dipendente "soglie di contrasto" (asse delle y).

Come descritto precedentemente, nel corso dell'allenamento si tendono ad aggiornare periodicamente i parametri degli stimoli in funzione dell'andamento delle prestazioni del soggetto. A fronte di un tale andamento positivo, dunque, si è optato per una modifica della frequenza spaziale delle Gabor da 3 a 4 CPD. Tuttavia pochi giorni dopo l'aggiornamento dei CPD, il paziente ha iniziato a riportare la presenza di un offuscamento della visione in OD e di vertigini debilitanti per cui si è deciso di interrompere la somministrazione del training.

5.2.2 Discussione qualitativa dei risultati e report soggettivo del paziente

Dall'analisi dei dati del secondo paziente si può notare un miglioramento nel compito di affollamento visivo e nelle soglie di contrasto nella fase iniziale del training NVT; tuttavia a pochi mesi dall'inizio dell'allenamento si è verificato un rallentamento dell'effetto della riabilitazione probabilmente a causa delle vertigini riportate dal soggetto e del peggioramento del visus in OD.

L'ipotesi di una progressione della malattia in OD trova conferma nelle prestazioni del soggetto ai compiti di acuità visiva in cui si nota un peggioramento in tale occhio. Inoltre anche nei test di sensibilità al contrasto si rileva un aumento generalizzato delle soglie e una consistente riduzione della sensibilità del soggetto rispetto alla valutazione iniziale. La difficoltà riscontrata nei compiti di trasferimento soprattutto in OD potrebbe far sospettare della presenza di cataratta⁴ nell'occhio in questione. Per tale motivo è stato suggerito al paziente di eseguire alcuni esami e visite specialistiche in modo da avere una visione più completa del proprio quadro patologico.

Dal punto di vista soggettivo, il paziente riporta la presenza di offuscamento in OD e una visione instabile per cui alcuni giorni percepisce di vedere meglio, altri peggio. Riferisce inoltre un incremento di episodi di capogiri nell'ultimo periodo e la sensazione di vertigini che però, in seguito ad una visita specialistica, non sembra poter essere ricondotta al trattamento NVT.

In seguito a tali eventi il training è stato pertanto interrotto sia per attendere maggiori informazioni sul quadro clinico del paziente sia perché il trattamento non sarebbe risultato efficace con tutte queste variabili (vertigini, possibile cataratta) non ancora accertate e in continua evoluzione.

⁴ Per cataratta si intende “una patologia degenerativa” che prevede la “progressiva opacizzazione del cristallino” (Dizionario Treccani, 2003)

CAPITOLO 6

DISCUSSIONE COMPLESSIVA E CONCLUSIONI

Analizzando complessivamente i risultati ottenuti dai pazienti ai test di *transfer* si può osservare che il training ha avuto effetti positivi sulle funzioni visive di alto livello dei soggetti, a sostegno dell'ipotesi iniziale sull'efficacia dell'NVT come trattamento riabilitativo per l'AMD. Per quanto riguarda il primo paziente è stato registrato infatti un miglioramento in acuità visiva in particolare in OS: nel test SLOAN è stato rilevato un decremento del valore di logMAR da 0.84 a 0.49, mentre nel test Landolt-C si nota un dimezzamento del valore da 1 a 0.52. Come detto in precedenza, tuttavia, il miglioramento è stato ottenuto in OS, occhio strabico e ambliope, e non in OD, occhio affetto da Maculopatia. I risultati suggeriscono, dunque, da una parte l'efficacia del protocollo NVT per il trattamento dell'ambliopia (Barollo et al. 2017) ma dall'altra parte mostrano un'assenza di miglioramento in OD probabilmente a causa di un continuo accumulo di liquido e ad una progressione della Maculopatia essudativa in tale occhio. Per quanto riguarda il secondo paziente, invece, è stato riscontrato un miglioramento in un compito di affollamento visivo con un decremento della distanza critica da bordo a bordo da 0.69 a 0.29. Tale risultato potrebbe essere dovuto a fenomeni di plasticità neuronale elicitati dal training di apprendimento percettivo e per i quali sono presenti molti studi in letteratura come quello di Maniglia et al. (2016a) spiegato nel secondo capitolo. Secondo Pelli et al. (2004) il fenomeno dell'affollamento visivo è dovuto ad un eccesso di meccanismi di integrazione dell'informazione visiva per cui si possono riscontrare difficoltà nel distinguere due stimoli relativamente vicini. Secondo questa concezione, dunque, il miglioramento del secondo paziente nel compito di *crowding* potrebbe dipendere dall'efficacia dell'apprendimento percettivo nell'attivare processi di plasticità neuronale. In particolare l'AP potrebbe essere in grado di bilanciare i processi inibitori e quelli d'integrazione ad elevati livelli di elaborazione visiva tramite la modulazione delle interazioni laterali a basso livello (detezione di Gabor). Tale aspetto spiegherebbe le basi biologiche del trasferimento dell'apprendimento in compiti di *crowding* (Maniglia et al., 2016a) e avvalorerebbe l'ipotesi di studio secondo cui l'NVT ha effetto sulle funzioni visive di alto livello. Tuttavia dall'analisi dei dati emergono anche diverse difficoltà dei soggetti nello svolgimento dei compiti e alcuni risultati mostrano un peggioramento dal pre al post trattamento.

In particolare in entrambi i pazienti appare maggiormente compromessa la funzione della sensibilità al contrasto (aumento delle soglie e riduzione della sensibilità dal pre al post) e nel secondo paziente anche quella dell'acuità visiva, specialmente in OD affetto da Maculopatia atrofica (OD: da un valore di logMAR di 0.61 al pre ad uno di 1.82 al post). Dal confronto pre-post dei pazienti sembrerebbe che gli esiti di entrambi siano stati fortemente influenzati dalla progressione della malattia: in particolare il primo paziente ha riportato evidenti sintomi di un peggioramento della Maculopatia essudativa con un continuo accumulo di liquido in OD e periodiche iniezioni intra-vitreali anti-VEFG.

La Maculopatia senile è infatti una patologia degenerativa che per sua natura si presenta instabile e in continua evoluzione per cui è complesso non solo raggiungere determinati risultati ma anche mantenerli nel tempo. Inoltre è da considerare che con l'avanzare dell'età la probabilità di peggioramento tende generalmente ad incrementare in quanto alla progressione della malattia si possono aggiungere anche i naturali processi di invecchiamento che comportano il decadimento di alcune funzioni visive (si ricorda che i pazienti hanno 84 e 83 anni). Infine, con l'avanzare dell'età aumenta anche la possibilità di insorgenza di altre patologie in comorbidità con l'AMD come si può notare nel caso del secondo paziente. Il peggioramento in OD di questo soggetto potrebbe infatti anche essere dovuto ad una possibile cataratta non ancora confermata e trattata adeguatamente, oltre che alla comparsa di vertigini che hanno portato all'interruzione del training NVT. Le singole ipotesi sopradescritte, e anche la loro combinazione, potrebbero dunque giustificare gli esiti di entrambi i soggetti ai test di *transfer*, anche se per una loro conferma sarebbero necessarie visite specialistiche e accertamenti medici specifici.

Tuttavia, nonostante la complessità dei quadri clinici-medici dei soggetti, la tendenza in ambito riabilitativo è quella di cercare soluzioni alternative che possano garantire un livello adeguato di benessere psico-fisico ai soggetti affetti da patologie non trattabili chirurgicamente come l'AMD. Nel caso di questi soggetti si potrebbe pensare per il primo paziente un potenziamento di OS, affetto da ambliopia, tramite il protocollo NVT; mentre per il secondo paziente si potrebbe optare per la ripresa del training in seguito ad accertamenti specialistici e all'eventuale trattamento della cataratta in OD.

Un'altra possibilità potrebbe consistere nel somministrare ad entrambi i soggetti un trattamento combinato (NVT ed ES) per la cui spiegazione si rimanda al capitolo successivo inerente alle prospettive future.

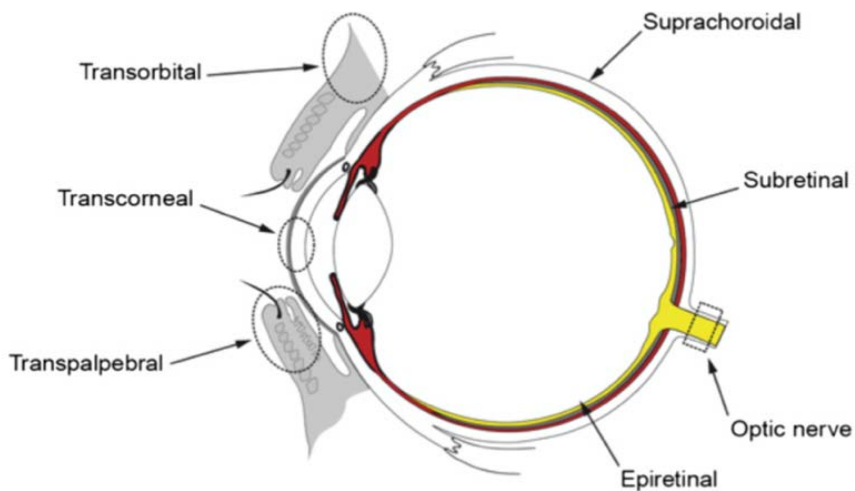
CAPITOLO 7

PROSPETTIVE FUTURE: PROTOCOLLO COMBINATO

7.1 Protocolli di stimolazione elettrica ed intervento riabilitativo in oftalmogia

Per il trattamento dei disturbi visivi esistono molteplici metodi riabilitativi che prevedono l'applicazione di corrente elettrica a bassa intensità (da 0.5 a 2 mA) in differenti aree intra ed extra-oculari. Nello specifico si possono individuare tre macro-categorie di stimolazione elettrica: la stimolazione elettrica della retina e le protesi retiniche di tipo epiretinico, sovracoroideale e subretinico; la stimolazione elettrica (ES) non invasiva e le tipologie transpalpebrale, transcorneale e transorbitale; ed, infine, la stimolazione diretta del nervo ottico o della corteccia visiva (Sehic et al., 2016).

Di seguito si riporta una rappresentazione grafica delle tipologie di stimolazione elettrica sopracitate e delle relative zone anatomiche di interesse. Si specifica che in rosso è rappresentata la coroide, membrana altamente vascolarizzata tra la sclera e la retina; in grigio è raffigurato l'epitelio pigmentato retinico (EPR); e infine in giallo è invece evidenziata la retina (Sehic et al., 2016).



In questa analisi si tratteranno solo le tre tipologie di stimolazione elettrica non invasiva (transpalpebrale, transcorneale e transorbitale) in quanto il protocollo combinato che si intende proporre per il trattamento della Maculopatia non prevede interventi di microchirurgia per l'applicazione di protesi retiniche e inoltre la zona di stimolazione di interesse non è a livello corticale o del nervo ottico.

7.2 Stimolazione Elettrica non invasiva: tipologie ed evidenze in letteratura

Come detto in precedenza, esistono tre tipologie di stimolazione elettrica non invasiva: la stimolazione elettrica transcorneale (TcES), la stimolazione elettrica transpalpebrale (TPES) e la stimolazione elettrica transorbitale a corrente alternata ripetitiva (rtACS).

La prima tipologia prevede l'applicazione degli elettrodi di stimolazione direttamente sulla cornea e di quelli di riferimento sulla fronte del soggetto; la seconda invece dispone l'applicazione di quattro elettrodi sulla zona periorbitale; nella terza, infine, gli elettrodi attivi sono disposti sulle palpebre del soggetto (Battaglini et al., 2022).

Dagli studi presenti in letteratura si evincono diverse evidenze di efficacia per il trattamento dei disturbi prechiasmatici tramite l'applicazione della stimolazione transpalpebrale (TPES): in particolare alcuni esperimenti suggeriscono la presenza di effetti benefici della TPES sull'acuità visiva di soggetti affetti da Maculopatia (Shinoda et al., 2008; Chaikin et al., 2015).

Tuttavia da un'importante analisi condotta da Perin et al. (2020) la tipologia di stimolazione che risulta massimamente efficace, con un livello A di efficacia secondo i criteri della Federazione Europea delle Società Neurologiche, è la rtACS. Diversi studi avvalorano tale conclusione di Perin et al. (2020), come ad esempio lo studio di Fedorov et al. (2011). In questo studio l'applicazione di un protocollo rtACS con un'intensità di corrente di 1000 mA e una frequenza di 5-20 Hz ha avuto effetti significativi sull'acuità visiva di 446 soggetti affetti da neuropatia ottica. In tale esperimento gli elettrodi attivi erano posizionati sulle palpebre del soggetto e quello di riferimento sulla sua mano destra (Fedorov et al., 2011).

L'efficacia riabilitativa dei protocolli transorbitali è stata anche testata in associazione a sessioni di stimolazione visiva, come mostra lo studio di de Rossi et al. (2020). In questo studio soggetti affetti da retinite pigmentosa sono stati suddivisi in due gruppi di cui ad uno è stata somministrata solo stimolazione elettrica, mentre all'altro sia stimolazione elettrica sia stimolazione visiva (presentazione di reticoli bianchi e neri a ciascun occhio per 10 minuti (de Rossi et al., 2020).

I risultati suggeriscono miglioramenti maggiori e più stabili nel tempo nei campi visivi e nella sensibilità retinica nel secondo gruppo (stimolazione elettrica e visiva) rispetto al primo (solo stimolazione elettrica).

Infine, altri studi mostrano l'efficacia della rtACS non solo in termini di potenziamento delle funzioni visive di alto livello ma anche di incremento nella percezione soggettiva del paziente sul proprio benessere e livello di qualità della vita (Gall et al., 2011; Battaglini et al., 2022). Per tali motivi, dunque, il protocollo combinato che si propone in questa analisi prevede l'utilizzo della stimolazione rtACS. Prima della specificazione del trattamento proposto, si riporta una breve trattazione sulle principali evidenze di efficacia dell'associazione della stimolazione elettrica non invasiva (ES) a training di apprendimento percettivo (AP).

7.3 Evidenze in letteratura dell'efficacia del trattamento combinato in oftalmogia

In precedenza sono state presentate molteplici evidenze di efficacia sia per il trattamento dei disturbi visivi tramite paradigmi di apprendimento percettivo sia tramite protocolli di stimolazione elettrica non invasiva (ES). Tuttavia molti studiosi si sono interrogati sulla possibilità di combinare questi due metodi riabilitativi in modo da indagare se vi fosse un effetto differente rispetto alla singola applicazione di uno dei due paradigmi clinico-sperimentali. A questo proposito risultano centrali in letteratura alcuni esperimenti come lo studio di Campana et al. (2014) in cui è stata rilevata una differenza significativa tra la somministrazione del training percettivo con e senza stimolazione elettrica. In questo studio gli sperimentatori hanno somministrato corrente di tipo tRNS ad alta frequenza con un'intensità pari a 1.5 mA sulla corteccia occipitale di soggetti affetti da ambliopia. Con tRNS si intende una tipologia di corrente transcranica non invasiva nota come *Random Noise Stimulation* in cui si somministra corrente elettrica con frequenza casuale compresa generalmente tra 100 e 640 Hz (Battaglini et al., 2022). Il metodo prevedeva l'applicazione della corrente per una sessione di 25 minuti totali in cui il soggetto svolgeva un training di detezione del contrasto in condizioni di mascheramento laterale. L'analisi dei dati mostra miglioramenti nelle funzioni di alto livello dell'acuità visiva e della curva di sensibilità al contrasto. Tale effetto è stato raggiunto in circa 8 sessioni (due settimane di allenamento) a fronte delle 24 sessioni (due mesi) della condizione di solo apprendimento percettivo.

I risultati suggeriscono dunque una maggiore efficacia del trattamento combinato (AP ed ES) non solo in termini di ottimizzazione del tempo ma anche in termini di maggiore trasferimento alle funzioni visive di alto livello (VA e CSC) (Maniglia et al., 2016a).

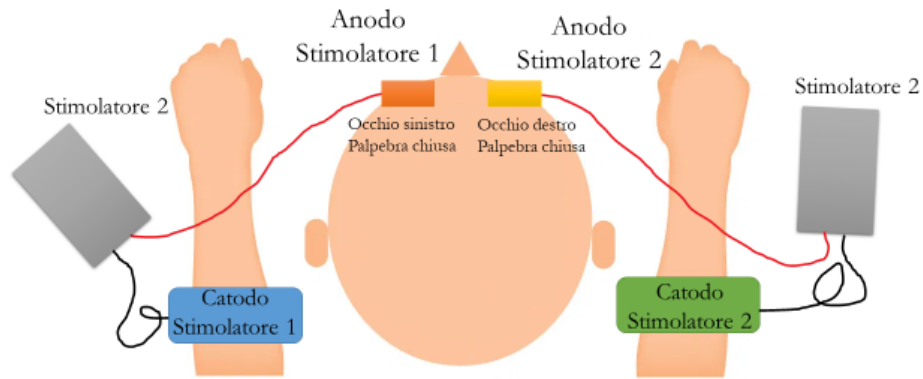
Risultati simili sono stati ottenuti anche nel trattamento di soggetti affetti da miopia lieve dove la combinazione tra tRNS e apprendimento percettivo ha avuto effetti maggiori sull'acuità visiva rispetto alla sola stimolazione elettrica (Camilleri et al., 2014; Camilleri et al., 2016). Questi risultati mostrano dunque una maggiore efficacia di un trattamento combinato in cui si somministrano sia training di apprendimento percettivo sia protocolli di stimolazione elettrica non invasiva rispetto all'utilizzo dei due metodi riabilitativi singolarmente.

7.4 Prospettive future: proposta di un trattamento combinato per l'AMD

Date le molteplici evidenze di efficacia della stimolazione transorbitale (rtACS) e del trattamento combinato con l'apprendimento percettivo, si intende proporre per il futuro un protocollo di NVT ed rtACS per entrambi i pazienti maculopatici analizzati in questa trattazione. Nello specifico la proposta consiste nella somministrazione di un protocollo che al centro NeuroVis.U.S dell'Università degli Studi di Padova viene attualmente utilizzato per il trattamento dei disturbi prechiasmatici e nello specifico dell'otticopatìa.

7.4.1 Metodo: montaggio degli elettrodi e parametri di stimolazione

Il metodo che si propone prevede l'utilizzo di un protocollo rtACS con montaggio transorbitale in cui sono presenti due stimolatori Brainstim: ogni stimolatore possiede due elettrodi di cui uno di stimolazione-attivo (colore rosso) e uno di riferimento-neutro (colore nero) per un totale di 4 elettrodi. Tutti gli elettrodi devono essere inseriti in spugne imbevute di soluzione fisiologica, costituita da cloruro di sodio e acqua. Gli elettrodi attivi devono essere poi posizionati sulle palpebre del soggetto, mentre quelli di riferimento sulle braccia. Il posizionamento degli elettrodi viene eseguito dagli sperimentatori con bende di garza idrofila orlata, che insieme alla soluzione fisiologica, favoriscono la conduttività dell'impulso elettrico. Come tipologia di corrente, si propone la tACS consistente in una corrente alternata (per cui anodo e catodo si alternano periodicamente) e pulsata con una durata di impulso pari a 50 millisecondi e un intervallo tra due impulsi pari a 100 millisecondi. La frequenza di corrente è pari a 6.67 Hz e il numero di ripetizioni è di circa 500. Si riporta di seguito una rappresentazione grafica del montaggio descritto.



7.4.2 Procedura e tempistiche del protocollo proposto

In ordine cronologico la procedura che si propone prevede che vi sia una valutazione iniziale in cui vengono eseguiti i test di *transfer*, due settimane di allenamento NVT da remoto, dieci giorni consecutivi di stimolazione elettrica e training in laboratorio, altre due settimane di allenamento a casa e infine una valutazione conclusiva con la ripetizione dei test eseguiti in quella iniziale.

Durante i dieci giorni di trattamento combinato, ogni giorno i soggetti compiono inizialmente una sessione di allenamento pre-stimolazione elettrica in cui svolgono il protocollo NVT in tutte le condizioni lambda (2λ , 3λ , 4λ , 8λ) e in una sola delle quattro orientazioni (0,90,135,45). Alla conclusione di questa fase, il soggetto viene sottoposto ad una sessione di stimolazione elettrica con il montaggio descritto nel metodo; ogni blocco dura 75 secondi e la procedura prevede un numero totale di 40 blocchi per ogni sessione. Infine il soggetto esegue nuovamente il training NVT con le medesime condizioni del pre-stimolazione. A livello di tempistiche giornaliere si considerano circa 40 minuti di allenamento iniziale, 45 di stimolazione elettrica e altri 40 di allenamento finale con le medesime condizioni di quello iniziale.

Da un giorno all'altro si varia l'orientazione degli stimoli seguendo l'ordine 0,90,135,45.

Alla fine dell'intero percorso di circa tre settimane si consegna ad ogni soggetto una relazione restitutiva in cui si analizzano qualitativamente i risultati ottenuti nel training NVT e ai test di *transfer* pre-post trattamento.

7.4.3 Riflessioni critiche conclusive e possibili ostacoli per il trattamento dell'AMD

Nonostante le numerose evidenze sull'efficacia e l'utilità di un protocollo combinato, è importante sottolineare che applicare un trattamento di questo tipo a pazienti affetti da Maculopatia senile può risultare complicato e altamente sfidante. Il protocollo è infatti dilazionato nel tempo, richiede impegno e costanza e nella fase di stimolazione necessita di uno spostamento del soggetto in laboratorio; quest'ultimo aspetto è di particolare interesse se si considera l'età tipicamente avanzata di questi soggetti e la loro probabile mancanza di autonomia nei trasporti (Maniglia et al., 2016b). Inoltre nel caso specifico dei due pazienti trattati in questa analisi, sono da tenere in considerazione le molteplici difficoltà fisiche (vertigini, accumulo di liquido) per le quali è stato necessario interrompere la somministrazione del training NVT.

Tuttavia, dati gli esiti positivi in letteratura dell'applicazione di un trattamento combinato e la natura degenerativa della Maculopatia senile, si ritiene che sia utile valutare la possibilità di somministrare tale trattamento ad entrambi i pazienti, ammesso che le loro condizioni psico-fisiche lo consentano. Gli obiettivi di tale proposta consistono sia nella volontà di contrastare il progresso della malattia sia nel desiderio di offrire ad entrambi i soggetti un livello di qualità della vita e di benessere psico-fisico il più elevato e sostenibile possibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Aleci C., Usai T., & Anselmino F. (2012). Detezione spaziale e sensibilità luminosa differenziale nelle emianopsie omonime. *Ottica Fisiopatologica*. https://www.otticafisiopatologica.it/wp-content/uploads/2014/09/ArtScient_Detezione-spaziale-e-sensibilita-luminosa-differenziale-nelle-emianopsie-omonime_OFmarzo2012.pdf
2. Alexander, M. F., Maguire, M. G., Lietman, T. M., Snyder, J. R., Elman, M. J., & Fine, S. L. (1988). Assessment of visual function in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960), 106(11), 1543–1547. <https://doi.org/10.1001/archopht.1988.01060140711040>
3. Andersen, G. J., Ni, R., Bower, J. D., & Watanabe, T. (2010). Perceptual learning, aging, and improved visual performance in early stages of visual processing. *Journal of vision*, 10(13), 4. <https://doi.org/10.1167/10.13.4>
4. Bach M. (2007). The Freiburg Visual Acuity Test-variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 245(7), 965–971. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0474-4>
5. Ball, K., & Sekuler, R. (1987). Direction-specific improvement in motion discrimination. *Vision research*, 27(6), 953–965. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(87\)90011-3](https://doi.org/10.1016/0042-6989(87)90011-3)
6. Barollo, M., Contemori, G., Battaglini, L., Pavan, A., & Casco, C. (2017). Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restorative neurology and neuroscience*, 35(5), 483–496. <https://doi.org/10.3233/RNN-170731>
7. Battaglini, L., Di Ponzio, M., Ghiani, A., Mena, F., Santacesaria, P., & Casco, C. (2022). Vision Recovery with Perceptual learning and Non Invasive Brain Stimulation: Experimental Set-ups and Recent Results, a Review of the Literature.
8. Bear, M. F., & Malenka, R. C. (1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Current opinion in neurobiology*, 4(3), 389–399. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90101-5](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90101-5)
9. Bear, M.F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze: esplorando il cervello* (4. ed.). Edra.
10. Bither, P.P., & Berns, L.A. (1988). Stargardt's disease: A review of the literature. *Journal of the American Optometric Association*, 59(2), 106-111.
11. Bower, J. D., and Andersen, G. J. (2012). Aging, perceptual learning and changes in efficiency of motion processing. *Vision Res.* 61, 144–156. doi: 10.1016/j.visres.2011.07.016
12. Burr, D., & Morrone, M.C. (2010). Visione. In *Dizionario di Medicina Treccani*. https://www.treccani.it/enciclopedia/visione_%28Dizionario-di-Medicina%29/
13. Camilleri, R., Pavan, A., & Campana, G. (2016). The application of online transcranial random noise stimulation and perceptual learning in the improvement of visual functions in mild myopia. *Neuropsychologia*, 89, 225-231.
14. Camilleri, R., Pavan, A., Ghin, F., Battaglini, L., & Campana, G. (2014). Improvement of uncorrected visual acuity and contrast sensitivity with perceptual learning and transcranial random noise stimulation in individuals with mild myopia. *Frontiers in psychology*, 5, 1234.

15. Campana, G., Camilleri, R., Pavan, A., Veronese, A., & Lo Giudice, G. (2014). Improving visual functions in adult amblyopia with combined perceptual training and transcranial random noise stimulation (tRNS): a pilot study. *Frontiers in psychology*, 5, 1402.
16. Chadnova, E., Reynaud, A., Clavagnier, S., & Hess, R. F. (2017). Short-term monocular occlusion produces changes in ocular dominance by a reciprocal modulation of interocular inhibition. *Scientific Reports*, 7(1), 1-6.
17. Chaikin, L., Kashiwa, K., Bennet, M., Papastergiou, G., & Gregory, W. (2015). Microcurrent stimulation in the treatment of dry and wet macular degeneration. *Clinical ophthalmology* (Auckland, NZ), 9, 2345.
18. Chung S. T. (2011). Improving reading speed for people with central vision loss through perceptual learning. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(2), 1164–1170. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6034>
19. de Rossi, F., Guidobaldi, M., Turco, S., & Amore, F. (2020). Transorbital electrical stimulation in retinitis pigmentosa. Better results joining visual pattern stimulation?. *Brain stimulation*, 13(5), 1173–1174. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.014>
20. DeLoss, D. J., Watanabe, T., and Andersen, G. J. (2014). Optimization of perceptual learning: effects of task difficulty and external noise in older adults. *Vision Res.* 99, 37–45. doi: 10.1016/j.visres.2013.11.003
21. Dizionario di Medicina Treccani (2010). Scotoma. In *Dizionario di Medicina Treccani*. https://www.treccani.it/enciclopedia/scotoma_%28Dizionario-di-Medicina%29/
22. Dizionario di Medicina Treccani. (2010). Depressione a lungo termine. In *Dizionario di Medicina Treccani*.
23. Dizionario di Medicina Treccani. (2010). Esotropia. In *Dizionario di Medicina Treccani*. <https://www.treccani.it/vocabolario/esotropia/>
24. Dizionario Treccani. (2003). Cataratta. In *Dizionario Treccani*. <https://www.treccani.it/enciclopedia/cataratta>
25. Dizionario Treccani. (2003). Luminanza. In *Dizionario Treccani-Sinonimi e Contrari*. <https://www.treccani.it/vocabolario/luminanza/>
26. Fahle, M., and Daum, I. (1997). Visual learning and memory as functions of age. *Neuropsychologia* 35, 1583–1589. doi: 10.1016/s0028-3932(97)00069-9
27. Fedorov, A., Jobke, S., Bersnev, V., Chibisova, A., Chibisova, Y., Gall, C., & Sabel, B. A. (2011). Restoration of vision after optic nerve lesions with noninvasive transorbital alternating current stimulation: a clinical observational study. *Brain Stimulation*, 4(4), 189–201. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2011.07.007>
28. Fiorentini, A., & Maffei, L. (2000). Visione. In *Universo del Corpo – Dizionario di Medicina Treccani*.
29. Frisen, L. (2004). Vigabatrin-associated loss of vision: rarebit perimetry illuminates the dose– damage relationship. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 82(1), 54-58.
30. Fryback, D. G., Dasbach, E. J., Klein, R., Klein, B. E., Dorn, N., Peterson, K., & Martin, P. A. (1993). The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 13(2), 89–102. <https://doi.org/10.1177/0272989X9301300202>

31. Gall, C., Sgorzaly, S., Schmidt, S., Brandt, S., Fedorov, A., & Sabel, B. A. (2011). Noninvasive transorbital alternating current stimulation improves subjective visual functioning and vision-related quality of life in optic neuropathy. *Brain Stimulation*, 4(4), 175–188. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2011.07.003>
32. Gariano, R. F., & Gardner, T. W. (2005). Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature*, 438(7070), 960–966. <https://doi.org/10.1038/nature04482>
33. Gheorghe, A., Mahdi, L., & Musat, O. (2015). AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Romanian journal of ophthalmology*, 59(2), 74–77. <https://doi.org/10.3109/01658109609044632>
<https://www.treccani.it/enciclopedia/depressione-a-lungo>
<https://www.treccani.it/enciclopedia/depressione-a-lungo>
https://www.treccani.it/enciclopedia/visione_%28Universo-del-Corpo%29/
34. Ládavas, E., & Berti, A. (2020) *Neuropsicologia* (4. ed.). Il Mulino.
35. Levi, D. M., & Polat, U. (1996). Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(13), 6830–6834. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.13.6830>
36. Levi, D. M., Polat, U., & Hu, Y. S. (1997). Improvement in Vernier acuity in adults with amblyopia. Practice makes better. *Investigative ophthalmology & visual science*, 38(8), 1493–1510.
37. Maniglia, M., Contemori, G., Marini, E., & Battaglini, L. (2022). Contrast adaptation of flankers reduces collinear facilitation and inhibition. *Vision research*, 193, 107979. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2021.107979>
38. Maniglia, M., Pavan, A., Sato, G., Contemori, G., Montemurro, S., Battaglini, L., & Casco, C. (2016a). Perceptual learning leads to long lasting visual improvement in patients with central vision loss. *Restorative neurology and neuroscience*, 34(5), 697–720. <https://doi.org/10.3233/RNN-150575>
39. Maniglia, M., Cottureau, B. R., Soler, V., & Trotter, Y. (2016b). Rehabilitation Approaches in Macular Degeneration Patients. *Frontiers in systems neuroscience*, 10, 107. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00107>
40. Maniglia, M., Pavan, A., Cuturi, L. F., Campana, G., Sato, G., & Casco, C. (2011). Reducing crowding by weakening inhibitory lateral interactions in the periphery with perceptual learning. *PLoS ONE*, 6(10), Article e25568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025568>
41. Mitchell, J., & Bradley, C. (2006). Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health and quality of life outcomes*, 4, 97. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-97>
42. Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., & Poltorak, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 13(1), 9–22.
43. Pelli, D.G., Levi, D.M., & Chung, S.T.L. (2004). Using visual noise to characterize amblyopic letter identification. *Journal of Vision*, 4(10), 904–920.
44. Perin, C., Viganò, B., Piscitelli, D., Matteo, B. M., Meroni, R., & Cerri, C. G. (2020). Non-invasive current stimulation in vision recovery: a review of the literature. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 38(3), 239–250. <https://doi.org/10.3233/RNN-190948>

45. Polat, U., & Sagi, D. (1993). Lateral interactions between spatial channels: suppression and facilitation revealed by lateral masking experiments. *Vision research*, 33(7), 993–999. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(93\)90081-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(93)90081-7)
46. Polat, U., & Sagi, D. (1994). The architecture of perceptual spatial interactions. *Vision research*, 34(1), 73–78. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)90258-5](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)90258-5)
47. Polat, U., & Sagi, D. (2006). Temporal asymmetry of collinear lateral interactions. *Vision research*, 46(6-7), 953–960. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.09.031>
48. Sanes, J. R., & Lichtman, J. W. (1999). Can molecules explain long-term potentiation?. *Nature neuroscience*, 2(7), 597–604. <https://doi.org/10.1038/10154>
49. Sehic, A., Guo, S., Cho, K. S., Corraya, R. M., Chen, D. F., & Utheim, T. P. (2016). Electrical Stimulation as a Means for Improving Vision. *The American journal of pathology*, 186(11), 2783–2797. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.07.017>
50. Shinoda, K., Imamura, Y., Matsuda, S., Seki, M., Uchida, A., Grossman, T., & Tsubota, K. (2008). Transcutaneous Electrical Retinal Stimulation Therapy for Age-Related Macular Degeneration. *The Open Ophthalmology Journal*, 2(1), 132. <https://doi.org/10.2174/1874364100802010132>
51. Šiaudvytytė, L., Mitkutė, D., & Balčiūnienė, J. (2012). Quality of life in patients with age-related macular degeneration. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 48(2), 109–111.
52. Silva, P. R., Farias, T., Cascio, F., Dos Santos, L., Peixoto, V., Crespo, E., Ayres, C., Ayres, M., Marinho, V., Bastos, V. H., Ribeiro, P., Velasques, B., Orsini, M., Fiorelli, R., de Freitas, M., & Teixeira, S. (2018). Neuroplasticity in visual impairments. *Neurology international*, 10(4), 7326. <https://doi.org/10.4081/ni.2018.7326>
53. Spinello, V. (2017). *IPOVISIONE: perceptual learning in soggetti affetti da degenerazione maculare*. Società Optometrica Italiana. https://www.platform-optic.it/wp-content/uploads/2017/05/Professional_ipovisione-perceptual-learning-soggetti-affetti-degenerazione-maculare_platform_optic_aprile_2017.pdf
54. Tachyla I, Battaglini L, Barollo M, Cosentino S, Contemori G, Pinello L, et al. (2019) Testing the visual field of children and adults with Rarebit: The role of task repetition on sensitivity. *PLoS ONE* 14(8): e0221122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221122>
[termine_%28Dizionario-di-Medicina%29/](#)
[termine_%28Dizionario-di-Medicina%29/](#)
55. Trauzettel-Klosinski, S., & Tornow, R.-P. (1996). Fixation behaviour and reading ability in macular scotoma. *Neuro-Ophthalmology*, 16(4), 241–253.
56. Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2000). Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Current opinion in neurobiology*, 10(3), 358–364. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00091-x](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00091-x)
57. Zingirian M., & Gandolfo E. (2002). *Ipovisione. Nuova Frontiera dell'Oftalmologia*. Canelli: Fabiano.