

RIABILITAZIONE VISIVA DOMICILIARE DELLE MACULOPATIE

PROF. SERGIO ZACCARIA SCALINCI

Clinica Oculistica Università degli Studi di Bologna

sergio.scalinci@unibo.it

La degenerazione maculare senile (AMD) rappresenta la principale causa di ipovisione in soggetti con età superiore ai 50 anni di razza caucasica. Nei Paesi industrializzati ne soffre lo 0,2% della popolazione di età compresa tra i 55 e 64 anni ed il 13% nella popolazione con età superiore ai 85 anni.

L'AMD può essere classificata in AMD umida e AMD secca. Il danno alla retina si traduce in un'area di ridotta sensibilità alla luce nella zona retinica centrale (esitante a livello clinico in uno scotoma) che pregiudica la percezione dei dettagli e quindi la capacità di leggere, di riconoscere un volto o di svolgere numerose attività della vita quotidiana.

I pazienti ipovedenti per AMD presentano uno scotoma bilaterale centrale.

Questi pazienti con scotoma maculare bilaterale devono usare un punto eccentrico della retina per la fissazione (locus preferenziale retinico, PRL) il quale è meno stabile rispetto alla fissazione foveolare.

Inizialmente l'area visiva corticale corrispondente alla regione maculare colpita dallo scotoma centrale, in assenza di qualsiasi adattamento corticale o riassegnazione funzionale, non è utilizzata e non è responsiva ai segnali sensoriali afferenti.

Studi sulle lesioni cerebrali e di imaging hanno dimostrato un'organizzazione retinotopica in V1 avvalorata dagli studi con PET.

Ulteriori studi su gatti e scimmie hanno mostrato la riorganizzazione della corteccia visiva in mammiferi adulti, in seguito alla perdita del campo visivo. Gilbert e Wiesel provarono che questa riorganizzazione può avvenire già a partire da alcuni minuti dopo l'induzione della lesione retinica. I due scienziati conclusero che, nei minuti successivi all'evento lesivo, i neuroni responsivi all'area retinica più esterna della lesione iniziavano a rispondere a stimoli provenienti da una zona retinica più estesa (incremento del campo recettivo). La rapida espansione dei campi recettivi dei neuroni adiacenti all'area di lesione retinica, suggerì che la repentina riorganizzazione fosse dovuta ad uno smascheramento di connessioni neuronali già esistenti, poiché la gemmazione di nuovi assoni e dendriti non poteva avvenire nel giro di pochi minuti. Tuttavia, questa precoce riorganizzazione non esclude la possibilità di una successiva gemmazione assonale e dendritica.

A sostegno di ciò, Darian-Smith e Gilbert dimostrarono l'evidenza di una gemmazione assonale nella riorganizzazione retinotopica di un gatto adulto. In conclusione, entrambi gli studi hanno dato prova che la riorganizzazione retinotopica, altro non è che il risultato di una deafferentazione retinica.

I neuroni della regione visiva V1 che ha subito una deafferentazione, si riorganizzano spontaneamente per raccogliere gli impulsi delle regioni retiniche adiacenti alla zona scotomatosata.

Si ipotizza che la comparsa del PRL possa essere il risultato di questa spontanea riorganizzazione, ed in merito a ciò, gli studi di Fletcher e Schuchard hanno effettivamente predetto l'esistenza di un PRL adiacente al bordo dello scotoma centrale.

Ulteriori studi sia in esseri umani che in roditori, hanno dimostrato che il cervello di un soggetto adulto presenta ancora un notevole grado di plasticità.

In particolare, individui adulti ipovedenti hanno dimostrato un sostanziale miglioramento delle capacità visive, in seguito all'apprendimento percettivo ed alla pratica ripetuta nel tempo di un determinato compito.

Nilsson et al. dimostrarono che una localizzazione retinica eccentrica diversa dal PRL iniziale, poteva essere addestrata per riottenere il PRL di partenza; essi chiamarono questo nuovo punto allenato, locus retinico addestrato (TRL), dimostrando che la maggior parte dei loro pazienti usavano il TRL come uno stabile PRL.

Pertanto ipotizzarono che il TRL rappresentasse il risultato di un cambiamento plastico nell'area visiva corticale.

Studi condotti con la microperimetria hanno dimostrato che pazienti con scotomi centrali potrebbero avere più di un PRL. Ulteriori studi sul PRL hanno suggerito che pazienti con uno scotoma centrale più ampio di 20 gradi avessero con molta probabilità dei PRL multipli, e che quest'ultimi venissero utilizzati per svolgere compiti diversi. D'altro canto Nilsson et al. suggerirono che pazienti con multipli PRL dovevano essere allenati ad usare un singolo PRL per leggere, il che portò alla considerazione che PRL multipli potevano anche essere interpretati come uno stadio di transizione. Essi dimostrarono anche che pazienti con un TRL che proiettava sui campi visivi superiori ed inferiori, permetteva una lettura più rapida, rispetto ai PRL degli stessi pazienti che si creavano spontaneamente.

Studi di imaging (tra cui il Bloodoxygenation-level-dependent fMRI), di individui con estensivo allenamento sensoriale o motorio dimostrarono che esso era dipendente dalla riorganizzazione corticale.

Chung et al. scoprirono un significativo ma ridotto incremento nella velocità di lettura periferica esaminando un gruppo di soggetti normali, dopo essere stati sottoposti ad un esercizio di allenamento sul riconoscimento di diversi fonti, sfruttando la visione periferica.

Il training con VisionPad HT può indurre modificazioni nelle performance visive in base ai principi dell'apprendimento visivo "experience dependent" e quindi ottimizzando i meccanismi favoriti dalla plasticità corticale.

L'ipotesi che deriva dagli studi delle reti neurali vuole dimostrare che la ripetuta attivazione delle sinapsi coinvolte nel training possa permettere un potenziamento dell'azione delle stesse.

L'inquadramento del paziente prevede la valutazione dell'acuità visiva sia per lontano con correzione mediante ottotipo ETDRS, che per vicino con misurazione della velocità di lettura e del carattere minimo percepibile (metodica MNREAD); delle caratteristiche della fissazione all'interno dei 2° e 4° (stabilità e localizzazione), dell'estensione delle aree scotomatose e la misurazione della sensibilità retinica media residua (dB) con metodica microperimetrica (MP-1 NIDEK o MAYA).

Attraverso lo studio microperimetrico si valutano quindi i parametri relativi al PRL (prima del trattamento riabilitativo) e del TRL (dopo trattamento riabilitativo).

Gli esami vengono eseguiti all'inizio ed alla fine del ciclo riabilitativo.

Il training del PRL viene condotto con metodica riabilitativa domiciliare VisionPad HT home trainer.

VisionPad HT home trainer è un'applicazione per iPad, che permette la fotostimolazione con stimolo pattern-flicker del PRL, l'allenamento dei movimenti saccadici e della coordinazione oculomanuale.

Lo stimolo pattern-flicker è costituito da una lettera E ruotante, il paziente deve riconoscere l'orientamento della lettera osservata e quindi toccare il monitor dell'ipad in corrispondenza dei target luminosi (piccole croci di colore rosso) indicati dalla stessa.

VisionPad home trainer registra l'andamento delle singole sedute e fornisce al termine del ciclo riabilitativo tre grafici: uno sulla correttezza del riconoscimento dello stimolo, uno sul tempo medio di riconoscimento dello stesso e l'ultimo sulla precisione del gesto del paziente.

Correttezza del riconoscimento dello stimolo: grazie alla tecnologia touch screen dell'IPad, il contatto del dito del paziente con il monitor permette di registrare la correttezza della risposta; contemporaneamente il paziente riceve un feedback sonoro che lo avverte se la risposta data è giusta o errata. I dati registrati per ogni singola seduta vengono organizzati in un grafico, dove sull'ascissa viene riportato il numero di sedute, mentre nell'ordinata la percentuale di successi per ogni singola seduta; è così possibile documentare gli eventuali incrementi durante il percorso riabilitativo.

Tempo medio di risposta: VisionPad cronometra il tempo che intercorre tra la percezione dello stimolo ed il compimento del gesto di puntaggio sul monitor, in tal modo è possibile documentare il tempo di risposta viso-motoria. Sull'ascissa del grafico creato, verrà riportato il numero di sedute, sull'ordinata il tempo in secondi.

Scostamento medio del dito del paziente: questo parametro identifica la distanza fra il punto target da premere sul monitor ed il punto effettivamente premuto dal paziente. In tal modo è possibile identificare il decentramento del gesto. Sull'ordinata viene misurata la distanza in percentuale e sull'ascissa il

numero delle sedute.

Il protocollo prevede un ciclo di stimolazioni visive binoculari della durata di 10min al giorno per 30 giorni..

La riabilitazione visiva permette quindi un miglioramento delle attività allenate. L'introduzione di uno strumento come VisionPad HT permette di allenare diverse abilità: fissazione, movimenti saccadici e coordinazione oculo-manuale, ampliando così i campi d'azione della riabilitazione.

La possibilità di estendere a livello domiciliare la fotostimolazione consente un lavoro intensivo il cui controllo è garantito dalla registrazione della seduta, che verrà monitorata dall'operatore al follow-up successivo.

Gli incrementi della stabilità di fissazione, della sensibilità retinica, del TRL e della velocità di lettura si traducono in un miglioramento generale delle autonomie del paziente trattato.

Eseguire costantemente gli esercizi consentirà al paziente di utilizzare al meglio la visione residua, di imparare a muovere gli occhi, la testa e il testo in modo corretto.

Il miglioramento di compiti specifici nelle prestazioni dopo allenamento, ben documentato in letteratura è stato dimostrato anche dopo training intensivo con VisionPad HT.

I principi alla base del miglioramento risiedono nei meccanismi di plasticità corticale legati al perceptual learning, che sono tutt'ora in via di sviluppo.

VisionPad HT si profila come un importante strumento per integrare i tradizionali protocolli riabilitativi.

La riabilitazione visiva domiciliare mediante VisionPad HT si è rivelata una strategia efficace, che permette di estendere a domicilio parte del trattamento riabilitativo (fotostimolazione) svolto solitamente in ambulatorio. In questo modo vengono semplificati ed agevolati molti passaggi che rendono il processo riabilitativo lungo e particolarmente impegnativo per il paziente, come la necessità di numerose sedute riabilitative presso strutture specializzate.

Di fatto, i risultati positivi che si ottengono sono da imputare alla natura della stimolazione ed all'intensità del trattamento che può essere svolto quotidianamente.

Inoltre, la semplicità dello strumento e la riduzione dei costi relativi allo spostamento dei pazienti, rende questa metodica estensibile ad un folto numero di malati.

Le potenzialità dello strumento risiedono soprattutto nella possibilità di aumentare la frequenza degli esercizi e nella capacità di estendere il trattamento a quei pazienti che sono impossibilitati a seguire terapie di riabilitazione continuative, a causa di fattori (distanza e disponibilità) che possono pregiudicare l'accesso a strutture riabilitative.

Un'altra strategia riabilitativa HOME-TRAINING consiste nell'utilizzazione di un fotoneurostimolatore retinico Red Led Pulsed Light 650 nm denominato MNEMOSLINE che non solo viene utilizzato per la degenerazione maculare

senile ma anche per tutte le patologie eredo-degenerative (M. di Stargardt, Retinite pigmentosa, ecc.).

L'EEG costituisce ancora oggi la forma più elementare economica di monitoraggio dell'attività cerebrale.

La teoria del "Whole-brain work" spiega la dinamica oscillatoria del cervello durante i processi cognitivi.

Le onde cerebrali che compongono l'EEG non sono certamente un epifenomeno ma esse hanno un ruolo sia nella processazione dell'informazione che nella plasticità sinaptica.

La loro sincronizzazione (supersinergia) rappresenta un rinforzo del legame tra popolazioni di neuroni ed è anche un parametro di controllo della risposta cerebrale.

La stimolazione neuronale intesa come "Work in progress" costituisce un nuovo modello basato sui processi della dinamica cerebrale e che sono alla base delle oscillazioni nei potenziali visivi evocati.

Le diverse frequenze giocano ruoli diversi nel sistema operativo del cervello: le onde sopra i 15 Hz sono coinvolte principalmente nell'acquisizione di particolari funzioni cognitive quali attenzione, apprendimento e memoria utili in campo riabilitativo.

La stimolazione a 10 Hz determina miglioramento della memoria visuo-spaziale.

Il decadimento del potenziale d'azione di un occhio rispetto all'altro per dominanza di un occhio, fenomeno che si verifica in particolare nell'ambliope, potrebbe essere legato alla perdita dell'omeostasi endocellulare, caratterizzata da fuga di elettroni e dall'accesso di calcio-ioni o da alterazione di permeabilità dei canali ionici nell'occhio non dominante.

Si potrebbe parlare di patologia sinaptica manifestamente asincrona nella sinapsi del medesimo neurone e tra la popolazione di neuroni che compongono le micro colonne di neuroni corticali.

La stimolazione luminosa intermittente provoca una sincronizzazione delle onde cerebrali con la comparsa di "frequenze armoniche" dando origine ad un riallineamento sinaptico (di fase) e ad un reclutamento sinaptico a livello dei circuiti corticali. Tale fenomeno rientra nel concetto di "plasticità sinaptica" che risulterebbe elettivamente potenziata nel corso della stimolazione visiva a 10Hz.

La localizzazione e gli effetti di tale stimolazione inizia dai coni e raggiunge le cellule ganglionari.

Tale segnale amplificato termina nel SNC.

La luce rossa pulsata aumenta l'energia metabolica delle cellule della retina e del nervo ottico agendo sull'ATP mitocondriale (fotobiomodulazione).

Il fotoneurostimolatore consiste in un programma computerizzato, montato su un supporto a forma di occhiale che eroga impulsi luminosi grazie a diodi a emissione luminosa (LED) con lunghezza d'onda λ variabile di colore rosso,

blu, verde e bianco.

Sin dai primi studi neurofisiologici modello animale si è verificato che la stimolazione visiva con l'occhiale terapeutico, produce una cascata di eventi nel tessuto retinico ossia l'attivazione del *citocromo c oxidase* mitocondriale e della melanopsina nelle cellule ganglionari.

Ogni occhiale può essere programmato a seconda della terapia da utilizzare: con un programma standard o la possibilità di personalizzarlo secondo la patologia. Lo strumento ha un software appositamente configurato che permette di graduare intensità, frequenza, ciclo di utilizzazione, colore e durata della stimolazione. La programmazione standard per l'occhio consiste in 5 step, della durata totale di 10 minuti, con LED di colore rosso con frequenza di 10 Hz e con lunghezza d'onda di 650 nm.

Ogni step ha durata di 2 minuti e un duty cycle, o ciclo di utilizzo, del 50% (50% acceso e 50% spento).

Durante l'uso del fotoneurostimolatore i fotoni di luce intermittente generati dai LED rossi, con lunghezza d'onda di 650 nm, passano dalla retina, generando un impulso chimico/elettrico che percorre le vie visive fino all'area della regione occipitale, coinvolgendo anche le altre aree cerebrali. Il potenziamento sinaptico che ne deriva, con una precisa stimolazione, fa sì che nella cellula nervosa interessata avvenga l'attivazione di geni che codificano fattori di crescita neurotrofici. Si verifica così un'aumentata risposta mitocondriale, riducendo quindi quella apoptotica e implementando la sinergia sinaptica neuronale.

Gli effetti mostrati dalla terapia di fotoneurostimolazione sono collegati all'importanza che assume lo stimolo visivo nel contesto dell'anatomia generale del nostro cervello. È noto infatti, da studi di anatomia comparata che nei mammiferi superiori, oltre il 50% dei neuroni del cervello rispondono direttamente o indirettamente allo stimolo visivo.

Ciò sottolinea il motivo dell'uso della fotoneurostimolazione per creare una connessione con la maggior parte dei neuroni cerebrali, risultando essere una delle tecniche meno invasive e di maggiore sollecitazione cerebrale.

I neuroni interessati dalla stimolazione luminosa, soprattutto quelli della corteccia cerebrale e dell'ippocampo, beneficeranno del potenziamento sinaptico. Il potenziamento sinaptico deriva dal fatto che nella cellula nervosa stimolata si produce l'attivazione dei geni del proprio DNA nucleare, la quale promuove a sua volta la sintesi di nuove proteine.

Si verifica dunque la creazione di nuove sinapsi sulla cellula nervosa stessa e un prolungamento assonale. La creazione delle sinapsi è associata ad un aumento della plasticità sinaptica e quindi ad un loro potenziamento generale. Gli effetti della fotoneurostimolazione rappresentano quindi un valido approccio terapeutico per le distrofie maculari ereditarie, causa di ipovisione ed in particolare per la Malattia di Stargardt, oltre alle maculopatie acquisite.