

El desarrollo de la visión entre la naturaleza y la crianza: implicancias clínicas para la neurociencia visual

Giulia Purpura & Francesca Tinelli

Department of Developmental Neuroscience, IRCCS Fondazione Stella Maris, Viale del Tirreno 331, Calambrone, Pisa, Italy

Resumen

Fundamento La visión es una función adaptativa y debería ser considerada un pre-requisito para el neurodesarrollo porque permite la organización y la comprensión de los datos sensoriales recogidos por el sistema visual durante la vida diaria. Por esta razón, la influencia de las funciones visuales sobre el desarrollo neuromotor, cognitivo, y emocional ha sido investigada en varios estudios que han subrayado cómo las funciones visuales pueden conducir la organización y maduración del comportamiento humano. Estudios recientes en modelos animales y en humanos han indicado que las funciones visuales maduran gradualmente durante la vida post-natal, y su desarrollo está cercanamente ligado al ambiente y la experiencia.

Discusión El rol de la visión en el desarrollo temprano del cerebro y algunos de los mecanismos de neuroplasticidad que han sido descritos en la presencia de daño cerebral durante la infancia son analizados en esta revisión, según una perspectiva de neurorehabilitación.

Palabras claves Neurodesarrollo ▪ Funciones visuales ▪ Déficit visual cerebral ▪ Conducta visual

Introducción

La visión puede ser considerada como la capacidad individual de organizar y dar significado a los datos sensoriales recogidos por el sistema visual, pero incluye varios aspectos con diferentes momentos de aparición y maduración, y por esta razón, el término "función visual" con frecuencia es usado en plural "funciones visuales" (1, 2). Comúnmente, las funciones visuales son consideradas un grupo de propiedades básicas y más elevadas que son indispensables para nuestra vida diaria normal pero estrechamente interconectadas para una visión global de la realidad y para guiar nuestra conducta: la motilidad y acomodación ocular, agudeza visual, campo visual, sensibilidad al contraste, estereopsis, visión del color, atención visual, control viso-motor, reconocimiento de objetos y formas, reconocimiento de orientación espacial y visual, percepción de movimiento, y numerosas evaluaciones son solo algunos de los más importantes. Desde esta perspectiva, la conducta visual del adulto es el resultado de un interjuego complejo y de larga data de influencias genéticas y ambientales que comienza in útero antes de abrir los ojos, continúa durante la vida postnatal, y requiere apropiadas experiencia sensoriales para estimular el desarrollo de las funciones visuales (3, 4).

Al nacer, las vías visuales recién se han desarrollado pero la corteza visual (V1) ya está lista para recibir señales de la retina (5, 6). Sin embargo, las funciones visuales del recién nacido son muy diferentes de las funciones visuales del adulto, debido a las diferencias en los campos visuales receptivos (CRs), que constituyen regiones en el campo visual donde una célula visual responde a

estímulos visuales (7, 8). En efecto, la maduración del sistema visual y particularmente V1 es muy influenciada por la experiencia visual durante los estadios tempranos de la vida, gracias a la plasticidad cerebral (3, 9), que se refiere a la capacidad del cerebro de sobrellevar alteraciones estructurales y funcionales en respuesta a cambios ambientales internos y externos (10).

Durante el "período crítico" de una función específica, la plasticidad del cerebro está en su más alto nivel (11). En nuestros días, la mayoría de los investigadores concuerdan en que hay múltiples períodos críticos asociados con diversas funciones cerebrales, y que ellos son más cortos y más precoces para el procesamiento sensorial temprano que para las funciones complejas superiores o funciones cognitivas/ejecutivas (12). Por tanto, cada función visual muestra una trayectoria de desarrollo diferente con múltiples períodos críticos visuales en el desarrollo anatómico, fisiológico y conductual y diferentes niveles de vulnerabilidad V1 (13). Por ejemplo, en humanos, la agudeza visual se desarrolla hasta los niveles del adulto en los primeros 5 años después de nacer, mientras que la estéreo-agudeza comienza a desarrollarse a los 4-6 meses, rápidamente alcanza una meseta, pero entonces es seguida de un período más largo y más lento de desarrollo hasta los niveles de adulto que continúa hasta bien entrada la edad escolar (14).

Pese a que la mayoría del conocimiento acerca de la plasticidad del sistema visual deriva del paradigma de la privación sensorial (15-18), una serie reciente de experimentos empleó ambiente enriquecido como estrategia para investigar la influencia de la experiencia sensorial en el desarrollo del cerebro, y para proveer evidencia, tanto en modelos animales como humanos, de que los mecanismos de plasticidad cruzada son posibles de subyacer en los efectos beneficiosos de favorecer la actividad visual (16, 19-21). Por ejemplo, Guzzetta et al. (21) mostró que el masaje corporal afecta el desarrollo cerebral y en particular la maduración del sistema visual tanto en infantes PT como en crías de rata y sugirió que el ambiente actúa modulando el nivel de factores endógenos como el IGF-1, que regula el crecimiento del cerebro y el desarrollo de la corteza visual. Similares resultados fueron obtenidos por Purpura y colegas (22) en presencia de desórdenes genéticos como Síndrome de Down.

De acuerdo a estos hallazgos, la remarcable plasticidad del sistema visual es la base para comprender las profundas diferencias de comportamiento entre desórdenes visuales con aparición a edad temprana y aquellos adquiridos más tarde en la vida. Esta elevada plasticidad permite la restauración de competencias, pero también puede traducirse en una vulnerabilidad aumentada durante los primeros estadios del neurodesarrollo. Por estas razones, es necesario considerar que el sistema visual es un modelo particularmente adecuado para examinar el neurodesarrollo y para estudiar la plasticidad experiencia-dependiente, porque es paradigmática de la maduración del cerebro. Pese a que la maduración del sistema visual comienza in útero por programación genética o actividad espontánea, una total ausencia de ingreso sensorial en este estadio conduce a demora en la maduración anatómica y funcional de V1, mientras que se sabe que un desarrollo adecuado del sistema visual requiere gran y compleja experiencia sensorial en el ambiente extra-uterino (3, 23, 24).

En esta breve revisión, resumiremos el conocimiento actual sobre el rol de las funciones visuales en el neurodesarrollo y los posibles resultados después del daño cerebral.

El rol de las funciones visuales en el neurodesarrollo

La visión es una función adaptativa y debería ser considerada un pre-requisito para el neurodesarrollo en su totalidad, para la evolución de las habilidades motoras y de aprendizaje, para el desarrollo neuropsicológico y psíquico del niño, y para su crecimiento emocional y afectivo. La visión es necesaria desde el inicio de la vida para crear una relación con los cuidadores a través del contacto visual, para desarrollar la comunicación preverbal, para estructurar intencionalidad y reciprocidad cognitiva, motora, afectiva, y social. La percepción de caras humanas desde el nacimiento (25, 26), por ejemplo, es esencial para el desarrollo global del individuo porque el rostro humano es el vehículo para una gran cantidad de información, identifica las especies e indica identidad y pertenencia de grupo, y expresa señales emocionales así como lingüísticas. Desde el nacimiento, los bebés demuestran una clara y precisa preferencia visual por los rostros (27); esta preferencia es favorecida por el grado de contraste y por la organización de la cara y tiene un alto valor biológico y adaptativo para el desarrollo de la percepción humana. La definición de Fraiberg de la visión como la agencia central de la adaptación sensorio motora, una suerte de "sintetizador de experiencia" (28), resalta la capacidad del sistema visual para coordinar todos los otros sistemas senso-perceptivos y para dar significancia al entorno. Las funciones visuales facilitan la iniciativa social hacia el mundo circundante; por tanto, guían la ejecución de la acción apropiada, la codificación de las acciones de los otros, y permiten el conocimiento del objeto y la adaptación. En este sentido, la visión es caracterizada por un funcionamiento "tónico", que permite el monitoreo continuo del mundo externo e integra las variadas experiencias sensoriales en una representación mental. Por tanto, sin visión, la organización y maduración de estos procesos puede ser compleja, y las oportunidades de aprendizaje social pueden ser muy restringidas y desorganizadas (Fig. 1).

En efecto, diferentes clases de actividades diarias tienen diferentes requerimientos para la información visual, y durante el aprendizaje de una nueva actividad, los movimientos oculares proveen primero retroalimentación sobre el desempeño motor, pero a medida que es perfeccionado, ellos proveen dirección anterógrada, buscando al próximo objeto sobre el que hay que actuar (29). Por su rol crucial en el neurodesarrollo, la influencia de las funciones visuales sobre el desarrollo neuromotor, cognitivo, y emocional ha sido investigada por varios estudios (5, 30, 31) que han resaltado cómo las funciones visuales pueden conducir la organización y maduración del comportamiento humano.

Con referencia al nexo entre la visión y las habilidades motoras Precht (32) sugirió que durante el desarrollo motor, la visión provee importante retroalimentación a los sistemas vestibular y propioceptivo. Ellos encontraron significativas diferencias en los patrones motores espontáneos tempranos en niños con ceguera periférica. En estos sujetos los movimientos "fidgety" (que ocurren entre la semana 9 post-término hasta las 20-22 semanas) estuvieron ampliamente perturbados de una manera específica (exagerados en amplitud y de carácter espasmódico) y su presencia duraba más que en los niños videntes (hasta los 8-10 meses de edad post-término). Los autores especularon que los movimientos fidgety exagerados pueden indicar un esfuerzo por compensar la falta de integración entre la visión y los estímulos propioceptivos, que típicamente ocurren durante etapas más tempranas de la vida. En el mismo estudio, ellos analizaron los movimientos fidgety en infantes normales filmados en la oscuridad y encontraron que su patrón de movimiento no cambiaba su carácter. Estos resultados apoyan la idea que la experiencia visual temprana y su

integración con los estímulos vestibular y propioceptivo son necesarios para el desarrollo motor y el control postural. Otras miradas hacia el rol de la visión en el desarrollo motor derivan de los estudios de Braddick y Atkinson (33, 34) que enfocaron el desarrollo de habilidades manuales en términos de distintos módulos viso-motores. Ellos midieron la cinética del movimiento de la mano en infantes de 6 a 9 meses, en dos condiciones: con un ojo cubierto o con condición binocular. En la visión monocular comparada con la binocular, los agarres del infante eran poco controlados, y mostraron más segmentos, con velocidad pico más alta, sugiriendo que la información binocular juega un papel crítico en controlar la acción manual (33). Similarmente, las conductas de agarre en infantes pequeños aparecen descontroladas, llevando frecuentemente a fallas para contactar el juguete o requiriendo movimientos correctivos para atraparlo, si los niños buscan en la oscuridad un juguete pequeño, previamente iluminado (34). Por estas razones, es posible pensar que las habilidades viso-perceptivas guían la maduración y compleción del control motor desde los primeros períodos de la vida. Más aún, las funciones visuales también parecen tener un rol crucial en las características del caminar. Halleman y colaboradores (35) resaltan la tendencia análoga del desarrollo de la marcha independiente en niños ciegos o con baja visión, debido a desórdenes congénitos del sistema visual periférico, en comparación con niños con visión normal, pero con significativas diferencias en los parámetros espaciales del paso

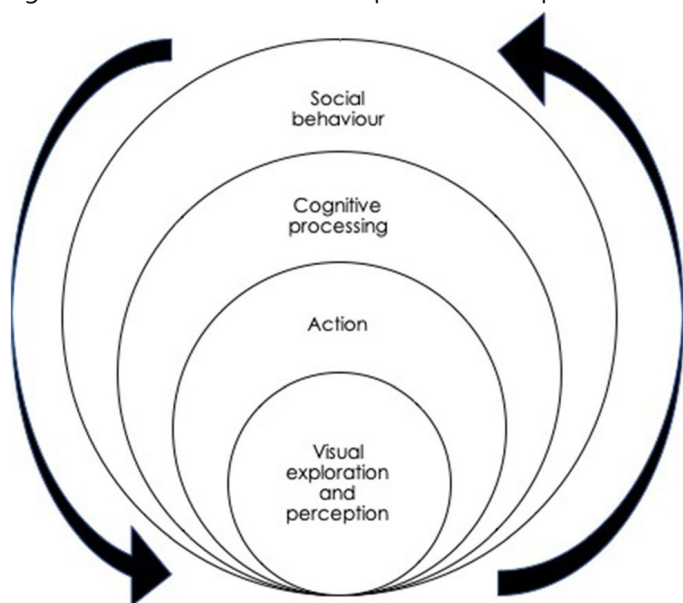


Fig. 1 Rol de la función visual en el desarrollo humano Childs Nerv Syst

Social behaviour: comportamiento social Cognitive processing: Procesamiento cognitivo Action:

Acción Visual exploration and perception: Exploración y percepción visual

(velocidad de caminata más lenta, longitud de paso más corta, prolongación de postura y doble apoyo en los individuos con déficits visuales severos).

En cuanto a la influencia de la función visual sobre el desarrollo cognitivo, Dale y colaboradores (36) indican cómo 1 año de edad, una agudeza visual más baja, en niños con desórdenes visuales periféricos, está correlacionada con un cociente de desarrollo sensoriomotor más bajo, sugiriendo que la falta de visión está asociada con un retraso de las habilidades de manipular objetos tempranamente y conceptos.

De hecho, también cuando los desórdenes visuales son debidos a lesiones cerebrales, hay una asociación entre los resultados sobre los tests visuales realizados a los 5 meses de edad y los resultados neurológicos y del neurodesarrollo a la edad de 2 años. En efecto, los niños con más anormalidades en las pruebas de función visual tienden a tener un resultado anormal en el examen neurológico y las escalas del desarrollo (37).

El papel predictivo de la calidad del procesamiento de la información visual para el resultado en ND en infantes PT de alto riesgo también fue explorado por Guzzetta y colegas (38). Ellos investigaron prospectivamente el desarrollo temprano por medio del Test de Fagan de Inteligencia infantil y una batería ad-hoc para el diagnóstico temprano de las funciones visuales. Los desempeños fueron luego correlacionados con los scores de la Escala de Desarrollo Griffiths a los dos años. Los autores señalan que los hallazgos visuales a la edad post-término de 9 meses son un buen indicador de los resultados del neurodesarrollo y subrayan la importancia de las experiencias visuales para una maduración normal de las funciones cognitiva y neuropsicológicas.

La presencia de dificultades cognitivas y de comunicación en niños pequeños con déficit visual severo fue investigada por Cass et al. (39). Ellos subrayaron el riesgo de un atraso del desarrollo, con frecuencia acompañado por déficit de comunicación social, estereotipias, y alteraciones de conducta en niños con déficit visual periférico sin discapacidades adicionales en la primera evaluación neurológica temprana. Igualmente, Dale y Sonksen (40) establecieron que el atraso en el desarrollo está fuertemente asociado con déficit visual más profundo y que la presencia de percepción de forma y movimiento parece tener un efecto protector sobre el desarrollo temprano cognitivo y del lenguaje. Más aún, pese a que el riesgo de una alteración social y de comunicación similar a TEA es muy alto en niños con déficit visual (41, 42), los factores de coexistencia de este tipo de disturbios no son muy claros. Parece que la co-morbilidad de problemas de comportamiento en niños ciegos es más frecuente consecuentemente con la mayor severidad del déficit visual, daño cerebral, y retardo mental (43).

Por tanto, lo que podemos asumir de la literatura es que el déficit visual está con frecuencia relacionado con varias disfunciones del ND, probablemente por su papel clave en la interacción temprana con la realidad. La visión permite la adaptación y el aprendizaje del niño, porque a través de la información visual podemos progresivamente aprender a detectar, decodificar, procesar, y responder a la información proveniente del ambiente circundante. Por lo tanto, un déficit visual durante la infancia, si no es considerada con una perspectiva de extensión a lo largo de la vida, puede llevar a consecuencias en cascada sobre otras áreas funcionales y el neurodesarrollo entero, y sucesivamente sobre el comportamiento adaptativo y la calidad de vida (44).

Por lo tanto, la identificación temprana del déficit visual a través de herramientas apropiadas para infantes y niños, podría ayudar a evaluar los mecanismos de compensación y eventualmente hacer posible la optimización de los programas de rehabilitación temprana, que podrían mejorar el resultado visual, neuromotor, cognitivo, y social del infante (45, 46).

Déficit visual cerebral: diferencia entre las alteraciones visuales congénitas y adquiridas

Entre los desórdenes visuales, "Déficit Visual Cerebral" (DVC) es la mayor causa de déficit visual en niños en países desarrollados y tiene muchas causas y manifestaciones. El término "Déficit Visual Cerebral" define un tipo de desorden visual causado por daño cerebral en ausencia de discapacidad oftalmológica. Se observa en niños con lesiones cerebrales congénitas o adquiridas que involucran las vías visuales centrales, y su manifestación clínica es diferente de la de los adultos. Es posible que tales diferencias dependan de mecanismos de plasticidad cerebral, mientras que los estímulos ambientales son más poderosos y efectivos durante las etapas tempranas del desarrollo; así que durante la edad adulta, el sistema visual muestra capacidades de re-organización menores, y los pacientes muestran mayor esfuerzo en re-adaptarse a su ambiente (47).

El momento, la ubicación, y la extensión de la patología determinan la severidad y tipología de la DVC; por ejemplo, la extensión del déficit de agudeza visual y del campo visual es con frecuencia relacionada con la extensión del daño al sistema nervioso central (SNC). Muchos niños con DVC tienen disfunciones visuales adicionales, incluyendo anomalías en la sensibilidad al contraste, déficit en el procesamiento visual (de formas, caras, y movimiento), y desórdenes de la motilidad ocular (48).

DCV es también muy común en pacientes (adultos y niños) con lesión cerebral unilateral con compromiso de la corteza occipital dando como principal manifestación un desorden del campo visual (49). Los defectos del campo visual pueden ser extensos y comprometer el hemicampo entero, tal como hemianopsia homónima o solo una parte del hemicampo (déficits del campo visual superior o inferior, conocido como cuadrantopsia). Los pacientes adultos con hemianopsia típicamente tienen desorientación visual espacial en el hemicampo ciego, y muestran escaneo no sistemático, con importantes dificultades en la vida diaria tales como leer y conducir (50). Sin embargo, capacidades visuales residuales en el hemicampo ciego (en particular la capacidad para detectar información visual) sin la percepción consciente del estímulo fueron descritas en un pequeño porcentaje de pacientes: este fenómeno visual fue llamado "visión ciega" (51-54). Exactamente el mismo comportamiento se observa en niños con lesiones cerebrales adquiridas más tarde en la infancia: ellos con frecuencia exhiben déficits conductuales similares a los observados en pacientes adultos con hemianopsia, como dificultades para detectar estímulos y encontrar objetos en el espacio visual deficitario, con frecuencia quejándose de una panorámica limitada, chocar con obstáculos o personas en lugares atestados, y perdiendo o leyendo mal palabras (55). Por el contrario, la evidencia de la literatura reciente demuestra que, en casi todos los casos, los niños con lesiones congénitas cerebrales y hemianopsia tienen percepción visual residual inconsciente-"visión ciega"-en su hemicampo ciego (18, 56, 57).

Las descripciones de animales y humanos con ceguera cortical con funciones visuales residuales sin percepción consciente de los estímulos datan de los comienzos del siglo pasado. En la literatura, es posible encontrar una distinción entre visión ciega sin conciencia visual (tipo I) (58, 59) y visión ciega asociada con conciencia de la presencia de estímulo, sin percibirlo (tipo II) (59).

La presencia del fenómeno de visión ciega en algunos pacientes, pero no en otros, puede ser explicada por posibles estrategias adoptadas por el cerebro inmaduro para resolver el problema de la interrupción de las vías visuales, que no están disponibles en una etapa más tardía de la vida. En una revisión reciente, Bourne y Morrone (60) sugieren que, tomados en conjunto, los datos de varios laboratorios neuropsicológicos y evidencia de estudios de lesiones en monos y gatos (61-63) indican que el colículo superior (CS) y el tálamo (Núcleo Geniculado Lateral- NGL- y pulvinar) pueden ser las estructuras neuronales claves sirviendo a la visión ciega (64, 65) y las proyecciones talámicas pueden ser relativamente plásticas durante el desarrollo. Recientemente, Ajina y Bridge (66) identificaron una conexión funcional específica entre NLG y el área hMT+ en 8 pacientes adultos con visión ciega, que estaba ausente en pacientes sin visión ciega, pese a retener la conexión funcional con el pulvinar ventral y CS. Estos datos apoyan un rol funcional crítico para el NLG en la visión ciega humana, y en particular su conexión con hMT+, reforzada por reciente evidencia de una conexión anatómica intacta entre estas estructuras (67). Estos resultados también revelan que el área hMT+ no requiere a V1 intacto para una velocidad de respuesta normal, pero NLG puede apoyar un ingreso selectivo de movimiento hacia hMT+ en ausencia de V1. El importante rol de NLG fue recientemente demostrado por Mikellidou et al. (68), quien describió la reorganización visual de un niño con un campo visual central casi normal pese a una lesión unilateral masiva de las radiaciones ópticas adquiridas temprano en la vida. El paciente sobrellevó la remoción quirúrgica de un papiloma de plexo coroideo atípico del hemisferio parieto-temporal-occipital derecho del ventrículo lateral derecho a los 4 meses de edad. Tanto el tumor y la cirugía comprometieron severamente las radiaciones ópticas, y la tractografía probabilística reveló que las radiaciones ópticas entre el NLG y V1 fueron muy escasos en el hemisferio lesionado consistente con la resección cerebral post-cirugía, mientras que eran normales en el hemisferio intacto. Fuertes conexiones estructurales entre hMT+ y NLG fueron encontradas en el hemisferio lesionado, mientras que el tracto equivalente en el hemisferio sano mostró mínima conectividad estructural. Estos resultados sugieren que durante el desarrollo del cerebro patológico, proyecciones talámicas anormales pueden llevar a cambios corticales funcionales, los cuales pueden mediar la recuperación funcional de la visión (60, 69).

Más aún, es posible que el cerebro del infante desarrolle nuevas conexiones cortico-talámicas capaces de by-pasear la lesión o reorganizar la capacidad para diferenciar tejido funcional dentro de una corteza más amplia deficitaria. La lesión puede activar procesos neuroplásticos durante cualquier etapa del desarrollo, pero en el período temprano de la vida, esta capacidad es más pronunciada y eficiente. Esto probablemente aplica a las vías que by-pasean V1 y que llegan directamente a las estructuras visuales extra-estriatales, la mayoría de las cuales están normalmente presentes en el cerebro más antiguo, pero menos predispuesto a la gran expansión observada después del daño temprano (47). Esta idea podría explicar por qué el fenómeno visión ciega ocurre en un gran porcentaje de pacientes con daño cerebral congénito, mientras que ocurre solo en 2-3% de sujetos en los cuales la injuria fue adquirida tarde en la niñez o la adultez.

Los niños con lesiones cerebrales congénitas (no con adquiridas) muestran percepción visual preservada (aunque inconsciente) en el hemicampo afectado, clara evidencia de visión ciega, gracias a una masiva reorganización de su sistema visual. En estos niños, V1 del hemisferio intacto también responde a estímulos en el hemicampo "ciego" ipsilateral (57). Estos pacientes con lesiones

congénitas se desempeñaron correctamente en tres tareas diferentes (prueba de alineamiento, sensibilidad de contraste para discriminación de la orientación, sensibilidad de contraste para la discriminación moción-dirección) comparados con pacientes con lesiones adquiridas que se desempeñaron peor. Dada una lesión profunda, la respuesta de la corteza del hemisferio lesionado no respondió a ningún estímulo visual, incluyendo toda el área dorsal, y hMT+ en particular. Sin embargo, la corteza visual en el hemisferio normal sí respondió anormalmente tanto en el campo visual contralateral y el ipsilateral. Este efecto había sido ya observado al nivel de V1. Dado que estos niños tienen lesiones unilaterales de la radiación óptica y grandes lesiones corticales y subcorticales, es muy difícil imaginar una vía hemisférica cruzada que pueda relevar la señal desde el campo visual ipsilateral hacia la corteza primaria. Una posibilidad es la fuerte proyección pulvinar-MT, observada en el mono tití. Las señales visuales ipsilaterales podrían alcanzar el pulvinar a través de varias rutas, incluyendo vía CS. Desde el pulvinar, la señal primero sería relevada hacia hMT y luego de nuevo hacia la corteza cerebral. Mikellidou et al. (68) sugirieron que el nivel de la plasticidad cerebral y el potencial de reorganización al momento de la lesión es una propiedad importante para la presencia efectiva de visión ciega, consistente con la literatura de la lesión cerebral en animales. Esta diferencia en los mecanismos de reorganización del SNC parece ser evidente en la exploración visual y la búsqueda visual también (55).

Perspectiva de la neurorehabilitación temprana

El estudio de los procesos visuales y su cercana conexión con la plasticidad cerebral, desde las etapas más tempranas del desarrollo hasta la adultez, sugiere la posibilidad de nuevos enfoques terapéuticos no invasivos. Para poder comprender mejor el desarrollo del cerebro y la organización de los procesos sensoriales en condiciones típicas y atípicas, analizar la neuroplasticidad con un enfoque multifacético parece ser crecientemente buscado en la rehabilitación de pacientes neurológicos. Acorde a esta idea, es muy importante definir mejor las características clínicas y funcionales de la visión del niño, que requiere largos períodos de observación no solo por parte de neurólogos infantiles y oftalmólogos, sino también por terapeutas y psicólogos, para planear la intervención apropiada y reducir el posible impacto negativo del déficit visual sobre el funcionamiento neuropsicomotor global. Los hallazgos de varios estudios presentados en esta revisión están interconectados y confirman la importancia de utilizar un enfoque de investigación multidisciplinario para mejorar el cuidado clínico y preventivo (12, 47).

La investigación clínica, dirigida a considerar nuevos modelos terapéuticos, es fundamental para guiar a los médicos y terapeutas en su práctica clínica y para asegurar que los pacientes reciban las mejores intervenciones para sus discapacidades específicas (70-72). De hecho, la intervención temprana basada en el hogar y centrada en la familia en infantes y niños pequeños con déficit visual estuvo asociada con resultados visuales favorecidos (73) pese a que se requieren mayores estudios para investigar mejor los beneficios y las limitaciones de un enfoque neurorehabilitador en la infancia temprana.

Esta línea de investigación ofrece contribuciones importantes para las prácticas clínicas dentro de los ámbitos educativos y psicomotor, indicando los beneficios de la facilitación del desarrollo en niños con desórdenes sensoriales. Actualmente, la investigación en el campo de la rehabilitación

pediátrica basada en la evidencia está limitada por la heterogeneidad de las intervenciones usadas y, entonces, por una carencia de datos consistentes y confiables. Por esta razón, estudios experimentales bien diseñados y más amplios son necesarios para fortalecer la generalización de los hallazgos y su uso en intervenciones tempranas para niños con discapacidad del neurodesarrollo.

Referencias

1. Barca L, Cappelli FR, di Giulio P, Staccioli S, Castelli E (2010) Outpatient assessment of neurovisual functions in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil* 31(2):488–495
2. Kiorpes L (2016) The puzzle of visual development: behavior and neural limits. *J Neurosci* 36(45):11384–11393
3. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, Begenisic T, Sale A, Maffei L (2010) Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ* 17(7):1092–1103
4. Mercuri E et al (2007) The development of vision. *Early Hum Dev* 83(12):795–800
5. Braddick O, Atkinson J (2011) Development of human visual function. *Vis Res* 51(13):1588–1609
6. Atkinson J (1984) Human visual development over the first 6 months of life. A review and a hypothesis. *Hum Neurobiol* 3(2): 61–74
7. Spillmann L (2014) Receptive fields of visual neurons: the early years. *Perception* 43(11):1145–1176
8. Martinez LM, Alonso JM (2003) Complex receptive fields in primary visual cortex. *Neuroscientist* 9(5):317–331
9. Berardi N, Pizzorusso T, Ratto GM, Maffei L (2003) Molecular basis of plasticity in the visual cortex. *Trends Neurosci* 26(7): 369–378
10. May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P (2007) Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 17(1):205–210
11. Nabel EM, Morishita H (2013) Regulating critical period plasticity: insight from the visual system to fear circuitry for therapeutic interventions. *Front Psychiatry* 4:146
12. Morrone MC (2010) Brain development: critical periods for crosssensory plasticity. *Curr Biol* 20(21):R934–R936
13. Daw NW (1998) Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol* 116(4):502–505
14. Kiorpes L (2015) Visual development in primates: neural mechanisms and critical periods. *Dev Neurobiol* 75 75(10):1080–1090
15. Voss P (2013) Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation. *Front Psychol* 4:664
16. Kupers R, Ptito M (2014) Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neurosci Biobehav Rev* 41:36–52
17. Merabet LB, Pascual-Leone A (2010) Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci* 11(1):44–52
18. Werth R (2008) Cerebral blindness and plasticity of the visual system in children. A review of visual capacities in patients with occipital lesions, hemispherectomy or hydranencephaly. *Restor Neurol Neurosci* 26(4–5):377–389
19. Lunghi C, Sale A (2015) A cycling lane for brain rewiring. *Curr Biol* 25(23):R1122–R1123
20. Cancedda L et al (2004) Acceleration of visual system development by environmental enrichment. *J Neurosci* 24(20):4840–4848
21. Guzzetta A, Baldini S, Bancale A, Baroncelli L, Ciucci F, Ghirri P, Putignano E, Sale A, Viegi A, Berardi N, Boldrini A, Cioni G, Maffei L (2009) Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. *J Neurosci* 29(18):6042–6051

22. Purpura G, Tinelli F, Bargagna S, Bozza M, Bastiani L, Cioni G (2014) Effect of early multisensory massage intervention on visual functions in infants with down syndrome. *Early Hum Dev* 90(12): 809–813
23. Baroncelli L, Sale A, Viegi A, Maya Vetencourt JF, de Pasquale R, Baldini S, Maffei L (2010) Experience-dependent reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Exp Neurol* 226(1):100–109
24. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L (2000) Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 10(1):138–145
25. Sugita Y (2009) Innate face processing. *Curr Opin Neurobiol* 19(1): 39–44
26. Simion F, Leo I, Turati C, Valenza E, Dalla Barba B (2007) How face specialization emerges in the first months of life. *Prog Brain Res* 164:169–185
27. Valenza E, Simion F, Cassia VM, Umiltà C (1996) Face preference at birth. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22(4):892–903
28. Fraiberg S (1977) *Insights from the blind*. Basic Books, New York
29. Land MF (2006) Eye movements and the control of actions in everyday life. *Prog Retin Eye Res* 25(3):296–324
30. Hood B, Atkinson J (1990) Sensory visual loss and cognitive deficits in the selective attentional system of normal infants and neurologically impaired children. *Dev Med Child Neurol* 32(12):1067–1077
31. Tadic V, Pring L, Dale N (2010) Are language and social communication intact in children with congenital visual impairment at school age? *J Child Psychol Psychiatry* 51(6):696–705
32. Prechtl HF, Cioni G, Einspieler C, Bos AF, Ferrari F (2001) Role of vision on early motor development: lessons from the blind. *Dev Med Child Neurol* 43(3):198–201
33. Braddick O, Atkinson J (2013) Visual control of manual actions: brain mechanisms in typical development and developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 55(Suppl 4):13–18
34. Babinsky E, Braddick O, Atkinson J (2012) Infants and adults reaching in the dark. *Exp Brain Res* 217(2):237–249
35. Hallemans A, Ortibus E, Truijen S, Meire F (2011) Development of independent locomotion in children with a severe visual impairment. *Res Dev Disabil* 32(6):2069–2074
36. Dale N, Sakkalou E, O'Reilly M, Springall C, de Haan M, Salt A (2017) Functional vision and cognition in infants with congenital disorders of the peripheral visual system. *Dev Med Child Neurol* 59(7):725–731
37. Mercuri E, Haataja L, Guzzetta A, Anker S, Cowan F, Rutherford M, Andrew R, Braddick O, Cioni G, Dubowitz L, Atkinson J (1999) Visual function in term infants with hypoxic-ischaemic insults: correlation with neurodevelopment at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80(2):F99–F104
38. Guzzetta A, Mazzotti S, Tinelli F, Bancale A, Ferretti G, Battini R, Bartalena L, Boldrini A, Cioni G (2006) Early assessment of visual information processing and neurological outcome in preterm infants. *Neuropediatrics* 37(5):278–285
39. Cass HD, Sonksen PM, McConachie HR (1994) Developmental setback in severe visual impairment. *Arch Dis Child* 70(3):192–196
40. Dale N, Sonksen P (2002) Developmental outcome, including setback, in young children with severe visual impairment. *Dev Med Child Neurol* 44(9):613–622
41. Fazzi E et al (2007) Leber's congenital amaurosis: is there an autistic component? *Dev Med Child Neurol* 49(7):503–507
42. Do B et al (2017) Systematic review and meta-analysis of the association of autism spectrum disorder in visually or hearing impaired children. *Ophthalmic Physiol Opt* 37(2):212–224

43. Mukaddes NM, Kilincaslan A, Kucukyazici G, Sevketoglu T, Tuncer S (2007) Autism in visually impaired individuals. *Psychiatry Clin Neurosci* 61(1):39–44
44. Bathelt J, de Haan M, Dale NJ (2019) Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil* 85: 154–162
45. Rowe FJ et al (2018) Visual impairment screening assessment (VISA) tool: pilot validation. *BMJ Open* 8(3):e020562
46. Ricci D, Romeo DM, Gallini F, Groppo M, Cesarini L, Pisoni S, Serrao F, Papacci P, Contaldo I, Perrino F, Brogna C, Bianco F, Baranello G, Sacco A, Quintiliani M, Ometto A, Cilauro S, Mosca F, Romagnoli C, Romeo MG, Cowan F, Cioni G, Ramenghi L, Mercuri E (2011) Early visual assessment in preterm infants with and without brain lesions: correlation with visual and neurodevelopmental outcome at 12 months. *Early Hum Dev* 87(3): 177–182
47. Guzzetta A, D'Acunto G, Rose S, Tinelli F, Boyd R, Cioni G (2010) Plasticity of the visual system after early brain damage. *Dev Med Child Neurol* 52(10):891–900
48. Matsuba C, Soul J (2010) Clinical manifestation of cerebral visual impairment. In: Dutton GN, Bax M (eds) *visual impairment in children due to damage to the brain*. Mac Keith Press, London
49. Guzzetta A, Fazzi B, Mercuri E, Bertuccelli B, Canapicchi R, van Hof-van Duin J, Cioni G (2001) Visual function in children with hemiplegia in the first years of life. *Dev Med Child Neurol* 43(5): 321–329
50. Zihl J (1995) Visual scanning behavior in patients with homonymous hemianopia. *Neuropsychologia* 33(3):287–303
51. Cowey A (2010) The blindsight saga. *Exp Brain Res* 200(1):3–24
52. Stoerig P, Cowey A (2007) Blindsight. *Curr Biol* 17(19):R822– R824
53. Weiskrantz L (1996) Blindsight revisited. *Curr Opin Neurobiol* 6(2):215–220
54. Cowey A, Stoerig P (1991) The neurobiology of blindsight. *Trends Neurosci* 14(4):140–145
55. Tinelli F, Guzzetta A, Bertini C, Ricci D, Mercuri E, Ladavas E, Cioni G (2011) Greater sparing of visual search abilities in children after congenital rather than acquired focal brain damage. *Neurorehabil Neural Repair* 25(8):721–728
56. Muckli L, Naumer MJ, Singer W (2009) Bilateral visual field maps in a patient with only one hemisphere. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(31):13034–13039
57. Tinelli F, Cicchini GM, Arrighi R, Tosetti M, Cioni G, Morrone MC (2013) Blindsight in children with congenital and acquired cerebral lesions. *Cortex* 49(6):1636–1647
58. Ptito A, Leh SE (2007) Neural substrates of blindsight after hemispherectomy. *Neuroscientist* 13(5):506–518
59. Sahraie A, Hibbard PB, Trevethan CT, Ritchie KL, Weiskrantz L (2010) Consciousness of the first order in blindsight. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(49):21217–21222
60. Bourne JA, Morrone MC (2017) Plasticity of visual pathways and function in the developing brain: is the Pulvinar a crucial player? *Front Syst Neurosci* 11:3
61. Payne BR, Lomber SG, Macneil MA, Cornwell P (1996) Evidence for greater sight in blindsight following damage of primary visual cortex early in life. *Neuropsychologia* 34(8):741–774
62. Sorenson KM, Rodman HR (1999) A transient geniculoparietal pathway in macaques? Implications for 'blindsight'. *Neuroreport* 10(16):3295–3299
63. Lyon DC, Nassi JJ, Callaway EM (2010) A disynaptic relay from superior colliculus to dorsal stream visual cortex in macaque monkey. *Neuron* 65(2):270–279
64. Tomaiuolo F et al (1997) Blindsight in hemispherectomized patients as revealed by spatial summation across the vertical meridian. *Brain* 120(Pt 5):795–803
65. Tamietto M, Cava F, Corazzini LL, Savazzi S, Marzi CA, Goebel R, Weiskrantz L, de Gelder B (2010) Collicular vision guides nonconscious behavior. *J Cogn Neurosci* 22(5):888–902

66. Ajina S, Bridge H(2018) Subcortical pathways to extrastriate visual cortex underlie residual vision following bilateral damage to V1. *Neuropsychologia* 128:140–149
67. Ajina S et al (2015) Human blindsight is mediated by an intact geniculo-extrastriate pathway. *Elife* 4
68. Mikellidou K, Frijia F, Montanaro D, Greco V, Burr DC, Morrone MC (2018) Cortical BOLD responses to moderate- and high-speed motion in the human visual cortex. *Sci Rep* 8(1):8357
69. Mikellidou K, Arrighi R, Aghakhanyan G, Tinelli F, Frijia F, Crespi S, de Masi F, Montanaro D, Morrone MC (2019) Plasticity of the human visual brain after an early cortical lesion. *Neuropsychologia* 128:166–177
70. Warraich Z, Kleim JA (2010) Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. *PM R* 2(12 Suppl 2):S208–S219
71. Hensch TK, Bilimoria PM (2012) Re-opening windows: manipulating critical periods for brain development. *Cerebrum* 2012:11
72. Johnston C, Cossette S, Archer J, Ranger M, Nahas-Chebli G (2009) Developing synergy to enhance the impact of nursing intervention research on patient health. *Can J Nurs Res* 41(4):115–121
73. Dale NJ, Sakkalou E, O'Reilly MA, Springall C, Sakki H, Glew S, Pissaridou E, de Haan M, Salt AT (2019) Home-based early intervention in infants and young children with visual impairment using the developmental journal: longitudinal cohort study. *Dev Med Child Neurol* 61(6):697–709



The development of vision between nature and nurture: clinical implications from visual neuroscience

Giulia Purpura¹ · Francesca Tinelli¹

Received: 21 September 2019 / Accepted: 27 February 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Background Vision is an adaptive function and should be considered a prerequisite for neurodevelopment because it permits the organization and the comprehension of the sensory data collected by the visual system during daily life. For this reason, the influence of visual functions on neuromotor, cognitive, and emotional development has been investigated by several studies that have highlighted how visual functions can drive the organization and maturation of human behavior. Recent studies on animals and human models have indicated that visual functions mature gradually during post-natal life, and its development is closely linked to environment and experience.

Discussion The role of vision in early brain development and some of the neuroplasticity mechanisms that have been described in the presence of cerebral damage during childhood are analyzed in this review, according to a neurorehabilitation prospective.

Keywords Neurodevelopment · Visual functions · Cerebral visual impairment · Visual behavior

Introduction

Vision can be considered as the individual's ability to organize and give meaning to the sensory data collected by the visual system, but it includes several aspects with different onset and maturation times, and for this reason, the term "visual function" is often used in the plural "visual functions" [1, 2]. Commonly, visual functions are considered a set of basic and higher properties which are indispensable for our normal daily life but closely interlinked for a global vision of reality and for guiding our behavior: ocular motility and accommodation, visual acuity, visual field, contrast sensitivity, stereopsis, color vision, visual attention, visuo-motor control, recognition of objects and forms, spatial and visual orientation recognition, motion perception, and numerosity judgements are only some of the most important. From this perspective, adult visual behavior is the result of a complex and long-term interplay of genetic and environmental influences that starts in utero before eye opening, continues during postnatal life,

and requires appropriate sensory experiences in order to stimulate the development of visual functions [3, 4].

At birth, the visual pathways have just been developed but the visual cortex (V1) is already able to receive signals from the retina [5, 6]. However, newborn's visual functions are very different from adult's visual functions, because of differences in visual receptive fields (RFs), that constitute regions in the visual field where a visual cell responds to visual stimuli [7, 8]. In fact, maturation of the visual system and particularly of V1 is very long and strongly influenced by visual experience during the early stages of life, thanks to brain plasticity [3, 9], that refers to the brain's ability to undergo functional and structural alterations in response to internal and external environmental changes [10].

During "critical period" of a specific function, brain plasticity is at its highest level [11]. Nowadays, most researchers agree that there are multiple critical periods associated with various brain functions, and that they are shorter and earlier for early sensory processing than that for higher complex functions or cognitive/executive functions [12]. Hence, every visual function shows a different developmental trajectory with multiple visual critical periods in anatomical, physiological, and behavioral development and different levels of V1 vulnerability [13]. For example, in humans, visual acuity develops to adult levels during the first 5 years after birth, while stereoacuity starts to develop at 4–6 months, quickly reaches a

✉ Francesca Tinelli
f.tinelli@fsm.unipi.it

¹ Department of Developmental Neuroscience, IRCCS Fondazione Stella Maris, Viale del Tirreno 331, Calambrone, Pisa, Italy

plateau, but then is followed by a longer slower period of development to adult levels that continues well into school age [14].

Although most of the knowledge about visual system plasticity derives from the paradigm of sensory deprivation [15–18], a recent series of experiments used environmental enrichment as a strategy to investigate the influence of sensory experience on brain development, and to provide evidence, both in animal and human models, that mechanisms of cross-modal plasticity are likely to underlie the beneficial effects of enhancing visual activity [16, 19–21]. For example, Guzzetta et al. [21] showed that body massage affects brain development and in particular visual system maturation in both preterm human infants and in rat pups and suggested that the environment acts by modulating the level of endogenous factors such as IGF-1, which regulate brain growth and the development of visual cortex. Similar results were obtained also by Purpura and colleagues [22] in presence of genetic disorders such as Down syndrome.

According to these findings, the remarkable plasticity of the visual system is the basis for understanding the profound behavioral differences between visual disorders with onset at an early age and those acquired later in life. This high plasticity permits the restoration of competences, but it can also be translated into an increased vulnerability during the first stages of the neurodevelopment. For these reasons, it is necessary to consider that the visual system is a particularly suitable model for examining the neurodevelopment and for studying experience-dependent plasticity, because it is paradigmatic of brain maturation. Although the maturation of the visual system starts in utero by genetic programs or spontaneous activity, a total absence of sensory input in this stage leads to a delay in the functional and anatomical maturation of V1, while it is known that a proper development of the visual system requires long and complex sensory experience in the extra-utero environment [3, 23, 24].

In the present brief review, we will summarize current knowledge on the role of the visual functions in neurodevelopment and the possible outcomes after brain damage.

The role of visual functions in neurodevelopment

Vision is an adaptive function and should be considered a prerequisite for neurodevelopment as a whole, for the evolution of motor abilities and learning, for a child's neuropsychological and psychic development, and for his emotional and affective growth. Vision is necessary from the beginning of life to create a relationship with caregivers through eye-contact, to develop preverbal communication, to structure cognitive, motor, affective, and social intentionality and reciprocity. The perception of human faces from birth [25, 26], for

example, is essential for the global development of the individual because the human face is the vehicle for a large amount of information, identifies the species and indicates identity and group membership, and expresses emotional as well as linguistic signals. From birth, babies demonstrate a clear and precise visual preference for faces [27]; this preference is favored by the degree of contrast and by the organization of the face and has a high biological and adaptive value for the development of human perception. Fraiberg's definition of vision as the central agency of sensorimotor adaptation, a sort of "synthesizer of experience" [28], highlights the visual system's capacity to coordinate all the other perceptual-sensory systems and to give a significance to the environment. Visual functions facilitate social initiative towards the surrounding world; therefore, they guide the execution of proper action, the action coding of others, and permit the knowledge of the object and the adaptation. In this sense, vision is characterized by "tonic" functioning, which allows continuous monitoring of the external world and integrates the various perceptual experiences into a mental representation. So, without vision, the organization and maturation of these processes can be complex, and the opportunities of social learning can be very restricted and disorganized (Fig. 1).

In fact, different kinds of daily activities have different requirements for visual information, and during the learning of a new activity, the eye-movements first provide feedback on the motor performance, but as this is perfected, they provide feed-forward direction, seeking out the next object to be acted upon [29]. For its crucial role in neurodevelopment, the influence of visual functions on neuromotor, cognitive, and emotional development has been investigated by several studies [5, 30, 31] that have highlighted how visual functions can drive the organization and maturation of human behavior.

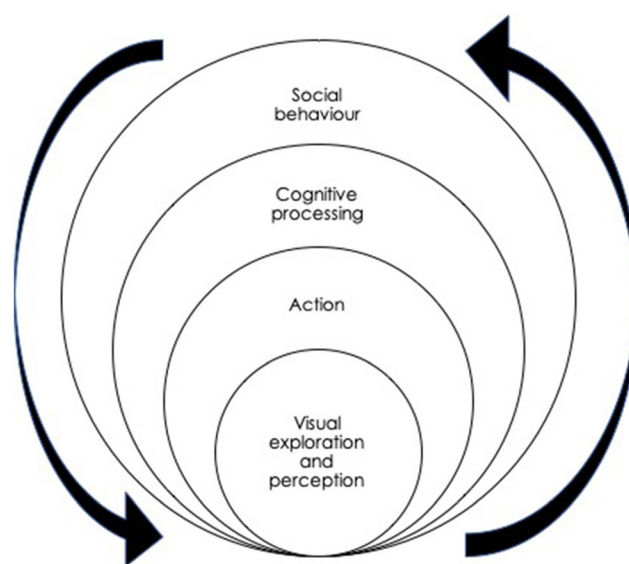


Fig. 1 Role of visual function on human development

As regards the interlink between vision and motor abilities, Prechtl and colleagues [32] suggested that during motor development, vision provides important feedback to the vestibular and proprioceptive systems. They found significant differences in early spontaneous motor patterns in peripheral blind children. In these subjects, “fidgety movements” (that occur around 9-week post-term age until 20–22 weeks) were widely disturbed in a specific way (exaggerated in amplitude and jerky in character), and their presence lasted longer than in sighted infants (until 8–10-month post-term age). The authors hypothesized that exaggerated fidgety movements may indicate an effort to compensate for the lack of integration between vision and proprioceptive stimuli, that typically happens during earlier stages of life. In fact, in the same study, they analyzed fidgety movements in normal infants filmed in the dark and they found that their movement pattern did not change in character. These results support the idea that early visual experience and its integration with vestibular and proprioceptive stimuli are necessary for motor and postural control development. Other insights into the role of vision in motor development derive from Braddick and Atkinson’s studies [33, 34] that focused the development of manual abilities in terms of distinct visuo-motor modules. They measured the kinematics of hand movement in 6- to 9-month-old infants, in two conditions: with one eye covered or in binocular condition. In monocular compared with binocular viewing, infants’ reaches were poorly controlled, and showed more segments, with higher peak velocity, suggesting as binocular information plays a critical role in controlling hand action [33]. Similarly, the reaching behaviors of young infants appear uncontrolled, leading frequently to failures to contact the toy or requiring large corrective movements to grasp it, if children reach in darkness for a small, previously illuminated toy [34]. For these reasons, it is possible to think that visual-perceptual abilities guide the maturation and completion of motor control from the first periods of life. Moreover, also in the characteristics of walking, the visual functions seem to have a crucial role. Halleman and collaborators [35] highlight the analogue developmental trend of independent walking in blind or low vision children, due to congenital disorders of the peripheral visual system, in comparison to children with normal vision, although with significant differences in the spatial gait parameters (slower walking speed, shorter stride length, prolonged duration of stance and of double support in the individuals with severe visual impairments).

As regards the influence of visual function on cognitive development, Dale and collaborators [36] indicate how at 1 year of age, a lower visual acuity, in children with peripheral visual disorders, is correlated with a lower sensorimotor developmental quotient, suggesting that the lack of vision is associated with a delayed early-object manipulative abilities and concepts.

In fact, also when the visual disorders are due to cerebral lesions, there is an association between the results on the visual tests performed at 5 months of age and the neurological and neurodevelopmental outcomes at the age of 2 years. In fact, children with more abnormalities in visual function tests tend to have an abnormal outcome on both neurological examination and developmental scales [37].

The predictive role of the quality of visual information processing for the neurodevelopmental outcome in high-risk preterm infants was explored also by Guzzetta and colleagues [38]. They prospectively investigated early development by means of the Fagan Test of Infant Intelligence and an ad-hoc battery for the early assessment of visual functions. The performances were then correlated to the Griffiths Mental Developmental Scales scores at 2 years. The authors point out that the visual findings at 9-month post-term age are a good indicator of neurodevelopmental outcomes and underline the importance of visual experiences for a normal maturation of cognitive and neuropsychological functions.

The presence of cognitive and communication difficulties in young children with severe visual impairment was investigated by Cass et al. [39]. They underlined the risk of a developmental setback, often accompanied by impaired social communication, stereotypies, and behavioral disorders in children with peripheral visual impairment with no additional disabilities at the first early neurologic evaluation. Similarly, Dale and Sonksen [40] stated that developmental setback is strongly associated with more profound visual impairment and that the presence of perception of form and motion appears to exert a protective effect on early cognitive and language development. Furthermore, although the risk of a social and communication disorder similar to autism spectrum disorder is very high in children with visual impairment [41, 42], the factors of coexistence of this type of disturbs are not very clear. It seems that the comorbidity of behavior problems in blind children is more frequent consequently to the greater severity of visual impairment, brain damage, and mental retardation [43].

So, what we can assume from literature is that visual impairment is often correlated to several neurodevelopment dysfunctions, probably for its key-role in early interaction with the reality. Vision permits the adaptation and learning of the child, because through visual information we can progressively learn to detect, decode, process, and respond to the information coming from the surrounding environment. Therefore, a visual deficit during childhood, if not considered in a life-span perspective, can lead to cascading consequences on other functional areas and on the entire neurodevelopment, and successively on the adaptive behavior and on the quality of life [44].

Therefore, early identification of visual impairment through appropriate tools for infants and children, might help to evaluate the compensation’s mechanisms and eventually make it possible to optimize early rehabilitation programs,

which could improve infant's visual, neuromotor, cognitive, and social outcome [45, 46].

Cerebral visual impairment: difference between congenital and acquired visual disorders

Among visual disorders, "Cerebral Visual Impairment" (CVI) is the leading cause of visual impairment in children in developed countries and it has many causes and manifestations. The term "Cerebral Visual Impairment" defines a type of visual disorder caused by brain damage in the absence of ophthalmological disability. It is observed in children with congenital or acquired brain lesions that involve central visual pathways, and its clinical manifestation is different from that in adults. It is likely that such differences depend on brain plasticity mechanisms, whereby environmental stimuli are more powerful and effective during the early stages of development; so during adult age, the visual system shows lower re-organization capabilities, and the patients show more effort in re-adapting to their environment [47].

The timing, the location, and the extent of the pathology determine the severity and typology of CVI; for example, the extent of impairment of visual acuity and visual field is often correlated with the extent of damage to the central nervous system (CNS). Many children with CVI have additional visual dysfunctions, including abnormalities in contrast sensitivity, impairment in visual processing (of form, faces, and movement), and ocular motility disorders [48].

CVI is very common also in patients (adults and children) with unilateral brain lesion with involvement of the occipital cortex giving as principal manifestation a visual field disorder [49]. Visual field defects can be very extended and involve the entire hemifield, such as homonymous hemianopia or only a part of the hemifield (inferior or superior visual field deficits, known as quadrantanopia). Adult patients with hemianopia typically have visual spatial disorientation in the blind hemifield, and they show unsystematic scanning, with important difficulties in daily life such as reading and driving [50]. Nevertheless, residual visual abilities in the blind field (in particular the capacity to detect visual information) without a conscious perception of the stimuli were described in a small percentage of patients: this visual phenomenon was called "blindsight" [51–54]. Exactly the same behavior is found in children with brain lesions acquired later in childhood: they often exhibit behavioral impairments similar to those found in adult patients with hemianopia, like difficulties in detecting stimuli and finding objects in the impaired visual space, often complaining about having a limited overview, bumping into obstacles or people in busy places, and missing or misreading words [55]. On the contrary, evidence coming from recent literature demonstrates that, in nearly all cases, children with

congenital brain lesions and hemianopia have residual unconscious visual perception—"blindsight"—in their blind hemifield [18, 56, 57].

Descriptions of cortically blind animals and humans with residual visual functions without a conscious perception of stimuli date back to the beginning of the last century. In the literature, it is possible to find a distinction between blindsight without visual awareness (type I) [58, 59] and blindsight associated with awareness of the presence of the stimulus, without perceiving it (type II) [59].

The presence of blindsight phenomenon in some patients, but not in others, is may be explained by the possible strategies adopted by the immature brain to solve the problem of the interruption of visual pathways, that are unavailable at a later stage of life. In a recent review, Bourne and Morrone [60] suggest that, taken together, the data from several neuropsychological laboratories and evidence from monkey and cat lesion studies [61–63] indicate that Superior Colliculus (SC) and thalamus (Lateral Geniculate Nucleus -LGN- and pulvinar) may be the key neuronal structures subserving blindsight [64, 65] and that thalamic projections can be relatively plastic during development. Recently, Ajina and Bridge [66] identified a specific functional connection between LGN and hMT+ area in 8 adult patients with blindsight, that was absent in patients without blindsight, despite a retained functional connection with ventral pulvinar and SC. These data support a critical functional role for the LGN in human blindsight, and in particular its connection with hMT+, reinforced by recent evidence for an intact anatomical connection between these structures [67]. These results also revealed that hMT+ area does not require intact V1 for a normal speed response, but LGN may support motion-selective input to hMT+ in the absence of V1. The important role of LGN was also recently demonstrated by Mikellidou et al. [68], who described the visual reorganization of a child with near normal central field vision despite a massive unilateral lesion to the optic radiations acquired early in life. The patient underwent surgical removal of a right hemisphere parieto-temporal-occipital atypical choroid plexus papilloma of the right lateral ventricle at 4 months of age. Both the tumor and surgery severely compromised the optic radiations, and probabilistic tractography revealed that optic radiations between LGN and V1 were very sparse in the lesioned hemisphere consistent with the post-surgery cerebral resection, while they were normal in the intact hemisphere. Strong structural connections between hMT+ and LGN were found in the lesioned hemisphere, while the equivalent tract in the spared hemisphere showed minimal structural connectivity. These results suggest that during development of the pathological brain, abnormal thalamic projections can lead to functional cortical changes, which may mediate functional recovery of vision [60, 69].

Furthermore, it is possible that the infant's brain develops new cortico-thalamic connections capable of bypassing the

lesion or re-organize the ability to differentiate functional tissue within a larger impaired cortex. The lesion can activate neuroplastic processes during any stage of development, but in the early period of life, this ability is more pronounced and efficient. This probably applies to the pathways bypassing V1 and directly reaching the extrastriatal visual structures, most of which are normally present in the older brain, but less predisposed to the great expansion observed after early damage [47]. This idea could explain why the blindsight phenomenon occurs in a large percentage of patients with congenital brain damage, while it occurs only in 2–3% of subjects in which the brain injury was acquired late in childhood or in adulthood.

Children with congenital (but not with acquired) brain lesions show spared visual perception (although unconscious) in the affected hemifield, clear evidence for blindsight, thanks to a massive reorganization of their visual system. In these children, V1 of the intact hemisphere also responds to stimuli in the ipsilateral “blind” hemifield [57]. These patients with congenital lesions performed correctly in three different tasks (alignment task, contrast sensitivity for orientation discrimination, contrast sensitivity for motion-direction discrimination) compared with patients with acquired lesions who performed worse. Given the profound lesion, the BOLD response in the lesioned hemisphere cortex did not respond to any visual stimulus, including all the dorsal area, and hMT+ in particular. However, the visual cortex in the normal hemisphere did respond abnormally to both the contralateral and the ipsilateral visual field. This effect was observed already at the level of V1. Since these children had unilateral lesions of the optic radiation and large cortical and subcortical lesions, it is very difficult to imagine a crossed hemispheric pathway that can relay the signal from the ipsilateral visual field to the primary cortex. A possibility is the strong pulvinar-MT projection, observed in the marmoset. The ipsilateral visual signals could reach the pulvinar through several routes, including via SC. From pulvinar, the signal would be first relayed to hMT and then back to occipital cortex. Mikellidou et al. [68] suggested that the level of brain plasticity and reorganization potential at the time of lesion is an important property for the effective presence of blindsight, consistent with the animal brain-lesion literature. This difference in the reorganization mechanisms of the CNS seems to be evident on visual exploration and visual search too [55].

Perspective on early neurorehabilitation

The study of visual processes and their close connection with brain plasticity, from the earliest stages of development to adulthood, suggests the possibility for new non-invasive therapeutic approaches. In order to further understand the development of the brain and the organization of sensory processes

in typical and atypical conditions, the analyzing neuroplasticity with a multifaceted approach appears to be increasingly pursued in the rehabilitation of neurological patients. According to this idea, it is very important to better define the clinical and functional characteristics of child’s vision, that requires long periods of observation not only by pediatric neurologists and ophthalmologists, but also by therapists and psychologists, in order to plan the appropriate intervention and reduce the possible negative impact of the visual impairment on the global neuropsychomotor functioning. The findings of the several studies presented in this review are closely interconnected and confirm the importance of using a multidisciplinary investigative approach for improving clinical care and treatment [12, 47].

Clinical research, aimed at considering possible new therapeutic models, is fundamental for guiding physicians and therapists in their clinical practice and for ensuring patients receive the best interventions for their specific disabilities [70–72]. As a matter of fact, home-based and family-centered early intervention in infants and young children with visual impairment was associated with enhanced developmental outcomes [73] although further studies are required to better investigate the benefits and limitations of a neurorehabilitative approach in early childhood.

This line of research offers important contributions for clinical practices within educational and psychomotor settings, indicating the benefits of developmental facilitation for children with sensory disorders. Currently, research in the field of evidence-based pediatric rehabilitation is limited by the heterogeneity of the interventions used and, thus, by a lack of consistent and reliable data. For this reason, further well-designed and larger experimental studies are needed to strengthen the generalizability of the findings and their use in early interventions for children with neurodevelopmental disability.

Author contributions Dr. Giulia Purpura was responsible for the idea of this mini review and had the primary responsibility for the analysis of literature and for writing the manuscript. Dr. Francesca Tinelli supervised the design and execution of the review and contributed to the writing of the manuscript for the final version.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors have no present or potential conflict of interest to disclose.

References

1. Barca L, Cappelli FR, di Giulio P, Staccioli S, Castelli E (2010) Outpatient assessment of neurovisual functions in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil* 31(2):488–495
2. Kiorpes L (2016) The puzzle of visual development: behavior and neural limits. *J Neurosci* 36(45):11384–11393

3. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, Begenisic T, Sale A, Maffei L (2010) Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ* 17(7):1092–1103
4. Mercuri E et al (2007) The development of vision. *Early Hum Dev* 83(12):795–800
5. Braddick O, Atkinson J (2011) Development of human visual function. *Vis Res* 51(13):1588–1609
6. Atkinson J (1984) Human visual development over the first 6 months of life. A review and a hypothesis. *Hum Neurobiol* 3(2): 61–74
7. Spillmann L (2014) Receptive fields of visual neurons: the early years. *Perception* 43(11):1145–1176
8. Martinez LM, Alonso JM (2003) Complex receptive fields in primary visual cortex. *Neuroscientist* 9(5):317–331
9. Berardi N, Pizzorusso T, Ratto GM, Maffei L (2003) Molecular basis of plasticity in the visual cortex. *Trends Neurosci* 26(7): 369–378
10. May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P (2007) Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 17(1):205–210
11. Nabel EM, Morishita H (2013) Regulating critical period plasticity: insight from the visual system to fear circuitry for therapeutic interventions. *Front Psychiatry* 4:146
12. Morrone MC (2010) Brain development: critical periods for cross-sensory plasticity. *Curr Biol* 20(21):R934–R936
13. Daw NW (1998) Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol* 116(4):502–505
14. Kiorpes L (2015) Visual development in primates: neural mechanisms and critical periods. *Dev Neurobiol* 75(10):1080–1090
15. Voss P (2013) Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation. *Front Psychol* 4:664
16. Kupers R, Ptito M (2014) Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neurosci Biobehav Rev* 41:36–52
17. Merabet LB, Pascual-Leone A (2010) Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci* 11(1):44–52
18. Werth R (2008) Cerebral blindness and plasticity of the visual system in children. A review of visual capacities in patients with occipital lesions, hemispherectomy or hydranencephaly. *Restor Neurol Neurosci* 26(4–5):377–389
19. Lunghi C, Sale A (2015) A cycling lane for brain rewiring. *Curr Biol* 25(23):R1122–R1123
20. Cancedda L et al (2004) Acceleration of visual system development by environmental enrichment. *J Neurosci* 24(20):4840–4848
21. Guzzetta A, Baldini S, Bancale A, Baroncelli L, Ciucci F, Ghirri P, Putignano E, Sale A, Viegi A, Berardi N, Boldrini A, Cioni G, Maffei L (2009) Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. *J Neurosci* 29(18):6042–6051
22. Purpura G, Tinelli F, Bargagna S, Bozza M, Bastiani L, Cioni G (2014) Effect of early multisensory massage intervention on visual functions in infants with down syndrome. *Early Hum Dev* 90(12): 809–813
23. Baroncelli L, Sale A, Viegi A, Maya Vetencourt JF, de Pasquale R, Baldini S, Maffei L (2010) Experience-dependent reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Exp Neurol* 226(1):100–109
24. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L (2000) Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 10(1):138–145
25. Sugita Y (2009) Innate face processing. *Curr Opin Neurobiol* 19(1): 39–44
26. Simion F, Leo I, Turati C, Valenza E, Dalla Barba B (2007) How face specialization emerges in the first months of life. *Prog Brain Res* 164:169–185
27. Valenza E, Simion F, Cassia VM, Umiltà C (1996) Face preference at birth. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22(4):892–903
28. Fraiberg S (1977) *Insights from the blind*. Basic Books, New York
29. Land MF (2006) Eye movements and the control of actions in everyday life. *Prog Retin Eye Res* 25(3):296–324
30. Hood B, Atkinson J (1990) Sensory visual loss and cognitive deficits in the selective attentional system of normal infants and neurologically impaired children. *Dev Med Child Neurol* 32(12):1067–1077
31. Tadic V, Pring L, Dale N (2010) Are language and social communication intact in children with congenital visual impairment at school age? *J Child Psychol Psychiatry* 51(6):696–705
32. Precht HF, Cioni G, Einspieler C, Bos AF, Ferrari F (2001) Role of vision on early motor development: lessons from the blind. *Dev Med Child Neurol* 43(3):198–201
33. Braddick O, Atkinson J (2013) Visual control of manual actions: brain mechanisms in typical development and developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 55(Suppl 4):13–18
34. Babinsky E, Braddick O, Atkinson J (2012) Infants and adults reaching in the dark. *Exp Brain Res* 217(2):237–249
35. Hallemans A, Ortibus E, Truijens S, Meire F (2011) Development of independent locomotion in children with a severe visual impairment. *Res Dev Disabil* 32(6):2069–2074
36. Dale N, Sakkalou E, O'Reilly M, Springall C, de Haan M, Salt A (2017) Functional vision and cognition in infants with congenital disorders of the peripheral visual system. *Dev Med Child Neurol* 59(7):725–731
37. Mercuri E, Haataja L, Guzzetta A, Anker S, Cowan F, Rutherford M, Andrew R, Braddick O, Cioni G, Dubowitz L, Atkinson J (1999) Visual function in term infants with hypoxic-ischaemic insults: correlation with neurodevelopment at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80(2):F99–F104
38. Guzzetta A, Mazzotti S, Tinelli F, Bancale A, Ferretti G, Battini R, Bartalena L, Boldrini A, Cioni G (2006) Early assessment of visual information processing and neurological outcome in preterm infants. *Neuropediatrics* 37(5):278–285
39. Cass HD, Sonksen PM, McConachie HR (1994) Developmental setback in severe visual impairment. *Arch Dis Child* 70(3):192–196
40. Dale N, Sonksen P (2002) Developmental outcome, including setback, in young children with severe visual impairment. *Dev Med Child Neurol* 44(9):613–622
41. Fazzi E et al (2007) Leber's congenital amaurosis: is there an autistic component? *Dev Med Child Neurol* 49(7):503–507
42. Do B et al (2017) Systematic review and meta-analysis of the association of autism spectrum disorder in visually or hearing impaired children. *Ophthalmic Physiol Opt* 37(2):212–224
43. Mukaddes NM, Kilincaslan A, Kucukyazici G, Sevketoglu T, Tuncer S (2007) Autism in visually impaired individuals. *Psychiatry Clin Neurosci* 61(1):39–44
44. Bathelt J, de Haan M, Dale NJ (2019) Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil* 85: 154–162
45. Rowe FJ et al (2018) Visual impairment screening assessment (VISA) tool: pilot validation. *BMJ Open* 8(3):e020562
46. Ricci D, Romeo DM, Gallini F, Groppo M, Cesarini L, Pisoni S, Serrao F, Papacci P, Contaldo I, Perrino F, Brogna C, Bianco F, Baranello G, Sacco A, Quintiliani M, Ometto A, Cilauro S, Mosca F, Romagnoli C, Romeo MG, Cowan F, Cioni G, Ramenghi L, Mercuri E (2011) Early visual assessment in preterm infants with and without brain lesions: correlation with visual and neurodevelopmental outcome at 12 months. *Early Hum Dev* 87(3): 177–182
47. Guzzetta A, D'Acunto G, Rose S, Tinelli F, Boyd R, Cioni G (2010) Plasticity of the visual system after early brain damage. *Dev Med Child Neurol* 52(10):891–900

48. Matsuba C, Soul J (2010) Clinical manifestation of cerebral visual impairment. In: Dutton GN, Bax M (eds) visual impairment in children due to damage to the brain. Mac Keith Press, London
49. Guzzetta A, Fazzi B, Mercuri E, Bertucelli B, Canapicchi R, van Hof-van Duin J, Cioni G (2001) Visual function in children with hemiplegia in the first years of life. *Dev Med Child Neurol* 43(5):321–329
50. Zihl J (1995) Visual scanning behavior in patients with homonymous hemianopia. *Neuropsychologia* 33(3):287–303
51. Cowey A (2010) The blindsight saga. *Exp Brain Res* 200(1):3–24
52. Stoerig P, Cowey A (2007) Blindsight. *Curr Biol* 17(19):R822–R824
53. Weiskrantz L (1996) Blindsight revisited. *Curr Opin Neurobiol* 6(2):215–220
54. Cowey A, Stoerig P (1991) The neurobiology of blindsight. *Trends Neurosci* 14(4):140–145
55. Tinelli F, Guzzetta A, Bertini C, Ricci D, Mercuri E, Ladavas E, Cioni G (2011) Greater sparing of visual search abilities in children after congenital rather than acquired focal brain damage. *Neurorehabil Neural Repair* 25(8):721–728
56. Muckli L, Naumer MJ, Singer W (2009) Bilateral visual field maps in a patient with only one hemisphere. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(31):13034–13039
57. Tinelli F, Cicchini GM, Arrighi R, Tosetti M, Cioni G, Morrone MC (2013) Blindsight in children with congenital and acquired cerebral lesions. *Cortex* 49(6):1636–1647
58. Ptito A, Leh SE (2007) Neural substrates of blindsight after hemispherectomy. *Neuroscientist* 13(5):506–518
59. Sahraie A, Hibbard PB, Trevethan CT, Ritchie KL, Weiskrantz L (2010) Consciousness of the first order in blindsight. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(49):21217–21222
60. Bourne JA, Morrone MC (2017) Plasticity of visual pathways and function in the developing brain: is the Pulvinar a crucial player? *Front Syst Neurosci* 11:3
61. Payne BR, Lomber SG, Macneil MA, Cornwell P (1996) Evidence for greater sight in blindsight following damage of primary visual cortex early in life. *Neuropsychologia* 34(8):741–774
62. Sorenson KM, Rodman HR (1999) A transient geniculoparietal pathway in macaques? Implications for 'blindsight'. *Neuroreport* 10(16):3295–3299
63. Lyon DC, Nassi JJ, Callaway EM (2010) A disynaptic relay from superior colliculus to dorsal stream visual cortex in macaque monkey. *Neuron* 65(2):270–279
64. Tomaiuolo F et al (1997) Blindsight in hemispherectomized patients as revealed by spatial summation across the vertical meridian. *Brain* 120(Pt 5):795–803
65. Tamietto M, Cauda F, Corazzini LL, Savazzi S, Marzi CA, Goebel R, Weiskrantz L, de Gelder B (2010) Collicular vision guides non-conscious behavior. *J Cogn Neurosci* 22(5):888–902
66. Ajina S, Bridge H (2018) Subcortical pathways to extrastriate visual cortex underlie residual vision following bilateral damage to V1. *Neuropsychologia* 128:140–149
67. Ajina S et al (2015) Human blindsight is mediated by an intact geniculoparietal pathway. *Elife* 4
68. Mikellidou K, Frijia F, Montanaro D, Greco V, Burr DC, Morrone MC (2018) Cortical BOLD responses to moderate- and high-speed motion in the human visual cortex. *Sci Rep* 8(1):8357
69. Mikellidou K, Arrighi R, Aghakhanyan G, Tinelli F, Frijia F, Crespi S, de Masi F, Montanaro D, Morrone MC (2019) Plasticity of the human visual brain after an early cortical lesion. *Neuropsychologia* 128:166–177
70. Warraich Z, Kleim JA (2010) Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. *PM R* 2(12 Suppl 2):S208–S219
71. Hensch TK, Bilimoria PM (2012) Re-opening windows: manipulating critical periods for brain development. *Cerebrum* 2012:11
72. Johnston C, Cossette S, Archer J, Ranger M, Nahas-Chebli G (2009) Developing synergy to enhance the impact of nursing intervention research on patient health. *Can J Nurs Res* 41(4):115–121
73. Dale NJ, Sakkalou E, O'Reilly MA, Springall C, Sakki H, Glew S, Pissaridou E, de Haan M, Salt AT (2019) Home-based early intervention in infants and young children with visual impairment using the developmental journal: longitudinal cohort study. *Dev Med Child Neurol* 61(6):697–709

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.