

# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED**

Direttore: Prof. Roberto Vettor

**U.O.C. Anestesia e Rianimazione Ospedale Ca' Foncello, Treviso**

Direttore: Dott. Paolo Zanatta

**TESI DI LAUREA**

**Valutazione pupillometrica per individuare un cervello fragile sottoposto ad  
anestesia generale**

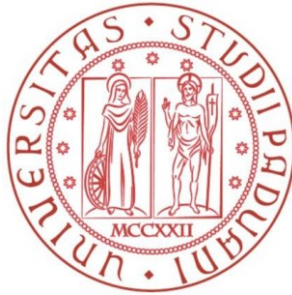
**Relatore: Prof. Michele Carron**

**Correlatore: Dott. Federico Linassi**

**Laureando: Federico Bernardi**

**Anno Accademico: 2022 – 2023**





# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED**

Direttore: Prof. Roberto Vettor

**U.O.C. Anestesia e Rianimazione Ospedale Ca' Foncello, Treviso**

Direttore: Dott. Paolo Zanatta

**TESI DI LAUREA**

**Valutazione pupillometrica per individuare un cervello fragile sottoposto ad  
anestesia generale**

**Relatore: Prof. Michele Carron**

**Correlatore: Dott. Federico Linassi**

**Laureando: Federico Bernardi**

**Anno Accademico: 2022 – 2023**



<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
<b>1. DNR</b>	<b>5</b>
1.1. Definizioni	5
1.2. Epidemiologia	7
1.3. Patogenesi	8
1.4. Fattori di rischio	16
1.5. Diagnosi	23
1.6. Prevenzione e trattamento	26
<b>2. PUPILLOMETRIA</b>	<b>29</b>
2.1. Anatomia e fisiologia del riflesso pupillare	29
2.2. Valutazione del riflesso pupillare	32
2.3. Pupillometro: funzionamento e valori di riferimento	34
2.4. Fattori confondenti l'indagine pupillometrica	35
2.5. Applicazioni della pupillometria	37
2.6. Pupillometria e funzioni cognitive	40
2.7. Pupillometria e demenze	42
2.8. Pupillometria e anestesia	44
<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>46</b>
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>47</b>
<b>3. Disegno dello studio</b>	<b>47</b>
<b>4. Pazienti</b>	<b>47</b>
4.1. Criteri di inclusione	47
4.2. Criteri di esclusione	48
<b>5. Tecniche anestesologiche</b>	<b>48</b>
<b>6. Test neuropsicologici utilizzati</b>	<b>49</b>
<b>7. Variabili considerate</b>	<b>63</b>
<b>8. Definizione di DNR adottata nello studio</b>	<b>64</b>
<b>9. Analisi statistica</b>	<b>64</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>66</b>
<b>10. Pazienti</b>	<b>66</b>
<b>11. Variabili demografiche, antropometriche e anestesologiche della popolazione studiata</b>	<b>66</b>
<b>12. Analisi delle variabili demografiche, antropometriche ed anestesologiche in funzione dell'insorgenza di DNR</b>	<b>70</b>
<b>13. Analisi delle variabili demografiche, antropometriche ed anestesologiche in funzione dell'insorgenza di POD</b>	<b>74</b>
<b>14. Correlazione tra Ce di propofol e latenza intraoperatoria</b>	<b>80</b>
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>83</b>
<b>5. Variabili demografiche</b>	<b>84</b>
<b>6. Complicanze anestesologiche</b>	<b>85</b>
<b>7. Valutazione degli outcomes dello studio</b>	<b>86</b>
<b>18. Limiti dello studio</b>	<b>89</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>92</b>



## RIASSUNTO

**Introduzione:** il declino cognitivo postoperatorio (POCD) è una riduzione delle capacità cognitive che si verifica a seguito di un intervento chirurgico. Secondo le più recenti revisioni della nomenclatura, un declino cognitivo che persiste fino a 30 giorni dall'intervento può essere definito Delayed Neurocognitive Recovery (DNR). L'incidenza del disturbo oscilla tra il 10% e il 56%, a seconda dello studio considerato e del tipo di chirurgia a cui il paziente è sottoposto. Esistono al momento una serie di ipotesi sulla patogenesi del disturbo, che descrivono il DNR come l'esito della neuroinfiammazione conseguente al trauma chirurgico; i farmaci anestetici, allo stesso tempo, sembrano essere in grado di alterare l'omeostasi cerebrale favorendo il declino delle capacità cognitive. In mancanza di criteri univoci per la diagnosi di DNR, che oggi è effettuata attraverso l'esecuzione di test cognitivi pre- e postoperatori, la ricerca per determinare metodi più rapidi ed efficaci è di ampio interesse: la pupillometria automatizzata ad infrarossi, un'analisi rapida e poco invasiva che permette di misurare una serie di parametri statici e dinamici della pupilla e della sua risposta alla luce, è uno strumento che può rivelarsi utile in questo ambito.

**Scopo dello studio:** lo scopo principale dello studio è determinare la presenza di relazioni tra le variabili pupillometriche e lo sviluppo di POD o DNR. Lo scopo secondario dello studio è valutare la correlazione tra variabili demografiche e anestesologiche, quali Ce dei farmaci, complicanze anestesologiche e tempistiche delle procedure, e lo sviluppo di POD e DNR.

**Materiali e metodi:** studio prospettico osservazionale monocentrico effettuato su pazienti candidate a chirurgia senologica. L'insorgenza di DNR è stata verificata tramite la somministrazione di questionari il giorno prima dell'intervento e venti giorni dopo l'intervento (General Examination of Mental State, Trail Making Test A e B). Le rilevazioni pupillometriche sono state effettuate prima dell'ingresso in sala operatoria, durante il mantenimento dell'anestesia e 15 minuti dopo il risveglio. La presenza di delirium postoperatorio è stata indagata tramite la

somministrazione del test 4AT il giorno dopo l'intervento.

**Risultati:** nessuna variabile pupillometrica si è rivelata correlata in modo statisticamente significativo con l'insorgenza di DNR mentre, tra le variabili demografiche, solo un minor tasso di scolarità si è dimostrato un fattore di rischio per lo sviluppo del disturbo ( $p < 0,01$ ). La latenza del PLR allo stimolo luminoso, misurata in sede intraoperatoria in entrambi gli occhi, si è dimostrata correlata all'insorgenza di POD ( $p < 0,05$ ), così come una minor Ce di propofol durante il mantenimento dell'anestesia (2,70  $\mu\text{g/ml}$  vs 3,40  $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,01$ ).

**Conclusioni:** Al termine di questo studio è possibile affermare che esiste una correlazione tra la latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria e lo sviluppo di POD a 24 ore dall'intervento. Questo riscontro non è spiegabile in funzione degli effetti dei farmaci anestetici e, probabilmente, la ragione va ricercata nella fragilità cerebrale intrinseca al paziente. La latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria si configura quindi come un possibile parametro per individuare un paziente maggiormente a rischio di sviluppare delirium postoperatorio.

Non è stato possibile indagare l'associazione tra burst suppression e arousal intraoperatorio con l'insorgenza di DNR e POD, così come non sono emersi risultati significativi dalla ricerca di una correlazione tra pupillometria e DNR.

I test GEMS, TMT-A e TMT-B hanno dimostrato di poter essere usati nella diagnosi di DNR, fornendo risultati concordi con la letteratura.



## ABSTRACT

**Introduction:** postoperative cognitive decline (POCD) is a mild decline in cognitive abilities that develops following surgery. According to the most updated nomenclature revisions, a cognitive decline that lasts until 30 days post-surgery can be named Delayed Neurocognitive Recovery (DNR). The incidence of this disorder varies between 10% and 56%, depending greatly on the study and the type of surgery the patient undergoes. At the present time, several hypotheses have been postulated on the pathogenesis of this condition and most of them identify DNR as an outcome of neuroinflammation resulting from surgical trauma, while anesthetic drugs also seem capable of altering brain homeostasis, favoring cognitive decline. Due to the lack of standardized criteria for diagnosing DNR, which currently relies on pre- and post-operative cognitive testing, there is a broad interest to determine faster and more effective diagnostic strategies. Infrared automated pupillometry, a rapid and non-invasive analysis allowing measurement of various static and dynamic parameters of the pupil and its response to light, is a tool that can be useful in this context.

**Aim of the study:** the primary outcome of this study is to establish relationships between pupillometric variables and the development of POD or DNR. The secondary outcome is to assess correlations between demographic and anaesthesiologic variables, such as the effect-site concentration ( $C_e$ ) of drugs, anaesthesiologic complications, procedure timings, and the development of POD and DNR.

**Materials and Methods:** this was a prospective observational monocentric study conducted on patients undergoing breast surgery. The incidence of DNR was assessed through neuropsychological tests administered the day before surgery and twenty days post-surgery (General Examination of Mental State, Trail Making Test A and B). Pupillometric measurements were taken before entering the operating room, during anesthesia maintenance, and 15 minutes after awakening. The presence of postoperative delirium was investigated using the 4AT test the day after surgery.

**Results:** none of the pupillometric variables showed a statistically significant correlation with the onset of DNR. Among demographic variables, a lower education level was the only one found to be a risk factor for the development of the disorder ( $p < 0.01$ ). The latency of the Pupillary Light Reflex (PLR) to a light stimulus, measured intraoperatively in both eyes, was correlated with the onset of POD ( $p < 0.05$ ), similarly to a lower  $C_e$  of propofol during anesthesia maintenance (2.70  $\mu\text{g/ml}$  vs 3.40  $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** This study concludes that there is a correlation between intraoperative latency of the PLR to a light stimulus and the development of POD 24 hours after surgery. This finding cannot be explained solely by the effects of anesthetic drugs and likely reflects the inherent cerebral vulnerability of the patient. Intraoperative latency of the PLR to a light stimulus may serve as a potential parameter for identifying patients at greater risk of developing postoperative delirium. The association between burst suppression and intraoperative arousal with the onset of DNR and POD could not be investigated, and no significant results emerged from the correlation between pupillometry and DNR. The GEMS, TMT-A, and TMT-B tests demonstrated their utility in diagnosing DNR, yielding results consistent with existing literature.

# INTRODUZIONE

## 1. DNR

### 1.1. Definizioni

L'anestesia generale è una pratica medica che porta all'abolizione temporanea e controllata della coscienza, della memoria, delle percezioni nocicettive e delle reazioni neurovegetative; a volte, può essere accompagnata dall'abolizione del tono muscolare. Nel complesso, quindi, le tre componenti essenziali della pratica possono essere individuate nell'ipnosi, nell'analgesia e, spesso ma non obbligatoriamente, nella miolisi. L'esecuzione di un'anestesia generale prevede un approccio polifarmacologico specifico per poter gestire al meglio le fasi di induzione, di mantenimento e il risveglio

L'esistenza di un nesso tra anestesia e alterazioni cognitive è accertata da lungo tempo: il primo a descriverla è stato Savage quando, nel 1887, mise in evidenza l'insorgenza di delirium in una serie di "individui predisposti" a seguito dell'esposizione ad anestetici. (1) Nel 1955, Bedford per primo parlò di un declino delle funzioni cognitive a seguito di un'anestesia generale, nei termini di "un effetto avverso dell'anestesia a livello cerebrale nelle persone anziane" (2). Da allora, ha preso il via la ricerca su questo fenomeno, che ancora oggi ne ha compreso solo parzialmente i meccanismi.

Il termine "declino cognitivo postoperatorio" si riferisce a un deterioramento delle attività intellettive che si manifesta dopo un intervento chirurgico. Nessuna società medica, né il DSM-5 (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali), ne hanno mai dato alcuna definizione formale e questa lacuna ha determinato una mancanza di uniformità nella letteratura in merito alla descrizione clinica e alla diagnosi. La mancanza di riconoscimento come patologia a sé stante è responsabile anche di una scarsa conoscenza del fenomeno anche da parte di specialisti medici non anestesisti. Il più importante intervento formale nell'ambito del declino cognitivo postoperatorio è avvenuto nel 2018, con l'istituzione un Consensus Working

Group per definire una nomenclatura adeguata e standardizzata, allineandola ai criteri del DSM-5 e del National Institute for Aging and the Alzheimer Association (NIA-AA).

Le seguenti definizioni sono state individuate(3):

- Disordine neurocognitivo perioperatorio: termine generale che identifica ogni forma di declino cognitivo pre- o postoperatorio.
- Deterioramento cognitivo preesistente: usato per riferirsi a pazienti che, indipendentemente da anestesia e chirurgia, presentano un declino delle funzioni cognitive. Si può classificare come lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) o come maggiore, ovverosia come demenza (major neurocognitive disorder, major NCD).
- Delirium postoperatorio: una patologia che insorge nell'intervallo di tempo compreso tra i 10 minuti dopo il termine dell'anestesia e i primi 7 giorni postoperatori, o eventualmente fino alla dimissione. È comunemente riconosciuto nell'unità di cura postoperatoria come disturbo improvviso, fluttuante e solitamente reversibile dello stato mentale; la forma ipoattiva è la più comune. La diagnosi di delirium segue i criteri del DSM-5, che si basano su (A) la presenza di un disturbo dell'attenzione e della consapevolezza; (B) un esordio acuto e un decorso fluttuante; (C) un ulteriore deficit cognitivo (come memoria, orientamento, linguaggio o abilità visuo-percettive); (D) menomazioni non meglio spiegate dalla demenza e non si verificano in un contesto di livello di coscienza gravemente alterato o coma; e (E) evidenza di un'eziologia medica sottostante o di eziologie multiple.

Per la diagnosi di delirium sono disponibili una serie di test validati, tra cui il Confusion Assessment Method (CAM) e il 4AT, un altro questionario dotato di ottime sensibilità e specificità e caratterizzato da una maggiore rapidità di utilizzo, dalla possibilità di essere eseguito senza necessità di formazione specifica e dalla capacità di porre il sospetto diagnostico anche per forme ipocinetiche di delirium (4,5).

- DNR (Delayed Neurocognitive Recovery): si riferisce al declino cognitivo insorto dopo un intervento chirurgico che persiste fino a 30 giorni dopo l'intervento.

- POCD (Postoperative Cognitive Dysfunction): indica la disfunzione cognitiva post-operatoria nel periodo compreso tra i 30 giorni e i 12 mesi dall'intervento. Va notato che lo specificatore "postoperatorio" è utilizzato per indicare solo una relazione temporale e non implica una causa diretta legata all'anestesia o all'intervento chirurgico.
- Oltre i 12 mesi, si utilizzano le definizioni standard di NCD, sia lieve che maggiore.

## **1.2. Epidemiologia**

La letteratura nell'ambito del disordine cognitivo perioperatorio riporta dati poco concordi in merito all'epidemiologia del disturbo, con incidenze che oscillano tra il 10% e il 56% dei pazienti andati incontro ad un intervento chirurgico (6,7). Numerosi fattori possono essere chiamati in causa per giustificare l'ampiezza di queste stime: la scarsa omogeneità dei criteri di inclusione dei differenti studi, il ricorso a test differenti per diagnosticare il disturbo e la differente tempistica della loro somministrazione, il fatto che numerosi studi siano stati condotti prima che venisse pubblicato il Consensus Working Group del 2018 e il confronto con gruppi di controllo differenti nelle diverse ricerche (8) (9) (10).

L'incidenza di disordine cognitivo perioperatorio presenta una distribuzione variabile in relazione all'età dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore: il 36,6% dei soggetti tra 18 e 39 anni, il 30,4% tra 40 e 59 anni e il 41,4% tra gli over-60 hanno manifestato sintomi di DNR. Nel complesso, a tre mesi di distanza dall'anestesia generale, i pazienti anziani over-60 hanno mostrato un rischio di declino cognitivo due volte superiore rispetto a quelli di età intermedia e giovane (12,7% vs 5,6% vs 5,7%). Inoltre, l'incidenza del disturbo si è dimostrata essere differente a seconda del tipo di chirurgia a cui i pazienti venivano sottoposti, con tassi che raggiungono i vertiginosi valori del 50-70% negli interventi di chirurgia cardiaca (11).

Tipicamente, il disturbo insorge entro i primi 7 giorni post-operatori e l'incidenza decresce poi progressivamente nel periodo successivo. I casi di

comparsa più sono molto rari.

L'insorgenza di DNR correla anche con altri indici epidemiologici: la letteratura evidenzia infatti un aumento del rischio di mortalità entro un anno dall'intervento chirurgico nei pazienti che sono stati colpiti dal ritardato recupero delle funzioni cognitive, con una percentuale del 10,6% rispetto al 2,1% (12)

### **1.3. Patogenesi**

Ad oggi, i meccanismi patogenetici che determinano un ritardato recupero cognitivo a seguito di un'anestesia non sono stati del tutto chiariti; tuttavia, è ormai assodato che sia la chirurgia che la stessa anestesia sono in grado di indurre modificazioni cerebrali

#### **1.3.1. Contributo della chirurgia alla patogenesi del DNR**

I risultati di una serie di studi condotti su animali hanno messo in evidenza che la risposta immunitaria alla chirurgia sembra giocare un ruolo cruciale nella genesi del disturbo. La genesi della risposta infiammatoria può suddividere in tre fasi: l'attivazione dell'infiammazione, l'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica e l'attivazione della microglia.

##### **a) L'innesco periferico dell'infiammazione**

L'esecuzione di un intervento chirurgico, seppur in condizioni di asepsi, determina un trauma in grado di scatenare una risposta infiammatoria a livello del sito di incisione. In risposta a questo insulto, i tessuti danneggiati rilasciano una serie di piccole molecole, i DAMPs (damage-associated molecular patterns), capaci di determinare l'innesco di una risposta infiammatoria. Di particolare interesse per la genesi del DNR sembra essere una particolare classe di DAMPs, le HMGB1 (High Molecular Weight Group Box 1 proteins).

Le HMGB1 sono delle molecole fisiologicamente presenti all'interno

delle cellule eucariotiche: in condizioni di normalità, esse sono confinate all'interno del nucleo dove, tramite legami a debole intensità, interagiscono col DNA agendo da fattori di trascrizione. In caso di necrosi cellulare, ma non in caso di apoptosi, le HMGB1 vengono rilasciate nello spazio extracellulare agendo come DAMPs, ma possono essere anche rilasciate attivamente per amplificare la risposta infiammatoria: i macrofagi attivati, per esempio, sono stati descritti come capaci di secernerle attivamente. (13). Le HMGB1 sono in grado di legarsi ai recettori TLR-4 delle cellule immunitarie, oltre che ai recettori RAGE (Receptor for advanced glycosylation products) espressi dai monociti. Questi recettori determinano l'attivazione di NF-kB, un fattore di trascrizione implicato nell'espressione di citochine proinfiammatorie quali IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$ . Queste tre citochine sono in grado di indurre la sintesi e la secrezione di HMGB1, amplificando ulteriormente la risposta infiammatoria.(14)

Il ruolo di HMGB1 nella patogenesi del DNR è supportato da una serie di evidenze: studi su modelli murini hanno evidenziato una maggiore espressione di HMGB1 nell'ippocampo di ratti sottoposti ad anestesia generale (15), oltre ad una correlazione negativa tra i livelli sierici di HMGB1 e le prestazioni cognitive. Studi condotti sull'uomo hanno evidenziato correlazioni tra HMGB1 ed entità dello stato infiammatorio (16) e livelli elevati di HMGB1 sono stati riscontrati nei pazienti che sviluppano deterioramento cognitivo dopo interventi chirurgici gastrointestinali (17).

b) L'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica

Oltre a dare inizio alla risposta infiammatoria, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$  inducono la sintesi di COX-2 (cicloossigenasi 2) e di metalloproteinasi della matrice (MMP); le prostaglandine prodotte dalla COX-2, unite all'azione diretta delle MMP, determinano un danno strutturale alla barriera ematoencefalica, che diventa molto più permeabile (18).

L'aumento di permeabilità della BEE permette l'ingresso nel SNC di

citochine proinfiammatorie e di monociti attivati, che a loro volta promuovono l'attivazione della microglia e l'infiammazione locale. Studi hanno confermato la presenza di IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  nel tessuto ippocampale di ratti(19) sottoposti a chirurgia e nel liquido cerebrospinale di pazienti umani(20). Inoltre, un'elevata concentrazione di citochine nel SNC è stata correlata a deficit di memoria nei modelli murini(21) e a disfunzione cognitiva nell'uomo(22), suggerendo un legame tra il danneggiamento della BEE, l'azione delle citochine e i deficit cognitivi.

Questo modello patogenetico di aumento di permeabilità della BEE trova riscontro in ambito sperimentale: diversi studi descrivono il ritrovamento di scoperta di IgG, una classe di anticorpi normalmente assente nel SNC, nel tessuto ippocampale di ratti sottoposti a procedure chirurgiche (15) e il riscontro nel plasma dei pazienti affetti da POCD di S-100 $\beta$  e enolasi neurospecifica, proteine tipiche del compartimento cerebrale (23) (24).

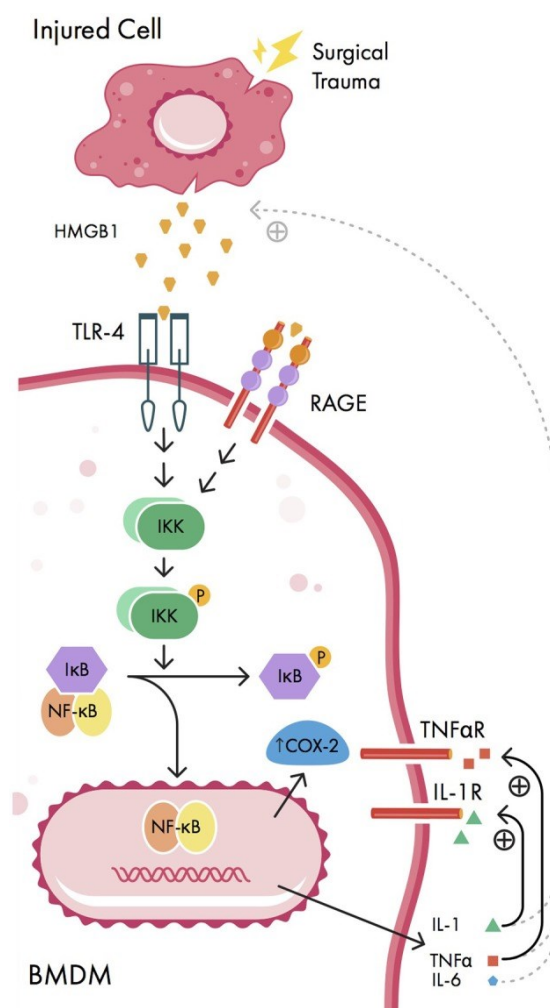
#### c) L'attivazione della microglia

Una volta compromessa la BEE, i monociti possono infiltrarsi nel SNC e contribuire all'infiammazione locale. Questo processo avviene attraverso la produzione di citochine, che attivano la microglia, la cellula specializzata con funzione fagocitaria presente nel SNC.

Fisiologicamente, la microglia mantiene uno stato inattivo grazie all'interazione tra CX3CL1, una chemochina costitutivamente espressa dai neuroni sani, e il suo recettore sulla superficie delle cellule microgliali (25). Tuttavia, quando l'ambiente extracellulare si modifica in senso infiammatorio, le cellule microgliali si attivano differenziandosi in due fenotipi distinti: M1, associato ad un'azione pro-infiammatoria e alta capacità fagocitica, ed M2, che svolge funzioni anti-infiammatorie, riparatrici e di rimodellamento tissutale (26). In presenza delle citochine IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , la microglia tende a

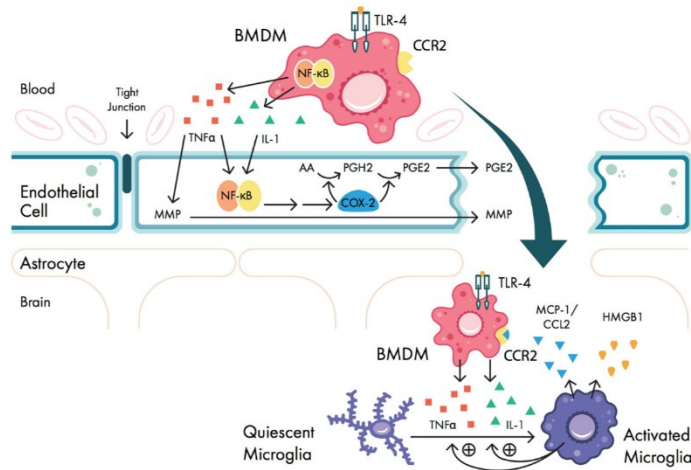


differenziarsi nel fenotipo M1 (27), sostenendo la risposta infiammatoria e provocando le alterazioni della funzionalità neuronale in ultima analisi responsabili della comparsa di DNR. Questa fase è cruciale nello sviluppo della patologia e potrebbe rappresentare un promettente bersaglio terapeutico per il trattamento del disturbo discusso.



**Figura 1:** meccanismo patogenetico responsabile dell'innesco dell'infiammazione in sede periferica.

BMDM, bone marrow derived monocyte; COX-2, cicloossigenasi 2; IKK, IκB kinase; IL-1, interleuchina 1; IL-1R recettore dell'interleuchina 1; IL-6, interleuchina 6 IL-6R, recettore per interleuchina 6; NF-κB, nuclear factor k chain transcription in B cells; P, gruppo fosfato; RAGE, recettori per i prodotti terminali della glicosilazione avanzata; TLR-4, Toll-like receptor 4; TNFα, tumor necrosis factor alpha; TNFαR, TNFα receptor.



**Figura 2:** meccanismo patogenetico responsabile della neuroinfiammazione  
 AA, arachidonic acid; BMDM, bone marrow derived monocyte; CCR2, C-C chemokine receptor type 2; COX-2, cicloossigenasi 2; IKK, I $\kappa$ B kinase; IL-1, interleuchina 1, MMP, metalloproteinasi della matrice, PGE2, prostaglandin E2; PGH2, prostaglandin H2; TLR-4, Toll-like receptor 4; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha;

#### d) Lo stress ossidativo

In aggiunta ai fattori già menzionati, uno dei protagonisti fondamentali nella complessa dinamica del processo patogenetico del DNR è lo stress ossidativo. Il trauma cellulare associato alla chirurgia è in grado di favorire la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che danneggiano in tessuti periferici; inoltre, i ROS si sono dimostrati in grado di aumentare la permeabilità della BEE(16).

Anche la microglia rilascia ROS se stimolata da molecole proinfiammatorie come HMGB1(28) e S-100 $\beta$  (29), esponendo i neuroni all'azione gravemente nociva di queste molecole.

L'azione dello stress ossidativo è sicuramente infausta per tutte le strutture del sistema nervoso centrale; tuttavia, l'ippocampo sembra essere particolarmente vulnerabile al suo effetto (30). Per comprendere il meccanismo di questa sensibilità, si offrirà ora una rapida descrizione

del funzionamento dei circuiti ippocampali.

La genesi della memoria avviene in virtù di un processo noto come “potenziamento a lungo termine” (LTP). Esso prende inizio quando un neurone presinaptico rilascia glutammato; i neuroni ippocampali possiedono tre tipi di recettori per il glutammato: un recettore metabotropico (mGluR), e i recettori ionotropici NMDA e AMPA. In condizioni fisiologiche, in caso di stimolazione a bassa intensità (ovverosia in caso di evento che non verrà ricordato), il glutammato è in grado di attivare solo i recettori mGluR e AMPA, poiché il recettore NMDA è bloccato dalla presenza di ioni Magnesio (Mg) nel suo sito di legame. Tuttavia, l'aumento dell'intensità del segnale (in presenza quindi di un evento che verrà ricordato), determina la genesi di un potenziale di membrana più elevato nella cellula post-sinaptica, rimuovendo l'inibizione causata dal Mg e attivando il recettore NMDA. Quest'ultimo, permeabile al calcio, permette l'entrata di ioni  $Ca^{2+}$  nel neurone post-sinaptico, innescando la cascata di attivazione dell'enzima calcio-dipendente CaM-Kinasi. Ciò porta alla fosforilazione del recettore AMPA, aumentandone la sensibilità al glutammato e innescando il rilascio di secondi messaggeri che amplificano ulteriormente il processo. Il risultato è il potenziamento persistente della trasmissione neuronale in alcune sinapsi, contribuendo alla memoria a lungo termine(31).

Le citochine pro-infiammatorie possono interferire negativamente con la regolazione della trasmissione neuronale nell'ippocampo e il processo di LTP, favorendo in ultima analisi la genesi di danni da eccitotossicità glutammatergica; questo fenomeno, chiaramente, si traduce in una compromissione delle funzioni cognitive(32).

Allo stesso tempo, le HMGB1 stesse possono potenziare la conduzione glutammatergica mediata da NMDA, portando a eccitotossicità (33), mentre il  $TNF-\alpha$  può ridurre la trasmissione inibitoria diminuendo l'attività dei recettori GABA(34). Questo meccanismo alterato di trasmissione sinaptica in risposta alle citochine pro-infiammatorie è un elemento cruciale nella genesi dei danni da neuroinfiammazione e

contribuisce a determinare la sintomatologia del DNR.

e) Il ruolo dell'omeostasi citochinica

Oltre ai danni finora discussi, va sottolineato che le citochine svolgono anche un ruolo importante nella regolazione della risposta antinfiammatoria attraverso l'arco riflesso vagale(18). I DAMPs rilasciati dalle cellule danneggiate durante la chirurgia vengono catturati dalle afferenze vagali, che trasmettono il messaggio al nucleo del tratto solitario(35). Da qui, l'informazione viene trasmessa attraverso il nucleo motore dorsale del vago, passando per il ganglio celiaco e terminando nel nervo splenico(36). Le fibre del nervo splenico contraggono rapporti stretti con i linfociti T, che esprimono recettori  $\beta_2$  adrenergici. Quando attivati, questi recettori inducono un aumento della trascrizione dell'enzima colina acetil-transferasi, favorendo la sintesi di acetilcolina. Questa molecola, legandosi al recettore nicotinico per l'acetilcolina  $\alpha_7$  presente nei macrofagi circolanti, inibisce la via di segnalazione di NF- $\kappa$ B, riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie(18). Inoltre, la stimolazione vagale promuove la produzione di linfociti Treg e la secrezione di citochine anti-infiammatorie come l'IL-4 (che favorisce la differenziazione della microglia nel fenotipo M2) e l'IL-10(37) (38).

Questa complessa interazione tra citochine, sistema nervoso e risposta vagale suggerisce che aumentare i livelli di acetilcolina circolante, ad esempio utilizzando inibitori dell'acetilcolinesterasi come la fisostigmina, potrebbe rappresentare un'ulteriore strategia terapeutica per il trattamento del POCD.

Le ricerche condotte fino ad oggi hanno importanti implicazioni per la pratica clinica. Ad esempio, uno studio condotto da Xuling et al. ha effettuato una metanalisi su diversi studi per identificare biomarcatori correlati all'insorgenza di DNR e delirium post-operatorio (POD). È emerso che i biomarcatori infiammatori IL-6 e PCR risultano correlati a entrambe le condizioni nel periodo post-operatorio. Altri biomarcatori, come S-100 $\beta$  e IL-8, mostrano una maggiore specificità per il delirium

post-operatorio, sia prima che dopo l'intervento chirurgico. Questi risultati potrebbero essere utilizzati per predire il rischio individuale di sviluppare tali complicanze e orientare le strategie di trattamento (39).

### **1.3.2. Contributo dell'anestesia alla genesi del DNR**

Oltre agli effetti della chirurgia, va considerato il contributo dell'anestesia stessa alla genesi del DNR: si è osservato, infatti, che i farmaci anestetici possono innescare una serie di reazioni dannose per il cervello.

Innanzitutto, sia i farmaci anestetici endovenosi che quelli inalatori si sono dimostrati in grado di provocare apoptosi neuronale attraverso l'iperfosforilazione della proteina tau, principalmente tramite l'attivazione della chinasi GSK-3 $\beta$ . Inoltre, nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici di bypass arterioso coronarico (CABG) che sviluppano il DNR, sono stati osservati livelli sierici più bassi di A $\beta$ -42 e A $\beta$ -40 (40).

Queste due osservazioni, considerate nel loro insieme, lasciano intendere che la patogenesi del DNR possa includere anche fenomeni simili a quelli che colpiscono i soggetti affetti da malattia di Alzheimer.

I farmaci impiegati durante l'anestesia hanno inoltre dimostrato avere effetti sull'espressione genica di molecole implicate nell'omeostasi neuronale, quali il BDNF, interferendo con la via di segnalazione di mTOR (41). Allo stesso modo, essi interagiscono con proteine di membrana quali i canali ionici espressi da neuroni, dalla glia e dalle cellule infiammatorie. La letteratura evidenzia interazioni tra farmaci anestetici e canali GABA, NMDA, canali per il calcio e per il potassio.

L'attivazione dei canali del calcio è associata sia alla genesi degli effetti clinici desiderati, come l'ipnosi, che effetti collaterali indesiderati, come la mitocondriopatia, l'apoptosi e la morte cellulare. È interessante notare che la nimodipina, un antagonista del canale del calcio di tipo L, si è dimostrata in grado di proteggere da deficit cognitivi indotti da farmaci

anestetici come sevoflurano o isoflurano(42).

In conclusione, è sicuramente possibile affermare che il DNR rappresenta un fenomeno complesso, e che la ricerca continua a fornire importanti informazioni per comprenderne i meccanismi e individuare possibili strategie terapeutiche per prevenire o mitigare questo disturbo cognitivo che segue gli interventi chirurgici.

Va notato che fattori come la genetica, l'età e le comorbidità svolgono un ruolo aggravante nell'insorgenza del declino cognitivo, contribuendo sia come fattori di rischio che come fattori eziologici.

#### **1.4. Fattori di rischio**

Numerosi fattori di rischio sono stati individuati nell'ambito del DNR. Per comodità nella trattazione, vengono suddivisi in preoperatori, intraoperatori e postoperatori

##### **1.4.1. Fattori di rischio preoperatori:**

- Età avanzata: la letteratura è concorde nell'affermare che l'invecchiamento sia il principale fattore di rischio per lo sviluppo di DNR. Si ricorda inoltre, come già descritto nel corso del paragrafo sull'epidemiologia del disturbo, che i soggetti anziani presentano sia un'incidenza che una persistenza del disturbo a 3 mesi più alta rispetto ai soggetti giovani. Sulle ragioni della maggiore suscettibilità della popolazione geriatrica al disturbo esistono numerose ipotesi: alcuni studi hanno dimostrato che l'età avanzata è associata a un aumento della neuroinfiammazione, meccanismo chiave del processo patogenetico del DNR (43).
  
- Basso livello di istruzione: numerose evidenze individuano la scarsa scolarità come un importante fattore di rischio per la genesi di DNR (1,12,44,45). Secondo la letteratura, la scolarità contribuisce ad aumentare la riserva cognitiva del soggetto, rendendolo più resiliente

ad eventi stressanti (44).

- Abuso alcolico: in letteratura è descritta la correlazione tra dipendenza da alcol e disfunzione cognitiva postoperatoria dopo chirurgia, sia cardiaca che non cardiaca. Negli studi in questione, l'associazione con la disfunzione cognitiva postoperatoria è stata effettuata su domini neurocognitivi selettivi (ad es. funzioni visuospatiali ed esecutive) e l'abuso di alcol è stato descritto come un fattore rischio per il declino cognitivo (46) (47).
- Declino cognitivo (Mild Cognitive Impairment, MCI / Alzheimer): essere affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI) o da malattia di Alzheimer aumenta il rischio di DNR e POCD, probabilmente a causa della minore riserva funzionale con cui il paziente affronta l'anestesia e l'intervento chirurgico (48).

Non vanno dimenticati, inoltre, gli effetti Alzheimer-mimetici di alcuni farmaci anestetici quali isoflurano e sevoflurano: come già accennato precedentemente, essi sono in grado sia di indurre la genesi di frammenti di amiloide A $\beta$ 40-A $\beta$ 42, che di indurre iperfosforilazione della proteina Tau (49), favorendo il meccanismo patogenetico di danno della demenza.

- Rapporto A $\beta$ /Tau: secondo alcuni autori(50) (51) la misurazione del rapporto A $\beta$ /Tau o il dosaggio dei livelli sierici di proteina A $\beta$ 42, potrebbero indicare il rischio del paziente di sviluppare DNR a seguito di un'anestesia generale. È stato osservato, infatti, che i pazienti che presentavano concentrazioni minori di queste molecole nel sangue erano più prone a sviluppare il disturbo; questa correlazione è spiegabile in virtù del fisiologico meccanismo di clearance di A $\beta$ 42, che viene riversata nel sangue come "prodotto di scarto" proveniente dal sistema nervoso centrale a livello delle granulazioni subaracnoidee del Pacchioni, al termine della

circolazione del liquor cerebrospinale. I livelli minori di A $\beta$ 42 rispecchiano una deficitaria clearance della molecola a livello encefalico e, quindi, un aumentato rischio di danno neuronale da placche amiloidi.

- Altri fattori di rischio preoperatori: la letteratura sul DNR riporta numerose correlazioni tra DNR e altre condizioni patologiche, che possono essere quindi individuate come fattori di rischio: a titolo d'esempio, si citano:
  - Depressione preoperatoria(52)
  - Deficit di vitamina D (53) (54)
  - Varianti alleliche del gene ApoE: l'assetto allelico ApoE4 è stato individuato come responsabile di forme genetiche ad insorgenza precoce della malattia di Alzheimer (55), ed è stato correlato anche allo sviluppo di DNR(56).

#### **1.4.2. Fattori di rischio intraoperatori:**

- Intensità della risposta infiammatoria: è già stato descritto come l'intervento chirurgico sia in grado di generare una risposta infiammatoria nell'organismo del paziente e, durante la trattazione della patogenesi del disturbo, è stato messo in luce il ruolo essenziale che l'infiammazione ricopre nella genesi del DNR. È evidente, quindi, che maggiore è l'entità di questa risposta flogistica, tanto più probabile sarà la genesi delle lesioni determinanti il DNR. In termini di intensità di risposta flogistica evocata, è importante osservare che non tutti i tipi di chirurgia sono paragonabili: in chirurgia cardiaca con CEC, ad esempio, il sangue è esposto a superfici estranee che hanno la potenzialità di stimolare le risposte pro-infiammatorie, aumentando di conseguenza il rischio. È chiaro che chirurgie meno invasive, quali la chirurgia senologica, sono associate a risposte infiammatorie meno intense.



- Durata dell'intervento chirurgico: è riportato come, all'aumentare della durata dell'intervento chirurgico, sia possibile osservare un consensuale aumento dell'incidenza di DNR. Un discorso analogo vale anche per la durata dell'intubazione (57)
- Gestione della pressione arteriosa intraoperatoria: numerosi studi hanno studiato l'associazione tra bassa pressione sanguigna durante la chirurgia cardiaca e declino cognitivo. La letteratura suggerisce che l'ipotensione intraoperatoria favorisca il successivo sviluppo di DNR: nonostante le richieste metaboliche dell'encefalo durante l'anestesia cerebrale siano effettivamente minori rispetto a quelle durante lo stato di veglia, è possibile che valori pressori troppo bassi possano superare le capacità di compenso dell'autoregolazione cerebrale, causando una insufficiente perfusione dell'organo(58).
- Autoregolazione cerebrale alterata: alcuni autori, al contrario, suggeriscono che non sia tanto il controllo della pressione arteriosa a costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di DNR, quanto un'anomala capacità di adattamento del letto vascolare cerebrale alle variazioni di flusso (58). Tale fattore è stato principalmente indagato in interventi di cardiocirurgia, mentre sono necessarie ulteriori analisi per valutare il suo ruolo in interventi non cardiologici.
- Scelta dei farmaci anestetici: la letteratura non è concorde sull'impatto che i due principali metodi di esecuzione dell'anestesia intraoperatoria, l'anestesia totalmente endovenosa o l'anestesia di combinazione endovenosa-gassosa, abbiano sulla genesi del DNR. Nel complesso, la maggior parte degli studi in questo senso si è rivelata inconcludente (59)
- Gestione della temperatura corporea: la temperatura corporea durante un intervento chirurgico è in grado di influenzare l'outcome

neurologico dei pazienti. I meccanismi alla base delle proprietà benefiche del TTM (Target Temperature Management) sono multifattoriali e includono:

- a) riduzioni del metabolismo cerebrale del glucosio e del consumo di ossigeno(60)(61);
- b) alterazioni dei percorsi che mediano l'accumulo di neurotrasmettitori eccitotossici, acidosi intracellulare, afflusso di calcio intracellulare e produzione di radicali liberi di ossigeno e protezione della fluidità delle membrane lipoproteiche (62)(63);
- c) alterazioni nell'espressione di *cold shock protein* (63)(64)(65);
- d) riduzione dell'edema cerebrale (66)(67);
- e) riduzione del rischio di attività epilettiche attraverso proprietà di stabilizzazione elettrica (63).

Alcuni ricercatori hanno proposto che il cervello potrebbe essere suscettibile all'insulto durante il riscaldamento da ipotermia, in particolare se i meccanismi di autoregolazione cerebrale non sono in grado di compensare un improvviso aumento dell'attività metabolica associata a cambiamenti di temperatura (65). Sono stati condotti degli studi per esaminare l'effetto del tasso di riscaldamento sul POCD, e tutti questi hanno mostrato un beneficio nel risultato post-operatorio associato a un riscaldamento più lento.

Non è ad oggi noto tuttavia il ruolo dell'ipotermia nei confronti del POCD in caso di chirurgia non cardiaca. Nei pochi studi a disposizione, le opinioni si rivelano contrastanti (68)(69). Sono necessari, pertanto, ulteriori approfondimenti in merito;

- Impiego di farmaci neuroprotettivi: numerose molecole sono state studiate per il loro potenziale benefico nella protezione della funzione cognitiva durante l'intervento chirurgico. La lidocaina, per esempio, è stata associata ad una riduzione della risposta infiammatoria durante interventi di cardiocirurgia, prevenendo la genesi di DNR in una quota di pazienti. Non è ancora stato stabilito, tuttavia se questo effetto

protettivo possa essere riprodotto con il medesimo beneficio in altri tipi di chirurgia(70).

### **1.4.3. Fattori di rischio postoperatori:**

I fattori di rischio postoperatori per lo sviluppo di DNR riguardano principalmente la gestione del paziente. Possono essere divisi in due grandi gruppi:

- Fattori di rischio specifici per il paziente in terapia intensiva

Durante il ricovero in terapia intensiva di un paziente sottoposto ad intervento chirurgico possono esserci numerosi fattori che possono aumentare l'incidenza di DNR.

- a) La gestione non corretta della sedazione è stata riportata come un fattore di rischio per l'insorgenza di DNR, in particolare in caso di sedazioni prolungate e profonde: esse sono infatti associate a tempi di ricovero maggiori, ventilazione meccanica prolungata e maggior ricorso ad indagini radiologiche per la valutazione dello stato mentale. In termini di scelte farmacologiche, la letteratura sembra evidenziare un ruolo benefico della dexmedetomidina, un agonista  $\alpha_2$ -adrenergico, mentre è ormai accertato che le benzodiazepine favoriscano lo sviluppo del disturbo(71).
- b) Recentemente, è stata avanzata l'ipotesi che la ventilazione meccanica prolungata possa contribuire all'insorgenza del deterioramento cognitivo dopo interventi chirurgici, anche se il meccanismo sottostante non è ancora completamente compreso. Una delle possibili spiegazioni riguarda la risposta neurologica precoce innescata dalla MV e i suoi effetti sul sistema nervoso centrale, che sembrano correlarsi all'infiammazione sistemica.(72)
- c) Delirium post-operatorio (POD): il delirium è una complicanza comune nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e la sua corretta gestione è di cruciale importanza, dato che questo disturbo è correlato con un aumento dei rischi di mortalità, di DNR e con peggiore stato funzionale del paziente alla dimissione, oltre a

prolungare i tempi di ventilazione meccanica e degenza ospedaliera. Per migliorare il rilevamento del delirio, è fondamentale eseguire una valutazione completa su base giornaliera utilizzando scale convalidate, come il metodo di valutazione della confusione (CAM) e CAM-ICU, che consentono di individuare in modo tempestivo eventuali segni di delirio e intervenire prontamente. La prevenzione dell'insorgenza di delirium riveste un ruolo essenziale nella gestione del disturbo e si focalizza su interventi ambientali come il mantenimento di un ambiente silenzioso e favorevole al riposo, fornire adeguato supporto familiare, facilitare una comunicazione chiara e assicurare un adeguato controllo del dolore e della dispnea. In termini di terapia farmacologica, è importante sottolineare non vi è indicazione ad una profilassi farmacologica, se non nei pazienti tossicodipendenti a rischio di sviluppare una sindrome da astinenza. L'uso dei farmaci dovrebbe essere riservato ai pazienti con delirio confermato e, in tali casi, la dexmedetomidina rappresenta il farmaco di scelta, soprattutto per pazienti con agitazione grave o che stanno progressivamente svezzandosi dalla ventilazione meccanica invasiva (73).

- Fattori di rischio generali

- a) Inadeguato controllo del dolore cronico: secondo uno studio di Moriarty et al(74) Il dolore è in grado di alterare le capacità cognitive del paziente, interferendo in maniera più significativa con gli ambiti della memoria e dell'attenzione. La forza di questa correlazione si accentua all'aumentare dell'età dei pazienti
- b) Alterato ritmo circadiano e insufficiente qualità del sonno: le evidenze suggeriscono che l'aggiunta di melatonina durante il periodo peri-operatorio in pazienti anziani sottoposti a artroplastica dell'anca con anestesia spinale potrebbe portare a miglioramenti nell'incidenza di DNR, indicando che il ripristino della normale funzione circadiana e il raggiungimento di una

buona qualità del sonno possono giocare un ruolo chiave nella prevenzione o nel trattamento del ritardato recupero neurologico(75)

In sintesi, si può affermare che numerosi sono i fattori di rischio per lo sviluppo di DNR e che, per ragioni dovute alla fisiologia e al rischio relativo di doversi sottoporre ad un intervento chirurgico, i pazienti anziani risultano essere la fascia di popolazione più esposta ad essi. Un approccio multidisciplinare e un'attenta gestione dei pazienti potrebbero aiutare a ridurre l'incidenza del DNR e migliorare i risultati post-operatori, ma è comunque fondamentale continuare lo studio di questo disturbo per approfondire la comprensione dei meccanismi che ne stanno alla base, in modo da identificare nuove strategie preventive e terapeutiche.

### **1.5. Diagnosi**

Considerata la scarsa concordanza del mondo scientifico nell'ambito del DNR, anche per elementi basilari quali la definizione, a cui si è giunti solo di recente, è facile comprendere il motivo per cui anche le modalità per la diagnosi del disturbo sono poco standardizzate.

In generale, il DNR viene identificato sottoponendo il paziente chirurgico ad una batteria di test neurocognitivi prima e dopo l'intervento, in modo da poter apprezzare un'eventuale variazione di prestazione; tuttavia, la tipologia di test cognitivi da utilizzare e il momento ideale per la somministrazione non sono stati ancora definiti chiaramente, portando ad una notevole eterogeneità nella letteratura sulla diagnosi di DNR(11). Secondo lavori di revisione di letteratura, i domini cognitivi più comunemente valutati per valutare l'insorgenza di DNR sono apprendimento, memoria, attenzione e concentrazione.

Una tematica di fondamentale importanza riguardo all'uso dei test neurocognitivi per la diagnosi di DNR è proprio la tempistica di somministrazione, fattore che più di tutti ha il potenziale di influenzare

l'accuratezza dei risultati.

Inoltre, sia nel periodo preoperatorio che postoperatorio, la performance cognitiva del paziente può essere influenzata da vari fattori, tra cui il dolore, i farmaci somministrati, l'ansia, la depressione, eventuali complicanze chirurgiche o uno stato infiammatorio acuto. Nei pazienti anziani, che sono a maggior rischio di DNR, il decorso cognitivo post-operatorio sembra dipendere strettamente dallo stato cognitivo preoperatorio e dall'esito clinico dopo l'intervento: in altre parole, se l'intervento è riuscito e ha migliorato la qualità di vita del paziente, è probabile che la cognitivtà del soggetto possa addirittura migliorare rispetto al pre-operatorio. Al contrario, nel caso di complicanze o insuccesso dell'operazione, è molto probabile un peggioramento cognitivo nell'anziano(76). È fondamentale quindi considerare il valore cognitivo preoperatorio come punto di riferimento per valutare la situazione neurocognitiva post-operatoria.

Per i test cognitivi peri-operatori, seppure si inseriscano in un contesto temporale più ristretto, esistono comunque delle raccomandazioni: è consigliabile, ad esempio, evitare di somministrarli il giorno stesso dell'intervento, poiché il paziente potrebbe ancora essere influenzato dagli effetti dell'anestesia e dai postumi immediati dell'operazione.

I test postoperatori, al contrario, possono essere eseguiti in un ampio intervallo temporale, con la letteratura che individua come ottimali le tempistiche di una settimana e di tre mesi postoperatori, compatibilmente con il quadro clinico e con la presenza di eventuali fattori confondenti(77). Se il primo test post-operatorio viene eseguito entro i primi tre giorni dall'intervento, è consigliabile anche uno screening per la ricerca di eventuali segni di delirium post-operatorio, utilizzando il Confusion Assessment Method (CAM)(78).

In ambito neuropsicologico esistono numerosi test per indagare lo stato mentale, ma non tutti sono altrettanto sensibili nel rilevare le lievi alterazioni cognitive tipiche del POCD o della Mild Cognitive Impairment (MCI),

mentre altri richiedono tempi molto lunghi per essere eseguiti, oltre che conoscenze specialistiche.

Ad esempio, test quali il Mini-Mental State Examination (MMSE) e l'Abbreviated Mental Test (AMT) sono di comune utilizzo nel percorso diagnostico della malattia di Alzheimer, trovando anche ampie applicazioni nell'ambito della ricerca, ma non sono sufficientemente sensibili per rilevare le sottili alterazioni cognitive tipiche del DNR o del MCI(79) (80). Al contrario, altri test come il Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), l'Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-III) e il Quick Mild Cognitive Impairment Screen (Qmci) hanno dato risultati promettenti per l'utilizzo in ambiente peri-operatorio. Il MoCA, ad esempio, è stato studiato come test diagnostico per il DNR in pazienti sottoposti a diversi tipi di interventi chirurgici, tra cui chirurgia generale vascolare, neurochirurgica e di emergenza, rivelandosi adeguato a questo scopo (81) (82) (83). Inoltre, il Trail Making Test (parti A e B, TMT A-B) e il Digit Span Test sono altre tipologie di test neurocognitivi considerati attendibili per la diagnosi del POCD (84) (85) (86).

Un gruppo di ricercatori italiani ha recentemente introdotto un nuovo test per la valutazione dello stato mentale, il General Examination of Mental Status (GEMS). Questo test valuta, analogamente a MMSE e MoCA, una serie di funzioni cognitive attraverso prove di orientamento, memoria immediata e di richiamo, memoria di lavoro, denominazione, comprensione verbale, fluenza verbale e comprensione di metafore, a cui si aggiungono due prove di valutazione di prassie: il disegno di un orologio e la risoluzione di un semplice puzzle. Il GEMS, rispetto ad altri test, presenta delle caratteristiche che ne migliorano la sensibilità: innanzitutto, la mancanza di effetto tetto nei soggetti sani permette di rappresentare meglio la variabilità interindividuale; a differenza di MMSE e MoCA, il calcolo del punteggio globale del GEMS prevede la somma delle medie ponderate delle differenti sezioni di cui il test è composto, garantendo un maggior equilibrio e evitando che risultati scadenti in sezioni con pochi punti totali vengano mascherati da punteggi buoni in sezioni con più punti; infine, il punteggio del GEMS prevede una

correzione che tiene conto dell'indice composito di riserva cognitiva, uno strumento più trasversale rispetto alla sola scolarità nell'indicare abilità e conoscenze acquisite nel corso della vita e che è ritenuto superiore nel predire la performance cognitiva di un soggetto rispetto alla sola educazione(87). La determinazione dell'indice di riserva cognitiva avviene tramite la compilazione di un semplice questionario, il CRIq(88)

La validità del GEMS nella valutazione dello stato cognitivo dei pazienti, e quindi la sua applicabilità anche alla diagnosi del DNR, è supportata anche dalla forte correlazione che presenta con i risultati del MoCA(89)

Per implementare ulteriormente la capacità di diagnosi del DNR, sono attualmente in fase di studio approcci differenti rispetto ai test neurocognitivi, tra cui l'utilizzo di biomarker o tecniche neuroradiologiche: i marker sierologici più promettenti in questo senso sono il dosaggio dell'enolasi neurone-specifica, di S100 $\beta$  e la misurazione del rapporto A $\beta$ /Tau, mentre gli studi di neuroimaging hanno utilizzato la risonanza magnetica cerebrale per correlare il DNR ad una riduzione del volume talamico e ippocampale, oltre che ad una riduzione del flusso ematico cerebrale(90).

Considerato l'enorme panorama di possibilità diagnostiche utilizzabili per il DNR, appare evidente la necessità di nuovi studi per elaborare un consensus internazionale sulle strategie da adottare per la diagnosi di questo disturbo. I test neurocognitivi, per il futuro a breve termine, sembrano rimanere i migliori strumenti a disposizione dei clinici ma non bisogna dimenticare che, per poter garantire il loro pieno potenziale diagnostico, devono essere utilizzati da personale adeguatamente formato: in questo senso, può risultare utile una collaborazione multidisciplinare tra le figure dell'anestesista e del neuropsicologo.

## **1.6. Prevenzione e trattamento**

Ad oggi, non esiste nessun trattamento specifico approvato per il DNR. Fino



a quando non verranno definite linee guida ufficiali, l'analisi e la gestione dei fattori di rischio e la diagnosi precoce restano il migliore approccio possibile per affrontare il disturbo. Si individuano quindi una serie di interventi mirati.

### **1.6.1. Interventi sul paziente**

È già stato discusso come età, livello di scolarità e presenza di una preesistente fragilità cognitiva siano dei fattori di rischio per lo sviluppo di DNR. Alla luce di queste evidenze, è chiaro che promuovere un invecchiamento in buona salute, favorendo anche attività per il mantenimento delle funzioni cognitive, è di fondamentale importanza per proteggere gli anziani dal ritardato recupero neurocognitivo. Queste attività devono ovviamente essere affiancate da un adeguato supporto sociale e dalla qualità dell'assistenza medica.

Utile è la collaborazione con la figura del geriatra per poter effettuare una valutazione globale della fragilità del paziente, individuando soggetti particolarmente a rischio.(91)

### **1.6.2. Tecniche chirurgiche**

Il progresso della tecnica chirurgica, che rende gli interventi sempre meno traumatici e impattanti sulla qualità di vita, è purtroppo controbilanciato un'età media del paziente chirurgico sempre maggiore, dato che si associa ad un aumento della fragilità. Approcci innovativi, quali l'ormai consolidato protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di DNR nel paziente chirurgico agendo attraverso una minimizzazione dello stress dovuto all'intervento: questo obiettivo si concretizza attraverso misure quali un approccio restrittivo alla fluidoterapia endovenosa, la rialimentazione enterale precoce, il coinvolgimento sociale tempestivo e l'allenamento muscolare inspiratorio.(91)

### **1.6.3. Interventi farmacologici**

Sono stati condotti degli studi che suggeriscono che l'impiego di

farmaci a scopo neuroprotettivo potrebbe prevenire l'insorgenza di DNR in una quota di pazienti. Ad oggi, queste conoscenze non sono ancora state riunite in un protocollo farmacologico ad uso dell'anestesista.

- i) Statine: la somministrazione di atorvastatina si è dimostrata protettiva rispetto alla genesi di DNR, indipendentemente dalla colesterolemia del paziente (92)
- ii) Solfato di magnesio: lo studio è stato condotto su pazienti cardiocirurgici, a cui venivano somministrati di 780mg di MgSO<sub>4</sub> durante l'induzione dell'anestesia, seguiti da 3169mg in infusione continua per 24 ore. I pazienti trattati con solfato di magnesio presentavano tassi di incidenza di DNR inferiori rispetto ai controlli (93)
- iii) Insulina: la somministrazione intranasale di insulina è associata al miglioramento di una serie di funzioni cognitive (tra cui la memoria di lavoro e la fluidità verbale). Si ritiene che questo beneficio sia dovuto al signalling del recettore dell'insulina, che si associa ad una riduzione dell'iperfosforilazione della proteina tau(94)
- iv) Dexmedetomidina: la somministrazione perioperatoria di dexmedetomidina è associata ad una riduzione dell'incidenza di DNR e ad un miglioramento dei punteggi al MMSE(95)
- v) Desametasone: la somministrazione di desametasone si è associata ad un effetto protettivo sull'incidenza di DNR dopo chirurgia cardiaca, oltre che sull'entità di infiammazione sistemica (indicata dai livelli di proteina C-reattiva) (96)

In sintesi, l'approccio al DNR deve essere trasversale e di ampio respiro, includendo un'attenta e personalizzata analisi dei fattori di rischio che ciascun paziente può presentare e una corretta gestione del periodo perioperatorio. È necessaria ulteriore ricerca per poter approfondire le conoscenze sul potenziale neuroprotettivo dei farmaci applicato al DNR, con la speranza di poter giungere ad un protocollo univoco e standardizzato

per la prevenzione, o addirittura la cura, di questo disturbo.

## **2. PUPILLOMETRIA**

### **2.1. Anatomia e fisiologia del riflesso pupillare**

Il riflesso pupillare è un riflesso che regola la dimensione della pupilla in risposta a stimoli luminosi che giungono alla retina. Esso si compone di movimenti di costrizione o di dilatazione della pupilla, a loro volta dati dall'attivazione di una via parasimpatica o ortosimpatica. In particolare, è possibile individuare due differenti fenomeni che, nel loro insieme, prendono il nome di "riflesso pupillare": il riflesso pupillare alla luce (in inglese, pupillary light reflex, PLR) e il riflesso di dilatazione pupillare (in inglese, pupil dilatation reflex, PDR).

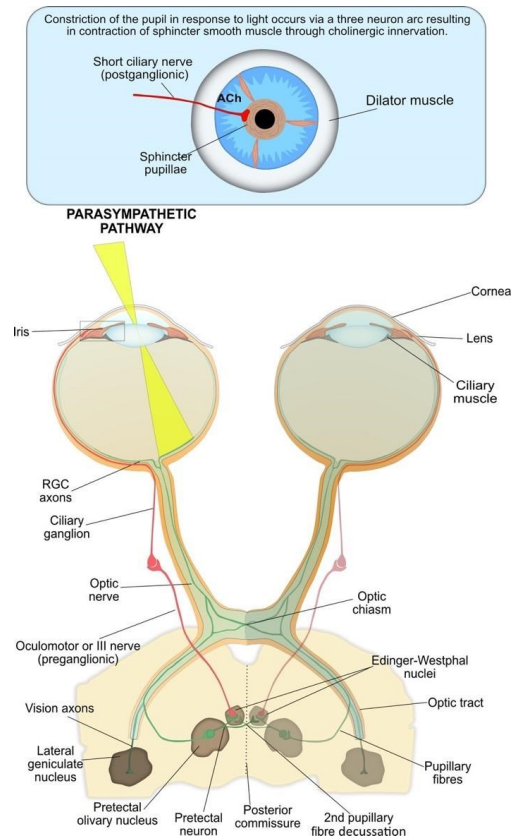
La costrizione della pupilla, o miosi, è un processo mediato dal sistema nervoso parasimpatico e attivato dal riflesso di accomodazione o dal riflesso alla luce. Entrambe le vie convergono sul nucleo di Edinger-Westphal e poi sul ganglio ciliare, situato nella massa adiposa posteriormente nella cavità orbitaria, tra il nervo ottico ed il muscolo retto laterale.

Per quanto riguarda il riflesso alla luce, di maggior interesse nell'ambito della pupillometria, la sua componente afferente origina dalla retina e, in particolare, dalla stimolazione di coni, bastoncelli e cellule intrinsecamente fotosensibili i quali mediano, rispettivamente, la fase più precoce e la fase più tardiva del riflesso pupillare. Tramite il nervo ottico, il segnale luminoso viene trasferito al nucleo olivare pretettale omolaterale, da cui si dipartono proiezioni dirette ai nuclei di Edinger-Westphal sia omo- che controlaterali. Questa bilateralità rende conto della consensualità del riflesso pupillare alla luce.

La componente efferente del riflesso di costrizione prende origine dal nucleo di Edinger-Westphal, e viaggia attraverso le fibre del III nervo cranico, raggiunge il seno cavernoso e da lì si impegna nella fessura orbitaria superiore e arriva a fare sinapsi nel ganglio ciliare.

Da qui, i rami ciliari dei nervi ciliari brevi raggiungono il muscolo costrittore

della pupilla.



**Figura 3:** illustrazione della via parasimpatica implicata nella miosi pupillare.

*ACh, acetilcolina; RGC, cellule gangliari retiniche*

La dilatazione pupillare, o midriasi, è realizzata tramite la contrazione del muscolo dilatatore della pupilla, innervato dal sistema nervoso simpatico; la via, quindi, utilizza la noradrenalina come neurotrasmettitore. Il riflesso si configura come un sistema a tre neuroni:

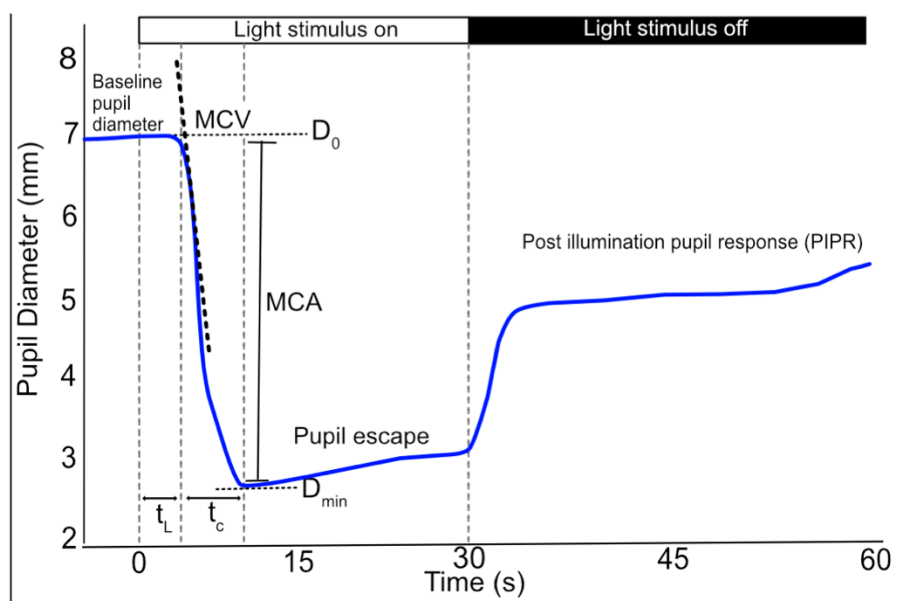
- Primo neurone: il suo corpo cellulare è tipicamente situato all'interno dei nuclei arcuato e paraventricolare dell'ipotalamo ipsilaterale, da dove invia proiezioni che attraversano tronco encefalico e midollo spinale cervicale, fino a raggiungere il secondo neurone
- Secondo motoneurone: sono collocati a livello del nucleo ciliospinale di Budge, un centro di integrazione che riceve afferenze anche da neuroni che mediano il cambiamento nel tono simpatico in risposta alla veglia e al dolore. Il nucleo di Budge si estende da C8 a T2 e gli assoni escono dal midollo spinale e attraversano la parte superiore del torace

fino a raggiungere l'arteria succlavia e prendere poi rapporto con la carotide comune. A livello del bulbo carotideo si trova il ganglio cervicale superiore, contenente il corpo cellulare dei terzi motoneuroni, gli ultimi della via.

- Terzo motoneurone: dal ganglio cervicale superiore i fasci nervosi si dirigono cranialmente e proseguono ad innervare il muscolo tarsale di Mueller, il dilatatore della pupilla e le ghiandole sudoripare del viso. Le fibre che giungeranno ai primi due bersagli aderiscono alla carotide interna, raggiungono il seno cavernoso omolaterale e seguono l'arteria oftalmica verso l'orbita.

I rami ortosimpatici entrano a far parte dei nervi ciliari brevi e del nervo ciliare lungo, ramo della branca oftalmica del trigemino.

La dinamica del PLR presenta un pattern fisso, costituito da quattro fasi consecutive: la fase latenza di risposta, quella di costrizione, la fase di *escape* e infine la fase di recupero, le quali possono essere tutte influenzate dalla durata, dall'intensità e dal tipo di stimolo luminoso.



**Figura 4:** schematizzazione della dinamica del PLR.

$D_0$ , diametro pupillare massimo;  $D_{min}$  diametro pupillare minimo;

$MCA$ , massima ampiezza di contrazione;  $MCV$ , massima velocità di costrizione;  $t_c$ , tempo di costrizione;  $t_L$ , tempo di latenza del riflesso

La fase di latenza pupillare corrisponde al tempo necessario affinché avvenga la costrizione della pupilla a seguito dello stimolo luminoso; è dovuta in massima parte al tempo di contrazione del muscolo sfintere dell'iride e, in maniera minore, alle dinamiche temporali dello stimolo nervoso; la durata della fase di latenza si riduce man mano che l'intensità luminosa aumenta(97). Questa fase è seguita da un periodo di rapida costrizione pupillare in cui la velocità aumenta fino al raggiungimento della massima velocità di costrizione (MCV), dopo il quale essa inizia a diminuire, fino a che viene raggiunto il diametro pupillare minimo; la MCV varia in base all'intensità dello stimolo luminoso, alla durata e al tipo di luce. Dopo la fase di costrizione, si assiste una rapida ridilatazione pupillare, definita fase di *escape*, che prevede il raggiungimento di uno stato parzialmente contratto della pupilla, il quale perdura per tutto il mantenimento dello stimolo luminoso. Dopodiché, il diametro pupillare torna al suo valore basale.(98)

Il processo di ripristino del diametro pupillare basale avviene con un tempistiche nell'ordine di grandezza di alcuni minuti a causa della presenza della PIRP, la risposta pupillare post illuminazione, una contrazione residua ascrivibile alla presenza delle cellule gangliari intrinsecamente fotosensibili (ipRGC), che, nonostante abbia un tempo di latenza maggiore di quella sostenuta da coni e bastoncelli, può essere mantenuta fino a tre minuti dopo lo spegnimento dello stimolo luminoso, in quanto questo tipo di cellule presenta un tempo di ripolarizzazione molto più lento(99).

## **2.2. Valutazione del riflesso pupillare**

La valutazione del riflesso pupillare è utilizzata per verificare il funzionamento del tronco encefalico, del II, del III nervo cranico e delle strutture di integrazione intermedie. La valutazione del riflesso pupillare può essere eseguita in numerose modalità, con o senza l'ausilio di strumentazioni specifiche.

L'approccio più semplice, e maggiormente utilizzato al letto del paziente,

prevede l'utilizzo di una luce tascabile – oggigiorno è sempre più comune il ricorso alla torcia dello smartphone – per illuminare un occhio alla volta, mentre si posiziona l'altra mano a livello della linea mediana in modo tale da schermare l'occhio non illuminato dalla luce della torcia. Tramite questa valutazione, è quindi possibile indagare la presenza dei riflessi diretto e consensuale alla luce, e quindi l'integrità di II e III nervo cranico e delle strutture di integrazione intermedie. Pur essendo un sistema molto semplice, esso presenta una chiara serie di limitazioni strutturali: non è infatti possibile effettuare una misurazione diretta dei diametri pupillari, che possono essere solo approssimati utilizzando un calibro pupillare, né tantomeno una misurazione precisa delle tempistiche della dinamica pupillare: gli intervalli di tempo, che sono nell'ordine dei decimi di secondo, sono infatti troppo rapidi per poter essere adeguatamente misurati tramite un semplice cronometro manuale.

Anche la letteratura sottolinea come questa tecnica sia inadeguata per un'analisi approfondita della via nervosa coinvolta: per questo motivo, a partire dagli anni '50 del secolo scorso, sono stati sviluppati degli strumenti per valutare in modo più oggettivo e preciso la dinamica pupillare.

Il più utilizzato tra questi strumenti è, al giorno d'oggi, il pupillometro NPi-200, prodotto dall'azienda americana Neuroptics(100). La superiorità di questo strumento rispetto alla valutazione manuale è stata dimostrata tramite il confronto degli LoA (Level of Agreement) delle due metodiche: quello della manuale si è rivelato essere ampio il doppio rispetto a quello del pupillometro, e quindi meno preciso. Il confronto dei rispettivi coefficienti di correlazione, inoltre ha dimostrato che l'affidabilità intra- e interosservatore è più bassa per la valutazione manuale(101). La misurazione automatica vanta quindi una maggiore riproducibilità e ripetibilità. La superiorità della pupillometria automatica rispetto a quella manuale si riscontra anche nei soggetti con diametro pupillare fisiologicamente ridotto(102): seppur la precisione dello strumento in questi contesti sia più bassa – poiché pupille piccole hanno movimenti relativamente minori e quindi più difficili da captare – essa è comunque superiore a quella della pupillometria manuale

nei medesimi contesti.

La pupillometria automatica ha dimostrato un'affidabilità eccellente nella misurazione della reattività pupillare anche sotto sedazione, a differenza della tecnica manuale(101).

### 2.3. Pupillometro: funzionamento e valori di riferimento

A prescindere dal modello di pupillometro considerato, si possono riconoscere una serie di elementi comuni: una fonte di luce per stimolare il riflesso, un sistema di cattura delle immagini basata sulla tecnologia ad infrarossi e che permette di ottenere una registrazione della pupilla durante l'intero ciclo del riflesso e un processore che elabora i dati(103).

La valutazione quantitativa del riflesso pupillare, eseguita tramite strumentazione della NeuroOptics, divide la reattività nei parametri di:

- Latenza dello stimolo (LAT, misurata in secondi): è il tempo che intercorre tra l'esposizione alla luce e l'inizio della costrizione pupillare.
- Percentuale di variazione del diametro (%CH, percentuale)
- Velocità di costrizione media (CV, misurata in mm/s): è il rapporto tra la differenza tra diametro massimo e minimo e il tempo di costrizione
- Velocità di costrizione massima (MCV, misurata in mm/s)
- Velocità di dilatazione (DV, misurata in mm/s): è ottenuto in modo analogo al CV, ma facendo riferimento al periodo di dilatazione pupillare
- Diametro pupillare massimo (Dia, misurato in millimetri)
- Diametro pupillare minimo (MIN, misurato in millimetri)

La reattività può essere riassunta dal Neurological Pupil Index, o NPi, ottenuto mediante un algoritmo di proprietà del produttore che tiene conto di tutti i precedenti parametri. L'NPi è un numero puro che può andare da 0 (assenza completa di riflesso pupillare) a 5.0 ed è l'unico indice per cui esiste un forte consenso in letteratura in termini di *cut off*: si considera patologico un valore inferiore a 3.0. Esistono poi alcuni studi che indicano i seguenti *cut off* per i restanti indici:

- CH: il valore minimo fisiologico è 15%(101)
- Il diametro pupillare è compreso tra 1 e 9 millimetri(101)



- La latenza minima del riflesso è di 0,2 secondi(104)
- Un singolo studio suggerisce l'adozione di un valore di cut off di 0,8 mm/s per il CV(105)

#### **2.4. Fattori confondenti l'indagine pupillometrica**

La pathway nervosa responsabile del riflesso pupillare è una via estremamente influenzabile da numerosi fattori di diversa natura; si analizzano i più significativi.

##### **2.4.1. Luce ambientale**

La luce ambientale è uno dei fattori che più può intaccare la correttezza della misurazione pupillometrica, in quanto essa può alterare la sensibilità retinica alla luce del paziente che quindi risponderà in modo anomalo al fascio luminoso emesso dallo strumento(106). In particolare, l'aumento della luce ambientale comporta una diminuzione lineare del diametro pupillare fino a quando la pupilla non raggiunge le dimensioni di 2,5-3,0 mm, momento in cui le proprietà meccaniche dell'iride limitano ulteriori costrizioni(107). Gli autori suggeriscono di eliminare questo confondente utilizzando accorgimenti quali una coppetta opaca applicata all'occhio del paziente qualche secondo prima della misurazione e, contemporaneamente, di coprire l'occhio controlaterale per evitare alterare la misura evocando un riflesso consensuale alla luce(106).

##### **2.4.2. Farmaci**

Varie classi di farmaci che interferiscono con il sistema nervoso simpatico e parasimpatico e con il rilascio di alcuni neurotrasmettitori sono in grado di alterare l'entità e la dinamica del riflesso pupillare.

La capacità degli oppioidi di agire sulla pupilla provocando miosi è nota, ma la complessità del loro effetto sulla dinamica pupillare è meno conosciuta: essi riducono l'ampiezza e la velocità della dilatazione, senza però alterare velocità o entità della costrizione.

Gli anestetici endovenosi, in particolare il propofol, e quelli inalatori,

quali l'isoflurano il desflurano e il sevoflurano, non sono in grado di determinare dilatazioni pupillari significative nemmeno in condizioni di anestesia profonda anche se, in alcuni pazienti, è possibile osservare un lento aumento del diametro pupillare con il prolungarsi dei tempi dell'anestesia(108). Questi farmaci, inoltre, non alterano CV, MCV e DV. Il propofol, a differenza degli altri farmaci, diminuisce l'ampiezza della contrazione pupillare (%CH)(106).

Gli antiemetici della classe degli inibitori del recettore D2 per la dopamina, tra cui il droperidolo e la metoclopramide, hanno dimostrato di deprimere significativamente il PRD, mentre farmaci quali l'ondansetron non ha dimostrato questa capacità.

I bloccanti neuromuscolari quali vecuronio, pancuronio, rocuronio e cisatracurio non alterano la dinamica del riflesso.

#### **2.4.3. Età**

Molti studi hanno dimostrato che il diametro a riposo della pupilla tende a diminuire con l'età, una tendenza presente in ogni condizione di illuminazione(102) (109). Questa miosi età-correlata si ritiene possa essere dovuta all'atrofia para-fisiologica del dilatatore della pupilla unita al calo del tono simpatico tipico dell'anziano.

Se le informazioni sui diametri pupillari sono ben assodate in letteratura, meno certezze si hanno in merito al cambiamento degli indici pupillometrici dinamici con l'età. Esiste uno studio che suggerisce che anche CV e DV siano ridotte nell'anziano. La latenza del riflesso presenta una correlazione moderata con l'età. L'ampiezza della contrazione pupillare, la durata della contrazione, la latenza della dilatazione e la durata della dilatazione non sembrano essere correlati con l'età(110).

#### **2.4.4. Altri fattori confondenti**

Sesso, etnia, livello di istruzione(111), colore degli occhi, cataratta(112) non alterano la dinamica del riflesso e nemmeno anomalie della rifrazione dell'occhio quali miopia, ipermetropia, astigmatismo o

presbiopia sembrano interferire con gli indici pupillometrici. Al contrario, patologie che colpiscono le strutture anatomiche e funzionali preposte alla genesi del riflesso sono in grado di alterare la valutazione con il pupillometro. Alcune tra queste condizioni sono: la sindrome di Horner, la pupilla di Argyll Robertson, la pupilla di Adie, lesioni mesencefaliche e pontine e patologie oculari quali uveiti ed endoftalmiti, oltre che il glaucoma asimmetrico(106) (113) (99).

Anche l'alcol si è dimostrato essere un fattore interferente con la dinamica pupillare, in particolare con l'ampiezza del riflesso e la sua velocità, anche se in modo dipendente alla dose ingerita e al tempo trascorso(113).

## **2.5. Applicazioni della pupillometria**

Data la rapidità d'esecuzione, la non invasività e la maneggevolezza degli strumenti, la pupillometria è un'indagine che presenta applicazioni in numerosi campi della medicina. La terapia Intensiva neurochirurgica è, tra tutti, l'ambito in cui questa valutazione è stata maggiormente utilizzata: grazie allo studio del riflesso pupillare, infatti, si può rapidamente ricavare informazioni sulla salute delle strutture implicate nella genesi del riflesso e sulla pressione intracranica, oltre che sull'efficienza del meccanismo di autoregolazione cerebrale; chiaramente, la pupillometria può anche essere utilizzata nella valutazione dell'efficacia della terapia dell'ipertensione endocranica. Park et al hanno dimostrato che l'NPi può servire come predittore di scarsa prognosi a 1 mese nei pazienti con emorragia subaracnoidea, ictus ischemico, emorragia intraparenchimale e traumi cranici. Altri contesti sono la valutazione della sindrome di Horner, la paralisi del nervo oculomotore e prende parte alla valutazione neurologica del paziente rianimato dopo arresto cardiaco; anche in questo contesto, NPi elevati correlano con una migliore prognosi. L'assenza del riflesso pupillare rilevata tramite pupillometria può costituire un criterio di diagnosi per la morte encefalica(113).

Anche l'oftalmologia può giovare dell'utilizzo del pupillometro, in

particolare per quanto riguarda l'esame delle strutture oculari primariamente implicate nella risposta alla luce e per il monitoraggio pre- e postoperatorio di interventi quali la chirurgia refrattiva o di cataratta. Un ulteriore ambito di applicazione può essere la misurazione del diametro pupillare in corso di patologie quali glaucoma, neuropatia ottica o disturbi dell'iride(114).

Un interessante campo di applicazione della valutazione pupillometrica è quello della quantificazione del dolore e dello stress: esiste infatti una relazione tra diametri pupillari e livello di dolore percepito; il dolore, infatti, è in grado di evocare una risposta ortosimpatica che, a sua volta, elicitava un riflesso di dilatazione pupillare rilevabile tramite lo strumento. I risvolti di questa valutazione sono potenzialmente molto vari e traslabili sia nell'ambito della terapia del dolore – anche per monitorare l'andamento della terapia – o dell'anestesia – per valutare la gestione intraoperatoria dell'analgesia e per prevedere il livello di dolore postoperatorio.(115)

Per quanto riguarda l'utilizzo della pupillometria nella valutazione dello stress, i più eclatanti risultati sono stati ottenuti nello studio dei soggetti affetti da disturbo da stress post-traumatico: quando ai soggetti affetti da PTSD viene chiesto di rievocare il ricordo del trauma, manifestano dilatazioni pupillari maggiori rispetto ai soggetti non affetti da PTSD che ricordano un medesimo episodio. Il substrato fisiologico alla base di questa correlazione va ricercata, ancora una volta, nelle alterazioni dell'equilibrio ortosimpatico-parasimpatico e alcuni autori suggeriscono l'uso della valutazione pupillometrica per individuare i soggetti che svilupperanno PTSD dopo l'esposizione ad un trauma.(116)

Si cita infine il campo della neuropsichiatria infantile, ambito in cui la pupillometria si è rivelata molto efficace per superare la difficoltà della barriera linguistica nello studio di processi cognitivi quali: la reazione del bambino alla vista di comportamenti sociali inadeguati(117), il riconoscimento del genitore che ricopre il ruolo di caregiver principale(118) e l'empatia anche in bambini di 2 anni(119). La pupillometria si è dimostrata significativa anche per studiare disturbi del neurosviluppo quali i disturbi

dello spettro autistico (ASD): è emerso, infatti, che i bambini affetti da ASD tendono ad avere maggiori dilatazioni pupillari durante i compiti di ricerca visiva, mentre i bambini sani hanno diametri pupillari a riposo maggiori(120)(121). ulteriori evidenze hanno dimostrato che sussistono anche altre alterazioni in questi bambini, come un aumento della latenza, una riduzione dell'entità della dilatazione e una riduzione della velocità di contrazione pupillare. (122)

Un ulteriore campo di applicazione della pupillometria è lo screening tossicologico di alcol e droghe, in cui un suo maggiore utilizzo in futuro potrebbe dimostrarsi molto proficuo in termini di tempi e costi, in quanto andrebbe a sostituire esami del sangue e delle urine; sembra infatti che questa metodica sia estremamente accurata nell'individuare soggetti sotto influenza di sostanza stupefacenti o alcol (123,124).

Per quanto riguarda quest'ultima sostanza, la pupillometria potrebbe entrare nella pratica clinica sia per quanto riguarda la diagnosi di un'intossicazione acuta che nel monitoraggio dei pazienti durante il percorso di disintossicazione; è stato infatti dimostrato che nei soggetti che hanno assunto alcool con concentrazione alcolica nell'esprio  $> 0,25$  mg/L, si ha un aumento dell'entità della costrizione e del diametro pupillare a riposo. Al contrario invece, in caso di assunzione di alte dosi di alcol,  $>1$ g/kg si è evidenziato una riduzione del diametro pupillare a riposo, dell'entità della costrizione e della velocità del riflesso. Ciò potrebbe essere il riflesso dell'inibizione del parasimpatico dose dipendente, che esita nella predominanza dell'attività della via simpatica.(123)

In generale, la pupillometria a infrarossi è una tecnica versatile che offre una misura oggettiva e non invasiva delle dimensioni pupillari, fornendo preziose informazioni su vari aspetti della fisiologia del sistema nervoso e della salute umana. La più recente letteratura, tuttavia, evidenzia correlazioni e possibili applicazioni della pupillometria ad ambiti ancor più di frontiera, in particolare per quanto riguarda lo studio delle funzioni cognitive.

## **2.6. Pupillometria e funzioni cognitive**

La correlazione tra dati pupillometrici e funzioni cognitive sta emergendo sempre di più negli ultimi anni, tanto che in letteratura si annoverano studi di correlazione sia tra pupillometria e neuroimaging, sia tra pupillometria e test cognitivi.

### **2.6.1. Pupillometria e neuroimaging**

Per quanto riguarda la prima affermazione, è stato verificato come esista una correlazione tra dilatazione pupillare e aumento dell'attività del locus coeruleus (LC) e della corteccia cingolata anteriore, indagate tramite il segnale BOLD allo studio di risonanza magnetica funzionale; questo costituisce quindi una prova empirica di quello che, fino ad allora, era solo un legame supposto teoricamente. Il legame funzionale tra queste due aree è implicato nella focalizzazione dell'attenzione: la corteccia cingolata anteriore è infatti in grado di individuare, tra tutti gli stimoli a cui l'encefalo è sottoposto, quelli a cui prestare attenzione e invia proiezioni eccitatorie al locus coeruleus. Il LC, a sua volta, invia diffuse efferenze eccitatorie, che raggiungono anche regioni frontali e parietali importanti nelle funzioni cognitive(125):(126).

Sempre tramite l'utilizzo della fMRI metodicoa BOLD, sono state dimostrate ulteriori correlazioni tra diametro pupillare e attivazione di aree encefaliche implicate nell'attenzione, nell'analisi della rilevanza di uno stimolo e nel processo decisionale. Queste regioni includono, oltre al LC, anche il talamo, la corteccia cingolata e paracingolata, la parte anteriore della corteccia dell'insula destra e la corteccia orbitofrontale(127).

### **2.6.2. Pupillometria e test cognitivi**

Prima ancora della scoperta tra la correlazione tra neuroimaging e pupillometria, già a partire dagli anni '60 la pupillometria era stata messa in relazione alla performance dei soggetti in varie tipologie di test cognitivi. Hess e Polt(128), nel 1964, dimostrarono che, sussiste una variazione del diametro pupillare in risposta all'attività cognitiva svolta

dal paziente; due anni dopo, Kahnemann e Beatty(129) evidenziarono come l'aumento del diametro pupillare fosse correlato linearmente all'aumento della difficoltà di compiti che testano la memoria di lavoro. Sulla base di questi due studi fondanti, si è iniziato ad utilizzare la risposta pupillare come indice di sforzo cognitivo in varie funzioni cognitive superiori, tra cui l'attenzione, la percezione, la memoria, il linguaggio.(130)

Vari esperimenti sono stati realizzati a supporto di questa tesi: Piquado et al.(130) hanno verificato un incremento progressivo del diametro pupillare dei soggetti durante l'ascolto di una lista di numeri da ricordare. Dall'esperimento è emerso, inoltre, che la variazione dei diametri pupillari era maggiore, in senso assoluto, negli individui più giovani. Normalizzando i dati per i diametri pupillari medi a riposo (che si ricordano essere minori nei soggetti anziani), tuttavia, gli anziani hanno dimostrato un incremento maggiore rispetto ai giovani, indice di un maggiore sforzo cognitivo nello svolgimento del compito. Curiosamente, questo risultato è riscontrabile solamente durante l'esecuzione di compiti che prevedano liste di vocaboli o cifre isolate, mentre non è presente chiedendo ai soggetti di ricordare frasi di senso compiuto sintatticamente strutturate: in questo ambito, infatti, i soggetti anziani non presentano la dilatazione pupillare associata allo sforzo cognitivo, probabilmente perché, nell'età anziana, il dominio cognitivo del linguaggio è comunque ben conservato e supportato da una maggiore esperienza d'uso rispetto a quella del giovane. (130)

Sempre nell'ambito del dominio della memoria a breve termine, un ulteriore studio (131) ha dimostrato come la dilatazione pupillare correli con lo sforzo cognitivo di tipo mnemonico solo fino al raggiungimento delle massime possibilità cognitive del soggetto; quando la richiesta va al di sopra delle sue possibilità, infatti, si assiste ad una fase di mantenimento del diametro seguita da una costrizione pupillare, come se il soggetto indagato rinunciassse all'esecuzione del compito.(132)

Laeng e Sirolis invece indagarono per primi la correlazione tra

pupillometria e le funzioni cognitive dell'attenzione e della percezione; il loro esperimento consiste nel mostrare a dei partecipanti una serie di immagini bistabili, a cui è quindi possibile dare due interpretazioni differenti che oscillano nel tempo (illusione faccia-vaso, illusione coniglio-oca), monitorandoli tramite pupillometria per un determinato periodo di tempo. Da ciò è emerso come i cambi di interpretazione dell'immagine dichiarati dai soggetti tramite l'utilizzo di un bottone, fossero associati a dilatazioni del diametro pupillare, suggerendo un legame tra pupillometria e switching dell'attenzione, inteso come quel momento in cui uno stimolo viene considerato rilevante e si traduce in consapevolezza, mentre altri stimoli vengono considerati come ignorabili.(133)

La correlazione tra pupillometria e sforzo cognitivo è stata avvalorata anche da esperimenti nell'ambito della fluenza verbale: ai partecipanti veniva richiesto di pronunciare quante più parole possibili aventi per iniziale la lettera P. I risultati dimostrano un incremento del diametro pupillare durante l'esecuzione del compito, che però viene meno quando i partecipanti commettono degli errori – ad esempio, elencare una serie di nomi derivati da una stessa parola. Ancora una volta, questo risultato dimostra una relazione tra dinamica pupillare e sforzo cognitivo, in questo caso associato a processi cognitivi quali memoria semantica, velocità di processazione di uno stimolo e funzioni esecutive.(111) Ulteriori studi inerenti il dominio del linguaggio hanno individuato un incremento del diametro pupillare anche durante l'esecuzione di compiti incentrati sulla complessità semantica, l'ambiguità di significato di una frase(134), l'interpretazione di parole insolite(135) e la traduzione simultanea(136).

## **2.7. Pupillometria e demenze**

Con il termine *demenza* si intende una sindrome clinica caratterizzata da un deterioramento acquisito, globale e generalmente irreversibile delle facoltà mentali, in particolar modo di quella cognitiva, che compromette il normale



svolgimento delle attività quotidiane. Questa sindrome sta acquisendo sempre più rilevanza sul piano epidemiologico: l'OMS la ha recentemente dichiarata come una priorità di salute pubblica a livello mondiale, in virtù di una prevalenza mondiale attuale di 55 milioni di affetti, che si prospetta in vertiginosa crescita a 132 milioni nel 2050 (137) (138).

Esistono numerose eziologie possibili di demenza, di cui la malattia di Alzheimer, rappresentando il 60%, si configura solidamente come la principale; demenza vascolare, demenza frontotemporale e demenza a corpi di Lewy sono le eziologie immediatamente più comuni.

In virtù di questa distribuzione epidemiologica, è facile comprendere come i maggiori sforzi siano stati indirizzati allo studio della malattia di Alzheimer e quindi, ad oggi le principali evidenze di correlazione tra declino cognitivo e pupillometria derivano da pazienti affetti da questa patologia.

Vari studi hanno concluso che la pupillometria potesse ricoprire un ruolo nella diagnostica della malattia di Alzheimer, a fronte della dimostrata alterazione degli indici pupillometrici nei pazienti affetti: la letteratura riporta infatti anomalie sia della fase di costrizione pupillare che in quella di dilatazione. In particolare, nella fase di costrizione si hanno aumento del tempo di latenza del riflesso pupillare, diminuzione dell'entità assoluta e percentuale di costrizione pupillare (Dia – MIN e %CH) e delle velocità media e massima (CV e MCV) di costrizione; anche i tempi di raggiungimento dell'MCV aumentano e diametro minimo aumentano.

Per quanto riguarda la fase di ridilatazione, si osserva una riduzione del tempo in cui avviene il processo e un aumento del diametro pupillare di fine dilatazione rispetto a quello basale, misurato prima della somministrazione dello stimolo luminoso. (139) (140) (141)

Le basi fisiopatologiche proposte per questa correlazione vedono nella disfunzione autonoma presente nel paziente affetto da demenza o, nondimeno, da MCI, il loro punto cardine. Nel contesto della malattia di Alzheimer, è stata osservata la perdita neuronale sia nei nuclei colinergici dell'area paraippocampale, di Meynert e di Edinger-Westphal che in quelli

noradrenergici del locus coeruleus(139). Il nucleo di Edinger-Westphal è considerato un bersaglio precoce e specifico di malattia(142); di conseguenza, le alterazioni pupillari associate alla sua degenerazione possono essere considerate dei marcatori individuabili molto prima che la demenza arrivi ad uno stadio clinicamente manifesto, traducendosi in interessanti applicazioni future per la diagnosi precoce(139).

Come già precedentemente affermato, il contributo del sistema nervoso parasimpatico nella genesi delle risposte pupillari alla stimolazione luminosa è maggiore rispetto a quello del sistema ortosimpatico: per questo motivo, la dinamica pupillare è estremamente più sensibile a cambi nell'omeostasi dei centri parasimpatici. (140) (cita lowenfeld 1999)

## **2.8. Pupillometria e anestesia**

L'analisi delle reazioni pupillari in anestesia è una pratica presente fin dagli albori della specialità: nel 1937, Guedel definiva una serie di segni caratteristici dell'anestesia con etere quali movimenti oculari specifici, il tono muscolare e, per l'appunto, la dilatazione pupillare.

A differenza dell'etere, i farmaci usati oggi non sono in grado di provocare midriasi; al contrario, durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale, è apprezzabile una progressiva costrizione pupillare fino a diametri di circa 2 millimetri, il limite oltre il quale lo sfintere della pupilla ha difficoltà meccaniche a contrarsi ulteriormente. Il motivo per cui ciò avviene è da ricercarsi nella depressione di specifici rami del sistema nervoso ortosimpatico durante lo stato di incoscienza caratteristico sia durante il sonno naturale che durante l'anestesia; in particolare, è appurato che durante l'anestesia i riflessi ortosimpatici integrati a livello del bulbo (come quelli cardiovascolari, ad esempio) sono depressi solo in misura minima, mentre i riflessi ortosimpatici mediati da vie più rostrali, quali quelli pupillari che sono integrati a livello mesencefalico, vengono soppressi in maniera molto maggiore(143). La ragione di questa dicotomia non è ancora stata chiarita.

La soppressione dell'attività ortosimpatica soprasspinale determina miosi per

due ragioni: l'abolizione del tono basale del muscolo dilatatore della pupilla e la liberazione dall'inibizione del nucleo di Edinger Westphal, i cui neuroni sono dotati di un'attività pacemaker spontanea(144) e che, nel paziente anestetizzato, possono esercitare la loro azione miotica senza alcuna inibizione. Questo meccanismo fisiologico è anche in grado di spiegare l'abolizione della dilatazione pupillare in caso di diminuzione della luminosità ambientale durante il sonno naturale e durante l'anestesia.

È opinione comune che i farmaci utilizzati quotidianamente nell'esecuzione dell'anestesia generale alterino significativamente la reattività pupillare quando, in realtà, tali preoccupazioni non trovano riscontro nella pratica clinica: l'effetto dei farmaci anestetici – quali oppioidi e propofol – sull'entità del riflesso pupillare alla luce è già stato descritto in dettaglio nel paragrafo dedicato, ed è nel complesso marginale. La ketamina e l'ossido nitrico sono invece in grado di deprimere il PLR quando combinati ad una anestesia mantenuta con alogenati e oppioidi(145). Infine, dosi pari a 1mg di atropina endovenosa non si sono dimostrate in grado di deprimere il riflesso pupillare alla luce(146).

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo principale di questo studio è valutare l'esistenza di una correlazione tra le variabili pupillometriche e l'insorgenza di DNR e di POD in donne sottoposte a chirurgia senologica.

Scopo secondario è indagare l'esistenza di una associazione tra una serie di variabili demografiche, antropometriche e anestesilogiche, in particolare le Ce di propofol e remifentanil in varie fasi dell'intervento chirurgico, e insorgenza di DNR e POD.

## **MATERIALI E METODI**

### **3. Disegno dello studio**

È stato eseguito uno studio prospettico osservazionale, volto all'indagine dell'incidenza di DNR nelle pazienti sottoposte a chirurgia senologica, all'incidenza di POD nelle medesime pazienti e alla ricerca di associazioni tra questi eventi e alterazioni della dinamica pupillare investigabili tramite un pupillometro.

La diagnosi di DNR è stata posta attraverso l'esecuzione di una serie di test neurocognitivi alle pazienti che, dopo aver espresso un consenso informato, decidevano di prendere parte allo studio. I test venivano condotti il giorno prima dell'intervento chirurgico oppure, in accordo con la preferenza delle pazienti stesse, nella mattinata della giornata dell'intervento. La batteria postoperatoria di test neurocognitivi veniva eseguita dopo 20 giorni circa, quando le pazienti venivano convocate in ospedale per la consegna del referto dell'esame istologico. La presenza di delirium postoperatorio veniva indagata il giorno dopo l'intervento, mediante la somministrazione del test 4AT.

I test neurocognitivi utilizzati sono i seguenti:

- a. Test preoperatori
  - General Examination of Mental State, versione A (GEMS A).
  - Trail Making Test A E B (TMT A e B).
- b. Test post-operatori
  - General Examination of Mental State, versione B (GEMS B).
  - Trail Making Test A E B (TMT A e B).

I cut off utilizzati per definire il DNR sono...

### **4. Pazienti**

#### **4.1. Criteri di inclusione**

- Età > 18 anni;
- Pazienti candidate a chirurgia senologica (quadrantectomia o mastectomia) in anestesia generale con anestetici somministrati tramite pompa TCI;

- Possibilità di esprimere adeguato e specifico consenso informato.

#### **4.2. Criteri di esclusione**

- barriera linguistica tale da impedire l'esecuzione dei test neurocognitivi;
- Patologie neurologiche in anamnesi quali ictus o epilessia;
- Premedicazione;
- Somministrazione intraoperatoria di farmaci curarizzanti;
- Somministrazione intraoperatoria di anestetici volatili;
- Somministrazione intraoperatoria di fentanyl;
- Instabilità emodinamica intraoperatoria.

### **5. Tecniche anestesiolgiche**

Alle pazienti, prima dell'ingresso in sala operatoria, veniva posizionato un accesso venoso periferico e veniva effettuata la valutazione preoperatoria della reattività pupillare tramite un pupillometro NPi 200 di Neuroptics. Il posizionamento di una Smart Guard sul pupillometro consentiva di standardizzare la distanza a cui la misurazione veniva effettuata e, allo stesso tempo, di mantenere in memoria la misurazione effettuata.

All'interno della sala operatoria della Breast Unit dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso si procedeva al posizionamento della seguente strumentazione atta alla rilevazione e al monitoraggio dei parametri vitali: elettrodi per ECG, saturimetro e bracciale per misurazione non cruenta della pressione arteriosa. La profondità di anestesia era misurata tramite Bispectral Index (BIS).

L'induzione dell'anestesia è stata condotta con somministrazione di propofol e remifentanil con pompe TCI impostate al sito effettore; sono stati utilizzati, rispettivamente, il modello Eleveld+oppioidi e il modello Eleveld.

Alla perdita del respiro spontaneo, e comunque ad una concentrazione di propofol al sito effettore non inferiore a 3 µg/mg, si è provveduto all'inserzione di una maschera laringea (LMA) adeguata al peso della paziente e al collegamento al

respiratore in modalità Volume Controllato.

Una volta raggiunto un piano di anestesia stabile, corrispondente ad un BIS compreso tra 40 e 60, si effettuava una seconda rilevazione pupillometrica; infine, una terza rilevazione pupillometrica veniva condotta non prima di 15 minuti dopo il risveglio dall'anestesia.

Tutti i parametri relativi alle concentrazioni al sito effetto sia di propofol che di remifentanil durante l'intervento chirurgico e in fase di risveglio sono stati registrati.

Ogni evento avverso durante l'anestesia generale, in particolare arousal events e burst suppression, con relative concentrazioni di propofol e remifentanil TCI e il BIS, è stato registrato.

## 6. Test neuropsicologici utilizzati

- **GEMS**: è un test per la valutazione globale dello stato mentale composto da 11 sezioni, eseguibile nell'arco di 15 minuti circa. La sua pubblicazione è avvenuta nel 2022 ad opera di ricercatori dell'Università di Padova<sup>88</sup>.

Il test indaga molteplici domini cognitivi attraverso una serie di prove:

- a) Orientamento: viene chiesto al paziente il mese in corso, l'ora, la città in cui ci si trova e di collocare nello spazio (davanti-dietro-destra-sinistra) un determinato repere ambientale
- b) Memoria immediata: si enunciano 6 parole, dopodiché si chiede il paziente di ripeterle (l'ordine è indifferente). L'esaminatore non può ripetere le 6 parole
- c) Memoria di lavoro: viene valutata chiedendo al paziente di elencare i mesi dell'anno partendo da dicembre e andando indietro di due in due (dicembre-ottobre-agosto...)
- d) Risoluzione di un semplice puzzle
- e) Test dell'orologio: si chiede al paziente di collocare, all'interno di un cerchio prestampato, i numeri come se fossero le ore

rappresentate nel quadrante di un orologio. Si chiede poi di disegnare le lancette ad un'ora indicata dall'esaminatore

- f) Memoria differita: si chiede al paziente di recuperare le sei parole ripetute nella memoria immediata; l'ordine di enunciazione è indifferente
- g) Denominazione: si mostra al paziente un'immagine contenente quattro oggetti gli si chiede di denominarli
- h) Comprensione verbale: si chiede al paziente di eseguire un breve ordine. Non è consentito dare suggerimenti o ripetere la consegna
- i) Attenzione visiva: Si mostra al paziente una figura. Nella porzione immediatamente sottostante del foglio c'è una serie di immagini simili, all'interno della quale vi sono alcune copie identiche all'immagine di riferimento. Si chiede al paziente di individuare tutte queste copie identiche.
- j) Fluenza verbale: si chiede al paziente di enunciare, in un minuto di tempo, tutte le parole che iniziano con una determinata lettera scelta dall'esaminatore. Nel conteggio non valgono i nomi propri di persona e i nomi di città, così come gli errori di reiterazione (elencare una serie di vocaboli derivanti tutti da uno stesso termine, come ad esempio dente-dentista-dentiera-dentino...)
- k) Comprensione di metafore: si chiede al paziente di leggere una frase contenente una metafora e di scegliere, tra tre alternative, quella che, a parer suo, meglio esprime il significato dell'enunciato.

Ciascuna sezione corrisponde ad un punteggio massimo:


- Orientamento: 4 punti
- Memoria immediata: 6 punti
- Memoria di lavoro: 5 punti
- Puzzle: 4 punti
- Orologio: 3 punti
- Memoria differita: 6 punti



- Denominazione: 4 punti
- Comprensione verbale: 3 punti
- Attenzione visiva: 5 punti
- Fluenza verbale: 1 punto assegnato ad ogni risposta valida, non c'è un limite massimo vero e proprio; durante il calcolo della media ponderata, viene considerato 28
- Comprensione di metafore: 1 punto

I punteggi di ciascuna sezione vengono normalizzati attraverso il calcolo della media ponderata e poi sommati per ottenere un primo punteggio totale grezzo. Il punteggio finale del GEMS viene ottenuto attraverso la correzione del punteggio grezzo tramite l'indice di riserva cognitiva, a sua volta calcolato a partire dal questionario CRIq.

materiali ed i dati nominali saranno rilasciati con licenza Creative Commons

<h1 style="margin: 0;">G E M S <sup>A</sup></h1> <p style="margin: 0;">lobal Examination of Mental State</p>	 <p style="margin: 0;"><i>Mondini, Montemurro, Pucci, Ravelli, Signorini, Arcara</i></p>
<p>DATA: _____ ora: _____ Somministratore: _____</p> <p>NOME E COGNOME: _____ ETA': _____ SCOLARITA': _____</p> <p>DOMINANZA MANUALE: <input type="checkbox"/> DX <input type="checkbox"/> SX <input type="checkbox"/> AMB <input type="checkbox"/> uso mano non dominante per paresi</p> <p>CRI- Totale: _____ CRI-Scuola: _____ CRI-Lavoro: _____ CRI-TempoLibero: _____</p>	

**1) ORIENTAMENTO** 1 punto per ogni risposta corretta – max 4 punti

Orientamento temporale: In che stagione siamo? ..... [ ]

In che anno siamo? ..... [ ]

Orientamento spaziale: In che città (o comune) siamo? ..... [ ]

Rispetto a dove si trova lei adesso, la porta (da cui è entrato/a) è davanti, dietro, a destra o a sinistra? ..... [ ]

NOTE ..... TOTALE [....]/4

**2) MEMORIA IMMEDIATA**

Leggere le sei parole, una al secondo, poi chiedere di ripeterle (non importa l'ordine in cui vengono ripetute)

Ora le dirò sei parole, ascolti fino alla fine e le ripeta dopo di me. Poi le tengerò a mente perché più avanti gliele chiederò di nuovo.

1 punto per ogni parola ricordata – max 6 punti

Le sei parole sono:

(1) SOLE [ ]    (2) CHiodo [ ]    (3) BOCCA [ ]    (4) ARCO [ ]    (5) FARO [ ]    (6) PRATO [ ]

NOTE ..... TOTALE [....]/6

**3) MESI ALL'INDIETRO / MEMORIA DI LAVORO**

Ora deve dire i mesi dell'anno in ordine inverso, a partire da dicembre e andando indietro di due in due, cioè saltandone uno.

Quindi: dicembre, ottobre ... vada avanti lei, finché non la fermo.

1 punto per ogni risposta corretta – max 5 punti

AGO                  GIU                  APR                  FEB                  DIC  
 [ ]                    [ ]                    [ ]                    [ ]                    [ ]

NOTE ..... TOTALE [....]/5

**4) PUZZLE**

Presentare lo stimolo e dire: *Vede questa figura (indicare)? Sa cos'è?... È stata tagliata in 4 pezzi. Mi dica come metterebbe i diversi pezzi nei quadrati qui (indicare) per ricostruire la figura.*

1 punto per ogni tassello inserito al posto giusto in max 45" - max 4 punti

4	1	3	2

NOTE ..... TOTALE [....]/4

**5) TEST DELL'OROLOGIO**

Presentare lo stimolo e dire: *Vede questo cerchio (indicare)? È il quadrante di un orologio. Le chiedo di inserire tutti i numeri dell'orologio al posto giusto...*

Solo se la disposizione dei numeri è sufficientemente corretta (rispettati gli assi principali) chiedere: *Ora inserisca le lancette sulle ore 11:20*

1 punto per ogni risposta corretta - max 3 punti

[ ] Numeri                                  [ ] Disposizione                                  [ ] Lancette

NOTE ..... TOTALE [....]/3

**6) MEMORIA DIFFERITA**

Chiedere di recuperare le sei parole ripetute nella MEMORIA IMMEDIATA

Ricorda che poco fa le ho letto sei parole, che poi ha ripetuto? Ricorda quali erano?

1 punto per ogni parola ricordata – max 6 punti

(1) SOLE [ ]    (2) CHiodo [ ]    (3) BOCCA [ ]    (4) ARCO [ ]    (5) FARO [ ]    (6) PRATO [ ]

NOTE ..... TOTALE [....]/6

Figura 5: prima pagina del test GEMS, versione A

ateriali ed i dati normativi saranno rilasciati con licenza Creative Commons

### 7) DENOMINAZIONE

Mostrare la prima immagine e chiedere il nome: **Come si chiama questo oggetto?**... poi la seconda e chiedere il nome: **E questo?**... e così via  
1 punto per ogni risposta corretta – max 4 punti

PERA

TAVOLO

COMPASSO

SASSOFONO

[ ]

[ ]

[ ]

[ ]

NOTE ..... TOTALE [..../4]

### 8) COMPRENSIONE

Pronunciare l'ordine e attendere la risposta. NON è consentito dare suggerimenti o ripetere la consegna

Ora mi ascolti fino alla fine e faccio quello che la dico: **Con il dito della mano DESTRA/sinistra (dominante), si tocchi il naso dopo aver toccato la fronte**  
1 punto per ogni ordine eseguito correttamente – max 3 punti

[ ] dito DESTRO/sinistro [ ] naso [ ] fronte

[ ] Paziente paretico (usa mano non dominante)

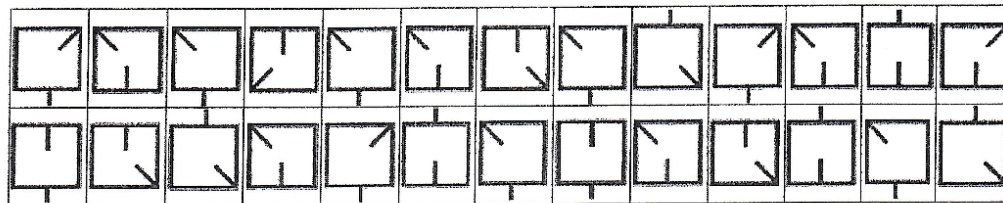
NOTE ..... TOTALE [..../3]

### 9) ATTENZIONE VISIVA

Vede questa figura (indicare)?... Qui sotto (indicare) ci sono due file di figure simili. Cominciando dalla prima fila a sinistra, segni con la matita/biro ogni volta che vede una figura identica.  
1 punto per ogni target individuato correttamente in max 30" – max 5 punti



[ ] Corrette [ ] Intrusioni



NOTE ..... TOTALE [..../5]

### 10) FLUENZA VERBALE

Ora, in un minuto di tempo dica tutte le parole che le vengono in mente, evitando nomi di persona o nomi di città, che iniziano con la lettera "T" come "Tavolo"  
(se dice nomi propri di persona o città ricordare di evitare queste categorie senza interrompere il cronometro)

1 _____	5 _____	9 _____	13 _____	17 _____	21 _____	25 _____
2 _____	6 _____	10 _____	14 _____	18 _____	22 _____	26 _____
3 _____	7 _____	11 _____	15 _____	19 _____	23 _____	27 _____
4 _____	8 _____	12 _____	16 _____	20 _____	24 _____	28 _____

NOTE ..... TOTALE [.....]

### 11) COMPRENSIONE DI METAFORE

Ora le chiedo di leggere questa frase ad alta voce (indicare). Poi leggerà tre spiegazioni. Lei deve scegliere quella corretta.

1 punto se la risposta è corretta

Oggi ho visitato la biblioteca della città. Quell'archivio è una miniera:

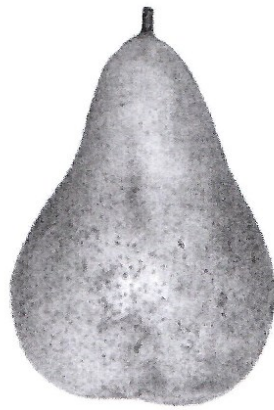
- Quell'archivio contiene gioielli preziosi
- Quell'archivio contiene documenti interessanti
- Quell'archivio è in centro-città

NOTE ..... TOTALE [..../1]

TOTALE grezzo..... [ ]

Figura 6: seconda pagina del test GEMS, versione A

Materiali e dati nominativi saranno rilasciati con licenza Creative Commons



*Figura 7: allegato 1 al test GEMS*

materiali ed i dati nominali saranno rilasciati con licenza Creative Commons

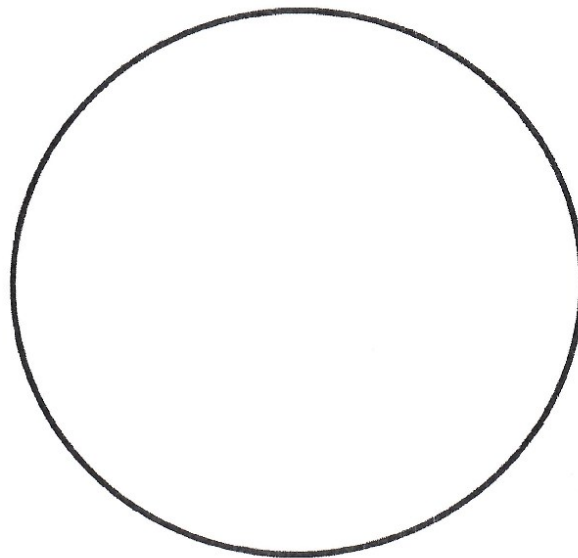
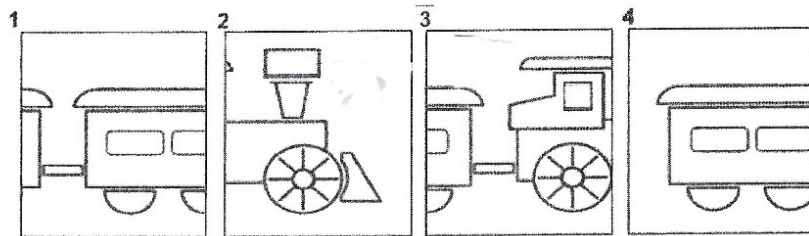
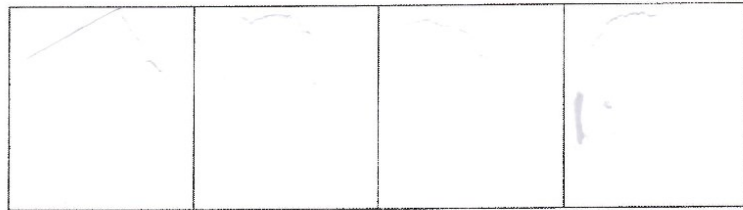
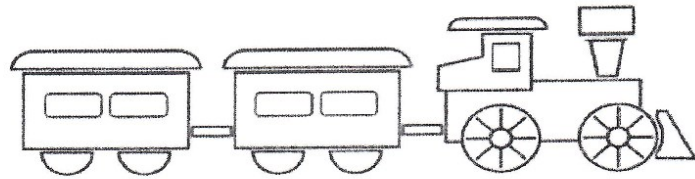


Figura 8: allegato 2 al test GEMS

NOME \_\_\_\_\_ COGNOME \_\_\_\_\_

1. Livello di studio raggiunto (Elementari/Medie/Superiori/Università triennale/magistrale/Master/Specializzazione)
  
2. Anni di frequentazione di corsi di formazione extrascolastici con esame finale \_\_\_\_
  
3. Tipi di lavori svolti:                      Anni ciascuno


  
4. Legge giornali o settimanali cartacei almeno 3 volte/settimana? SI/NO Da quanto tempo \_\_\_\_\_
  
5. Pratica attività nel tempo libero? Hobby/giardinaggio almeno 3 volte a settimana? SI/NO Da quanto tempo \_\_\_\_\_
  
6. Frequenta o ha mai frquentato mostre/concerti o conferenze almeno 3 volte/anno) SI/NO Da quanto tempo \_\_\_\_\_
  
7. Fa o ha mai fatto almeno 3 viaggi di più giorni una volta all'anno? SI/NO Da quanto tempo \_\_\_\_\_
  
8. Legge o ha mai letto almeno 3 libri all'anno? SI/NO Da quanto tempo \_\_\_\_\_
  
9. Ha figli? SI/NO se sì quanti \_\_\_\_\_

*Figura 9: test CRIq*

- **TMT**: test neuropsicologico di attenzione visiva e cambio di attività. Può dare informazioni riguardo la velocità di ricerca visiva, la scansione, la velocità di elaborazione, la flessibilità mentale e il funzionamento esecutivo. È inoltre in grado di rilevare la presenza di diversi declini cognitivi, come la Malattia di Alzheimer e la Demenza.

Il paziente, dopo una breve dimostrazione da parte dell'esaminatore, deve collegare una sequenza di 25 bersagli in modo consecutivo su un foglio di carta.

Il test è costituito da due parti:

- a) Prima parte (A): i bersagli sono tutti i numeri (1, 2, 3, ecc.). Il paziente deve collegarli in ordine sequenziale;
- b) Seconda parte (B): il soggetto si alterna tra numeri e lettere (1, A, 2, B, ecc.).

Se il soggetto fa un errore, l'esaminatore lo corregge prima che il soggetto si sposti al punto successivo. L'obiettivo del test è terminare entrambe le parti il più rapidamente possibile. Il tempo necessario per portare a termine il test è utilizzato come misura delle prestazioni.

La prima parte viene utilizzata prevalentemente per esaminare la velocità di elaborazione cognitiva. La seconda parte del test invece viene impiegata per esaminare il funzionamento esecutivo;

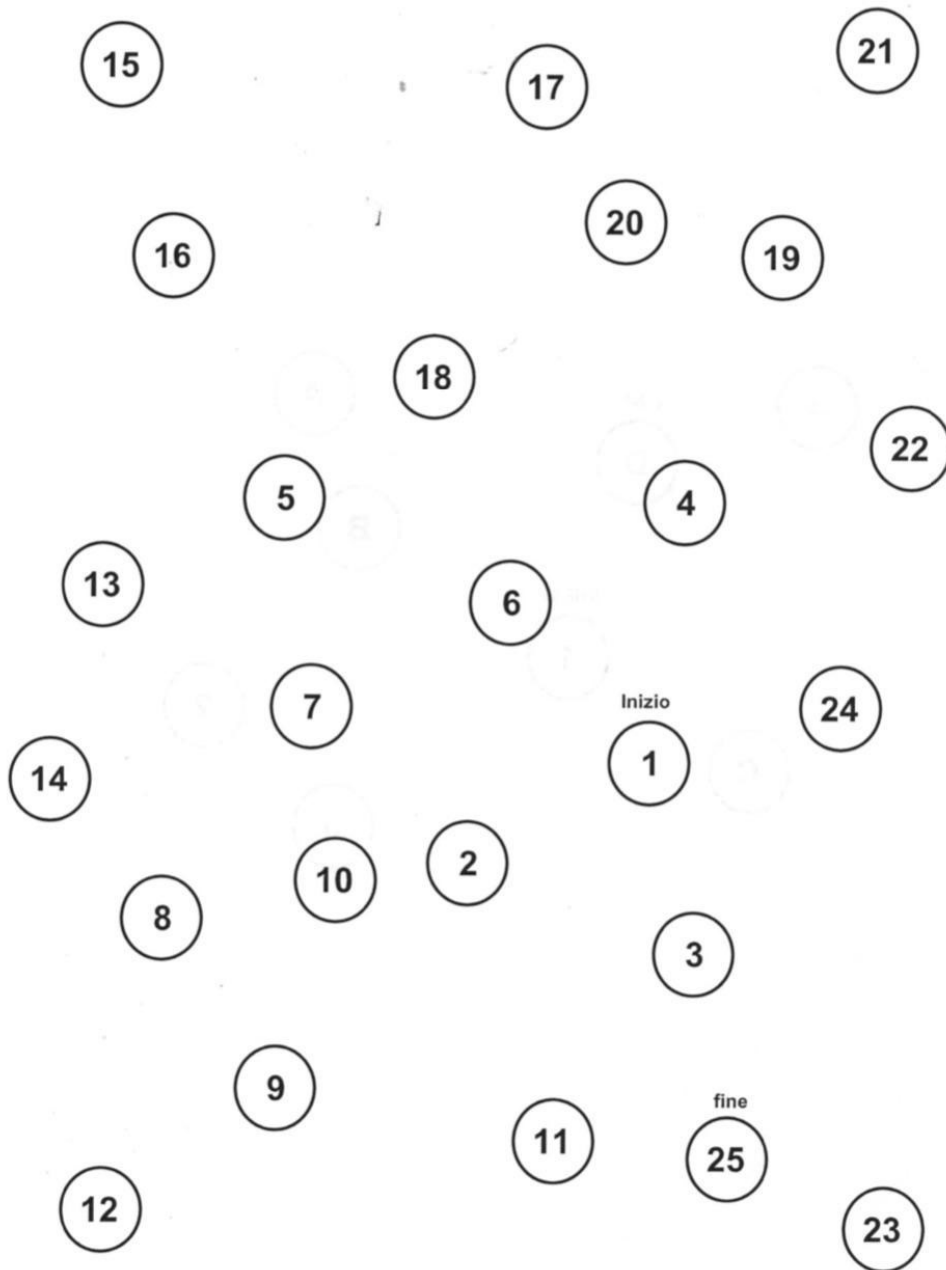


Figura 10: trail making test A, TMT-A



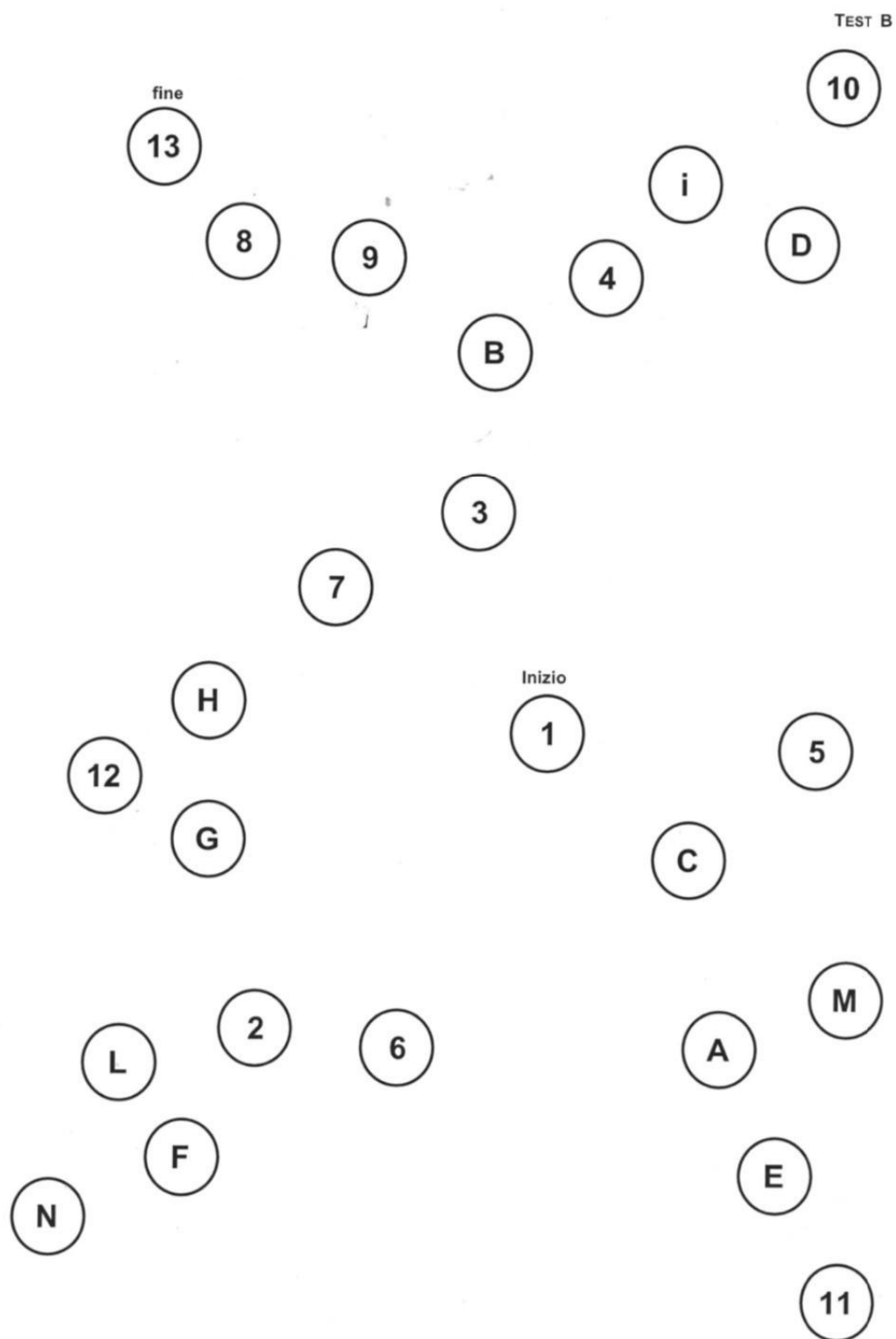


Figura 11: trail making test B, TMT-B

- 4AT test: è un semplice e rapido strumento per la diagnosi di delirium, che richiede non più di 2 minuti per essere portato a termine. Il 4AT non richiede un addestramento specifico per poter essere utilizzato. Il test si compone di 4 sezioni, che indagano il livello di vigilanza del paziente, il suo orientamento, la capacità di focalizzare l'attenzione e se ci sono state fluttuazioni recenti nello stato di coscienza rispetto al solito.

Nel dettaglio, le sezioni del test sono così strutturate:

- a) Vigilanza: l'esaminatore deve osservare il paziente valutandone il livello di vigilanza, che può essere ritenuto normale, aumentato (iperattività) o diminuito
- b) Orientamento: si chiede al paziente di enunciare la propria età, la data di nascita, il luogo in cui ci si trova e l'anno corrente
- c) Attenzione: si chiede al paziente di pronunciare i mesi dell'anno a ritroso, partendo da dicembre. All'inizio del test, si può aiutare il paziente con la domanda "Qual è il mese prima di dicembre?"
- d) Cambiamento acuto o decorso fluttuante: per la compilazione di questo campo è necessario richiedere al personale infermieristico o ad altro caregiver se il paziente ha dimostrato fluttuazioni o alterazioni negli ambiti di attenzione, comprensione o comportamento nelle ultime 2 settimane e che sono presenti attualmente o, comunque, lo sono state nelle ultime 24 ore.

Ciascuna sezione corrisponde ad un punteggio:

- Vigilanza: la normale vigilanza o uno stato di sonnolenza che persiste non oltre i primi 10 secondi dal risveglio da parte dell'operatore vale 0 punti. Stati di vigilanza chiaramente anomali, quali l'agitazione o il marcato sopore, valgono 4 punti
- Orientamento: massimo 2 punti, che vengono assegnati nel caso in cui il soggetto compia almeno 2 o più errori. In caso di un singolo errore il punteggio è 1, mentre se il paziente risponde correttamente a tutte le domande il punteggio è 0

- Attenzione: il punteggio è di 2 punti nel caso in cui il soggetto si trovi in condizioni tali da non riuscire ad effettuare il test, 1 punto nel caso in cui il paziente riporti correttamente meno di 7 mesi o rifiuti di iniziare il test e 0 punti nel caso in cui enunci correttamente 7 o più mesi.
- Cambiamento acuto o decorso fluttuante: nel caso in cui il paziente sia interessato da cambiamenti o fluttuazioni acute, il punteggio è 4, in caso contrario è 0.

A seconda del punteggio totale, il 4AT può essere interpretato in più modi

- a) 0 punti: delirium o deficit cognitivo improbabile
- b) 1-3 punti: possibile deficit cognitivo, che merita di essere ulteriormente indagato con test più approfonditi
- c)  $\geq 4$  punti: possibile delirium +/- deficit cognitivo



**Test per la valutazione  
del delirium &  
del deficit cognitivo**

(etichetta)

Nome del paziente:

Data di nascita:

Numero:

Data: ora:

Valutatore:

**Cerchiare la risposta corretta**

**[1] VIGILANZA**

Valuta lo stato di vigilanza del paziente (dal sopore, caratterizzato ad esempio da difficoltà a risvegliarsi o addormentarsi durante l'esecuzione del test, all'agitazione /iperattività). Osservare il paziente. Se dorme, provare a risvegliarlo, richiamandolo, o con un leggero tocco sulla spalla. Chiedere al paziente di ripetere il proprio nome e l'indirizzo della propria abitazione.

Normale (completamente vigile, non agitato durante tutta la valutazione)	0
Moderata sonnolenza per <10 secondi dopo il risveglio, poi normale	0
Chiaramente anomala (iperattivo, agitato o marcatamente soporoso)	4

**[2] AMT4**

Età, data di nascita, luogo (nome dell'ospedale e dell'edificio), anno corrente.

Nessun errore	0
1 errore	1
≥2 errori/ instabile	2

**[3] ATTENZIONE**

Chiedere al paziente: "per favore, mi dica i mesi dell'anno in ordine contrario, partendo da dicembre"

Per aiutare la comprensione della domanda, è consentito inizialmente questo suggerimento: "qual è il mese prima di dicembre?"

Mesi dell'anno a ritroso	è in grado di ripetere senza errori ≥7 mesi	0
	Inizia ma riporta < 7 mesi/ rifiuta di iniziare	1
	test non effettuabile (paziente indisposto, assonnato o disattento)	2

**[4] CAMBIAMENTO ACUTO O DECORSO FLUTTUANTE**

Dimostrazione di un evidente cambiamento o di un decorso fluttuante relativamente all'attenzione, alla comprensione o altre funzioni cognitive -comportamentali (ad esempio ossessioni e/o allucinazioni) con esordio nelle ultime 2 settimane e ancora presenti nelle ultime 24 ore

No	0
Sì	4

≥4: possibile delirium +/- deficit cognitivo

1-3: possibile deficit cognitivo

0: delirium o deficit cognitivo severo improbabile (ma il delirium potrebbe essere possibile se l'item [4] è incompleto)

Punteggio 4AT

**NOTE PER L'USO** Versione 1.2. Informazioni e download al sito: [www.the4AT.com](http://www.the4AT.com)

Il 4AT è uno strumento di screening ideato per un assessment rapido del delirium e del deficit cognitivo. Un punteggio ≥4, ancorché non diagnostico, suggerisce la presenza di delirium: una valutazione più dettagliata dello stato mentale è richiesta per ottenere la diagnosi. Un punteggio compreso tra 1 e 3 suggerisce deficit cognitivo e impone una valutazione più dettagliata dello stato cognitivo e un colloquio aggiuntivo con il caregiver per indagare lo stato mentale. Un punteggio pari a 0 non esclude in modo categorico la presenza di delirium o deficit cognitivo: una valutazione più dettagliata può essere richiesta in relazione al contesto clinico. Gli item 1-3 sono valutati solamente sulla base dell'osservazione del paziente all'atto della valutazione. L'item 4 richiede informazioni da una o più sorgenti (ad es. infermieri, altri membri dello staff, medico di famiglia, caregiver, documentazione sanitaria, etc). L'esaminatore deve tenere in conto di eventuali barriere della comunicazione (ipoacusia, afasia, difficoltà linguistiche) nella somministrazione del test e nell'interpretazione dei risultati. **Vigilanza:** un alterato stato di allerta è molto suggestivo per la presenza di delirium in setting ospedaliero. Se il paziente mostra variazioni notevoli dell'arousal (vigilanza) durante l'esecuzione del test, il punteggio è 4. **Cambiamento acuto o decorso fluttuante:** una fluttuazione dello stato cognitivo può avvenire anche in assenza di delirium nei pazienti affetti da demenza, ma una fluttuazione marcata generalmente indica delirium. Per elicitarne la presenza di allucinazioni o sintomi psicotici porre al paziente domande tipo "E' preoccupato/a di qualcosa in questo momento?"; "Si sente spaventato/a da qualcosa o qualcuno?"; "Ha sentito/visto qualcosa di strano qui?". Generalmente i sintomi psicotici in ambiente ospedaliero riflettono più frequentemente delirium che non una patologia psichiatrica funzionale (come la schizofrenia).

Bellèli, G., Morandi A., (2016). 4AT Italian version 1.2. Milano Bicocca University, Gruppo Italiano per lo Studio del Delirium (GISD), Italia.

© 2010, 2014, 2016, 2018, Ryan, Cook

Figura 12: 4AT test

## 7. Variabili considerate

Nel corso dello studio sono state raccolte una serie di variabili, che possono essere divise in demografiche-antropometriche, anestesilogiche e pupillometriche.

- Variabili demografiche-antropometriche
  - Et  (aa)
  - Peso (kg)
  - Altezza (cm)
  - BMI (kg/m<sup>2</sup>)
  - Scolarit  (aa)
- Variabili anestesilogiche
  - Classe ASA
  - Eventi avversi durante l'intervento: arousal events e burst suppression
  - Tempo di anestesia (min)
  - Tempo per la perdita di coscienza (min)
  - Primo valore di BIS (valore)
  - BIS alla perdita di coscienza (valore)
  - BIS durante il mantenimento dell'anestesia
  - BIS alla ripresa di coscienza
  - Concentrazione al sito effettore di propofol alla perdita di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )
  - Concentrazione al sito effettore di Propofol durante il mantenimento ( $\mu\text{g/ml}$ )
  - Concentrazione al sito effettore di Propofol alla ripresa di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )
  - Concentrazione al sito effettore di Remifentanil alla perdita di coscienza (ng/ml)
  - Concentrazione al sito effettore di Remifentanil durante il mantenimento (ng/ml)
  - Concentrazione al sito effettore di Remifentanil al risveglio (ng/ml)
  - Propofol somministrato (mg)

- Variabili pupillometriche
  - NPi (n): indice globale di reattività pupillare
  - CH (percentuale): variazione percentuale di dimensioni tra diametro minimo e massimo
  - Lat (s): latenza del riflesso
  - CV (mm/s): velocità di costrizione
  - DV (mm/s): velocità di dilatazione
  - MCV (mm/s): velocità di costrizione massima

## **8. Definizione di DNR adottata nello studio**

La valutazione di insorgenza di DNR è stata effettuata attraverso il confronto tra le prestazioni preoperatorie e post-operatorie delle pazienti nella batteria di test neurocognitivi composta da GEMS, TMT-A e TMT-B. La valutazione postoperatoria è stata condotta circa venti giorni dopo l'intervento chirurgico. Si è considerato diagnostico per DNR un declino delle prestazioni in un test di almeno il 20% rispetto al punteggio preoperatorio, verificato in almeno uno dei tre test.

## **9. Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata eseguita con "R" (R Development Core Team), v 3.6.0 per macOS.

Innanzitutto, è stata effettuata una descrizione generale del campione di pazienti oggetto dello studio: sono state considerate variabili demografiche e antropometriche, variabili procedurali e anestesilogiche e variabili pupillometriche. Tali variabili sono state espresse in termini di frequenza assoluta e percentuale, in caso di variabili qualitative, e attraverso mediana e range interquartile per le variabili quantitative.

Tutte le variabili sono poi state rapportate all'insorgenza di DNR e all'incidenza di POD, con un calcolo della significatività statistica tramite i test t di Student per le variabili parametriche e Chi-quadro per le variabili non parametriche. È stata indagata la correlazione secondo Pearson tra variabili pupillometriche e la Ce di

propofol, ed infine è stata condotta una regressione logistica multivariata per poter valutare se alcune tra le variabili considerate durante lo studio possano rappresentare dei fattori di rischio per l'insorgenza di DNR e il delirium postoperatorio. I risultati sono corredati dai rispettivi intervalli di confidenza e livelli di significatività statistica. Si è considerato significativo un p-value  $< 0,05$ .

## RISULTATI

### 10. Pazienti

Nel periodo compreso tra gennaio e maggio 2023, presso la chirurgia senologica dell'ospedale Ca' Foncello di Treviso, è stato reclutato un totale di 52 pazienti sottoposte ad un intervento chirurgico di quadrantectomia o mastectomia. Di queste, 12 non hanno voluto sottoporsi alla batteria postoperatoria di test neurocognitivi, portando il numero di pazienti analizzate a 40.

### 11. Variabili demografiche, antropometriche e anestesiolgiche della popolazione studiata

Si riporta nelle successive tabelle l'insieme delle caratteristiche generali del gruppo di pazienti considerate nello studio.

**Tabella I: variabili demografiche e antropometriche del campione generale di pazienti (BMI: *body mass index*)**

Variabili	Valori	
	Mediana	Range interquartile
Età (aa)	66,50	56,50-73,00
Peso (kg)	64,50	53,75-78,50
Altezza (cm)	162,50	158-168
BMI (Body Mass Index)	24,70	20,67-28,12
Scolarità	8,00	7,00-13,00



**Tabella II: classe ASA del campione generale di pazienti**

Variabili	Valori	
	Numero (n)	Frequenza N (%)
Classe ASA	1	3 (7,5%)
	2	30 (75%)
	3	7 (17,5%)

**Tabella III: complicanze anestesologiche durante l'intervento nel campione generale di pazienti**

Variabili	Frequenza N (%)
Arousal durante l'intervento	3 (7,5%)
Burst suppression durante l'induzione	14 (35,0%)
Burst suppression durante l'intervento	4 (10%)

**Tabella IV: parametri anestesologici riferiti al campione generale di pazienti.**  
*BIS: Bispectral Index, Ce: concentrazione al sito effetto*

Variabili	Valori	
	Mediana	Range interquartile
Tempo di anestesia (min)	65,50	48,25-124,00
Tempo per la perdita di coscienza (min)	9,00	7,00-11,00
Primo valore di BIS (valore)	97	97-98
BIS alla perdita di coscienza (valore)	77,50	73-82
BIS durante il mantenimento dell'anestesia	44	41,75-49,00

BIS alla ripresa di coscienza	75	67,50-77
Ce Propofol alla perdita di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,65	1,25-2,02
Ce Propofol durante il mantenimento ( $\mu\text{g/ml}$ )	3,40	2,80-3,71
Ce Propofol alla ripresa di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,05	1,47-2,31
Ce Remifentanil alla perdita di coscienza (ng/ml)	0,80	0,80-0,80
Ce Remifentanil durante il mantenimento (ng/ml)	3,00	2,95-3,20
Ce Remifentanil al risveglio (ng/ml)	0,84	0,57-1,06
Propofol somministrato a fine intervento (mg)	585,65	442,20-797,33

**Tabella V: parametri pupillometrici riferiti al campione generale di pazienti.**  
*NPi: neurological pupil index; CH: percentuale di variazione del diametro; LAT: latenza; CV: velocità di contrazione; DV: velocità di dilatazione; MCV: massima velocità di contrazione;*

Variabili		Valori	
		Mediana	Range interquartile
NPi destro (valore)	Preoperatorio	4,60	4,40-4,70
	Intraoperatorio	4,40	4,30-4,50
	Postoperatorio	4,65	4,47-4,80
NPi sinistro (valore)	Preoperatorio	4,60	4,45-4,70
	Intraoperatorio	4,40	4,20-4,50
	Postoperatorio	4,60	4,30-4,70
CH destro (%)	Preoperatorio	31	24-35
	Intraoperatorio	13	11-15
	Postoperatorio	25	19,50-27
CH sinistro (%)	Preoperatorio	31	24,50-35
	Intraoperatorio	12,50	10,75-15
	Postoperatorio	23	15-29

LAT destra (secondi)	Preoperatorio	0,23	0,23-0,26
	Intraoperatorio	0,23	0,20-0,27
	Postoperatorio	0,23	0,23-0,24
LAT sinistra (secondi)	Preoperatorio	0,23	0,20-0,23
	Intraoperatorio	0,23	0,22-0,27
	Postoperatorio	0,23	0,23-0,27
CV destra (mm/s)	Preoperatorio	2,05	1,52-2,75
	Intraoperatorio	0,66	0,54-0,77
	Postoperatorio	1,65	0,98-2,01
CV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	2,24	1,75-2,78
	Intraoperatorio	0,71	0,50-0,83
	Postoperatorio	1,62	1,21-2,01
DV destra (mm/s)	Preoperatorio	1,06	0,77-1,34
	Intraoperatorio	0,27	0,21-0,36
	Postoperatorio	0,70	0,56-0,87
DV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	0,98	0,80-1,21
	Intraoperatorio	0,27	0,20-0,34
	Postoperatorio	0,68	0,47-0,86
MCV destra (mm/s)	Preoperatorio	3,27	2,37-3,95
	Intraoperatorio	0,96	0,78-1,11
	Postoperatorio	2,29	1,59-2,81
MCV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	3,15	2,84-4,00
	Intraoperatorio	0,94	0,78-1,11
	Postoperatorio	2,32	1,56-2,87

## 12. Analisi delle variabili demografiche, antropometriche ed anestesiolgiche in funzione dell'insorgenza di DNR

L'incidenza di DNR, calcolata secondo i criteri riportati nel paragrafo 3.6, è risultata del 12,5% nel campione studiato di 40 pazienti. È emersa una correlazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di DNR e un minor numero di anni di scolarità (5 vs 8,  $p < 0,01$ )

L'analisi delle variabili precedentemente riportate, considerate in funzione dell'outcome primario dello studio, è riportata nelle seguenti tabelle:

**Tabella VI: variabili demografiche e antropometriche riportate rispetto all'incidenza di DNR. BMI: Body Mass Index**

Variabili	Valori		p-value
	non DNR valore [range interquartile] Tot 35 pazienti	DNR valore [range interquartile] Tot 5 pazienti	
Età (aa)	66,00 [54,50-73,00]	69,00 [66,00-72,00]	0,379
Peso (kg)	65.00 [55.00 - 79.00]	53.00 [50.00, 69.00]	0,287
Altezza (cm)	163.00 [158.00, 168.00]	160.0 [156.00, 165.00]	0,666
BMI (valore)	25.39 [20.98, 29.29]	22.06 [17.30, 26.95]	0,402
<b>Scolarità</b>	<b>8.00</b> <b>[8.00, 13.00]</b>	<b>5.00</b> <b>[5.00, 5.00]</b>	<b>0,008</b>

**Tabella VII: classe ASA delle pazienti riportate in funzione dell'incidenza di DNR.**

Variabili		Valori		
		non DNR Frequenza N (%) Tot 35 pazienti	DNR Frequenza N (%) Tot 5 pazienti	p-value
Classe ASA	1	3 (8,6%)	0 (0.0%)	0,708
	2	25 (71.4%)	5 (100.0%)	
	3	7 (20.0%)	0 (0.0%)	

**Tabella VIII: parametri anestesiológicos riportati all'incidenza di DNR. BIS: Bispectral Index, Ce: concentrazione al sito effettore**

Variabili		Valori		
		non DNR Mediana [range interquartile] Tot 35 pazienti	DNR Mediana [range interquartile] Tot 5 pazienti	p-value
Tempo di anestesia (min)		66.00 [51.00-124.00]	57.00 [41.00, 72.00]	0,638
Tempo per la perdita di coscienza (min)		10.00 [8.00- 11.50]	7.00 [6.00, 9.00]	0,168
Primo valore di BIS (valore)		97.00 [96.50, 98.00]	97.00 [97.00- 98.00]	0,486
BIS alla perdita di coscienza (valore)		77.00 [73.00, 81.50]	78.00 [74.00, 89.00]	0,553
BIS durante il mantenimento dell'anestesia		44.00 [41.50, 49.00]	43.00 [42.00, 49.00]	0,902
BIS alla ripresa di coscienza		75.00 [70.50, 77.00]	69.00 [58.00, 74.00]	0,164

Ce Propofol alla perdita di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.65 [1.31, 2.04]	1.27 [0.80, 1.90]	0,390
Ce Propofol durante il mantenimento ( $\mu\text{g/ml}$ )	3.40 [2.95, 3.73]	2.70 [2.60, 3.00]	0,129
Ce Propofol alla ripresa di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.07 [1.46, 2.37]	1.85 [1.74, 2.16]	0,581
Ce Remifentanil alla perdita di coscienza ( $\text{ng/ml}$ )	0.80 [0.80, 0.80]	0.80 [0.80, 0.80]	0,705
Ce Remifentanil durante il mantenimento ( $\text{ng/ml}$ )	3.00 [2.80, 3.20]	3.00 [3.00, 3.00]	0,829
Ce Remifentanil al risveglio ( $\text{ng/ml}$ )	0.83 [0.55, 1.00]	1.05 [0.78, 1.15]	0,141
Propofol somministrato a fine intervento (mg)	611.30 [486.65, 799.65]	433.60 [415.10, 538.70]	0,244

**Tabella IX: parametri pupillometrici rapportati all'incidenza di DNR.** *NPi: neurological pupil index; CH: percentuale di variazione del diametro; LAT: latenza; CV: velocità di contrazione; DV: velocità di dilatazione; MCV: massima velocità di contrazione;*

Variabili		Valori		p-value
		DNR no Mediana [range interquartile] Tot 35 pazienti	DNR sì Mediana [range interquartile] Tot 35 pazienti	
NPi destro (valore)	Preoperatorio	4.60 [4.40, 4.70]	4.50 [4.50, 4.70]	0,882
	Intraoperatorio	4.40 [4.30, 4.50]	4.50 [4.40, 4.60]	0,146
	Postoperatorio	4.70 [4.50, 4.80]	4.60 [4.30, 4.80]	0,632
NPi sinistro (valore)	Preoperatorio	4.60 [4.50, 4.70]	4.50 [4.40, 4.60]	0,304
	Intraoperatorio	4.40 [4.20, 4.50]	4.40 [4.40, 4.50]	0,918
	Postoperatorio	4.60 [4.35, 4.70]	4.50 [4.20, 4.60]	0,179
CH destro (%)	Preoperatorio	31.00 [24.00, 35.75]	30.00 [30.00, 30.00]	0,833

	Intraoperatorio	13.00 [11.00, 14.50]	15.00 [13.00, 16.00]	0,150
	Postoperatorio	25.00 [19.00, 27.50]	22.00 [20.00, 25.00]	0,436
CH sinistro (%)	Preoperatorio	31.50 [24.25, 35.00]	28.00 [28.00, 31.00]	0,584
	Intraoperatorio	12.00 [10.50, 15.00]	14.00 [11.00, 14.00]	0,886
	Postoperatorio	24.00 [16.00, 29.50]	17.00 [14.00, 22.00]	0,078
LAT destra (secondi)	Preoperatorio	0.23 [0.23, 0.23]	0.27 [0.24, 0.27]	0,105
	Intraoperatorio	0.23 [0.20, 0.27]	0.27 [0.23, 0.27]	0,781
	Postoperatorio	0.23 [0.23, 0.23]	0.23 [0.20, 0.27]	0,947
LAT sinistra (secondi)	Preoperatorio	0.23 [0.20, 0.23]	0.23 [0.23, 0.23]	0,421
	Intraoperatorio	0.23 [0.23, 0.27]	0.23 [0.20, 0.23]	0,280
	Postoperatorio	0.23 [0.23, 0.27]	0.23 [0.23, 0.27]	0,948
CV destra (mm/s)	Preoperatorio	2.06 [1.55, 2.77]	1.96 [1.52, 2.69]	0,867
	Intraoperatorio	0.65 [0.53, 0.79]	0.72 [0.66, 0.76]	0,822
	Postoperatorio	1.63 [1.00, 2.02]	1.77 [0.96, 1.93]	0,886
CV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	2.25 [1.75, 2.93]	1.96 [1.95, 2.24]	0,413
	Intraoperatorio	0.71 [0.51, 0.84]	0.72 [0.49, 0.74]	0,581
	Postoperatorio	1.63 [1.32, 2.25]	1.27 [1.04, 1.77]	0,379
DV destra (mm/s)	Preoperatorio	1.05 [0.76, 1.38]	1.14 [1.01, 1.17]	0,922
	Intraoperatorio	0.26 [0.18, 0.35]	0.32 [0.27, 0.38]	0,093
	Postoperatorio	0.72 [0.56, 0.89]	0.67 [0.63, 0.74]	0,705
DV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	0.69 [0.47, 0.88]	0.60 [0.49, 0.71]	0,504
	Intraoperatorio	0.24 [0.18, 0.33]	0.30 [0.30, 0.39]	0,057
	Postoperatorio	0.69 [0.47, 0.88]	0.60 [0.49, 0.71]	0,504

MCV destra (mm/s)	Preoperatorio	3.33 [2.28, 4.27]	3.01 [2.71, 3.65]	0,867
	Intraoperatorio	0.95 [0.78, 1.12]	1.01 [0.91, 1.09]	0,822
	Postoperatorio	2.29 [1.58, 2.88]	2.28 [1.59, 2.45]	0,638
MCV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	3.33 [2.28, 4.27]	3.01 [2.71, 3.65]	0,867
	Intraoperatorio	0.95 [0.78, 1.12]	1.01 [0.91, 1.09]	0,822
	Postoperatorio	2.29 [1.58, 2.88]	2.28 [1.59, 2.45]	0,638

### 13. Analisi delle variabili demografiche, antropometriche ed anestesiolgiche in funzione dell'insorgenza di POD

Lo studio delle correlazioni tra i parametri analizzati e un delirium postoperatorio ha messo in evidenza un serie di risultati statisticamente significativi:

- primo valore di BIS rilevato: un valore di 98 (IQR 98-98) si associa ad alterazioni del punteggio del 4AT, a differenza dei valori di BIS di 97 (IQR 96,50-98) ( $p < 0,05$ ).
- Ce di propofol durante il mantenimento: il gruppo di pazienti che non ha sviluppato POD ha necessitato di concentrazioni di propofol pari a 3,40  $\mu\text{g/ml}$  [IQR 3,00-3,77  $\mu\text{g/ml}$ ], valori significativamente superiori ai pazienti che hanno riportato tali alterazioni, che hanno necessitato di 2,70  $\mu\text{g/ml}$  [IQR 2,60-2,80] ( $p < 0,01$ )

È emersa, inoltre, una correlazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di POD e la latenza del PLR misurata in sede intraoperatoria: in particolare, si hanno:

- LAT destra: 0,23 secondi (IQR 0,20-0,27) nei pazienti che non hanno sviluppato POD vs 0,27 secondi (IQR 0,27-0,27) nei pazienti che hanno sviluppato POD ( $p < 0,05$ );
- LAT sinistra: 0,23 secondi (IQR 0,20-0,23) nei pazienti che non hanno sviluppato POD vs 0,27 secondi (IQR 0,27-0,27) nei pazienti che hanno



sviluppato POD ( $p < 0,05$ );

I risultati completi sono riportati nelle tabelle seguenti.

**Tabella X: variabili demografiche antropometriche rapportate all'incidenza di alterazioni del 4AT test. BMI: Body Mass Index**

Variabili	Valori		p-value
	POD no Mediana [range interquartile] Tot 35 pazienti	POD sì Mediana [range interquartile] Tot 5 pazienti	
Età (aa)	66.00 [56.00, 73.00]	68.00 [66.00, 72.00]	0,902
Peso (kg)	64.00 [53.50, 74.00]	78.00 [62.00, 87.00]	0,278
Altezza (cm)	162.00 [158.00, 166.50]	165.00 [165.00, 168.00]	0,071
BMI (valore)	24.00 [20.64, 26.95]	26.06 [21.97, 31.96]	0,513
Scolarità (aa)	8.00 [7.50, 13.00]	8.00 [5.00, 13.00]	0,883

**Tabella XI: classe ASA delle pazienti riportate in funzione dell'incidenza di POD.**

Variabili	Valori			p-value
	Numero (n)	4AT: 0 punti Frequenza N (%)	4AT: 1 punto Frequenza N (%)	
Classe ASA	1	3 (8.6%)	0 (0.0%)	1,000
	2	26 (74.3%)	4 (80.0%)	
	3	6 (17.1%)	1 (20.0%)	

**Tabella XII: complicanze anestesilogiche rapportate all'incidenza di POD.**

		<b>POD no Frequenza (percentuale) Tot 35 pazienti</b>	<b>POD sì Frequenza (percentuale) Tot 5 pazienti</b>	<b>p-value</b>
Arousal durante l'intervento	assente	32 (91,4%)	5 (100%)	1,000
	presente	3 (8,6%)	0 (0,0%)	
Burst suppression durante l'induzione	assente	24 (68,7%)	2 (40,0%)	0,322
	presente	11 (31,4%)	3 (60,0%)	
Burst suppression durante l'intervento	assente	33 (94,3%)	3 (60,0%)	0,069
	presente	2 (5,7%)	2 (40,0%)	

**Tabella XIII: parametri anestesilogici riportati rispetto all'insorgenza di POD. BIS: Bispectral Index, Ce: concentrazione al sito effetto.**

<b>Variabili</b>	<b>Valori</b>		<b>p-value</b>
	<b>POD no Mediana [range interquartile] Tot 35 pazienti</b>	<b>POD sì Mediana [range interquartile] Tot 5 pazienti</b>	
Tempo di anestesia (min)	64.00 [47.50, 120.00]	66.00 [66.00, 124.00]	0,697
Tempo per la perdita di coscienza (min)	9.00 [7.50, 11.00]	10.00 [6.00, 10.00]	0,666
<b>Primo valore di BIS (valore)</b>	<b>97.00</b> <b>[96.50, 98.00]</b>	<b>98.00</b> <b>[98.00, 98.00]</b>	<b>0,041</b>
BIS alla perdita di coscienza (valore)	78.00 [72.50, 82.50]	75.00 [75.00, 80.00]	0,918
BIS durante il mantenimento dell'anestesia	44.00 [42.00, 49.00]	41.00 [41.00, 49.00]	0,524
BIS alla ripresa di coscienza	75.00 [70.50, 77.00]	66.00 [52.00, 76.00]	0,273

Ce Propofol alla perdita di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.65 [1.19, 2.04]	1.65 [1.62, 1.75]	0,743
<b>Ce Propofol durante il mantenimento (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>3.40</b> <b>[3.00, 3.77]</b>	<b>2.70</b> <b>[2.60, 2.80]</b>	<b>0,009</b>
Ce Propofol alla ripresa di coscienza ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.12 [1.46, 2.37]	1.70 [1.48, 1.74]	0,402
<b>Ce Remifentanil alla perdita di coscienza (ng/ml)</b>	<b>0.80</b> <b>[0.80, 0.80]</b>	<b>0.80</b> <b>[0.80, 0.80]</b>	<b>0,008</b>
Ce Remifentanil durante il mantenimento (ng/ml)	3.00 [3.00, 3.20]	2.80 [2.80, 3.00]	0,063
Ce Remifentanil al risveglio (ng/ml)	0.83 [0.58, 1.03]	0.90 [0.54, 1.15]	0,728
Propofol somministrato a fine intervento (mg)	538.70 [440.60, 823.55]	751.10 [595.30, 772.90]	0,609

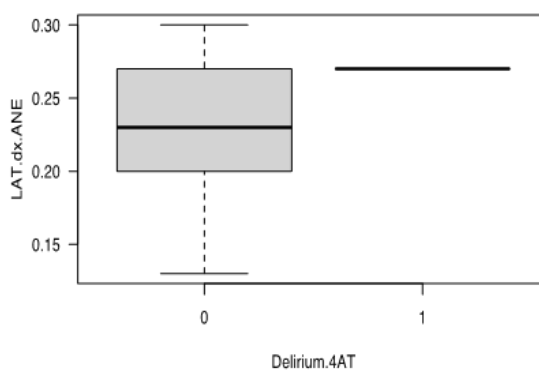
**Tabella XIV: parametri pupillometrici riportati in funzione dell'insorgenza di POD.** *NPi: neurological pupil index; CH: percentuale di variazione del diametro; LAT: latenza; CV: velocità di contrazione; DV: velocità di dilatazione; MCV: massima velocità di contrazione;*

Variabili		Valori		p-value
		POD no Mediana [range interquartile] Tot 35 pazienti	POD sì Mediana [range interquartile] Tot 5 pazienti	
NPi destro (valore)	Preoperatorio	4.60 [4.40, 4.70]	4.50 [4.50, 4.60]	0,932
	Intraoperatorio	4.40 [4.30, 4.50]	4.40 [4.40, 4.50]	0,662
	Postoperatorio	4.60 [4.40, 4.80]	4.80 [4.80, 4.80]	0,088
NPi sinistro (valore)	Preoperatorio	4.60 [4.43, 4.70]	4.50 [4.50, 4.50]	0,684
	Intraoperatorio	4.40 [4.25, 4.50]	4.30 [4.10, 4.50]	0,469
	Postoperatorio	4.60 [4.45, 4.70]	4.20 [4.20, 4.50]	0,179

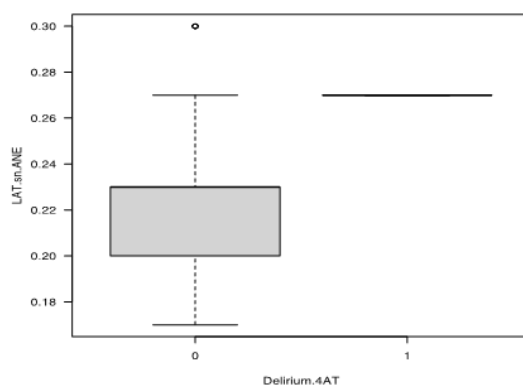
CH destro (%)	Preoperatorio	30.50 [24.00, 35.00]	31.00 [30.00, 44.00]	0,214
	Intraoperatorio	13.00 [11.00, 15.00]	13.00 [13.00, 15.00]	0,579
	Postoperatorio	25.00 [18.00, 27.00]	22.00 [22.00, 26.00]	0,727
CH sinistro (%)	Preoperatorio	30.00 [25.00, 35.00]	34.00 [24.00, 34.00]	0,674
	Intraoperatorio	13.00 [11.00, 15.00]	11.00 [9.00, 15.00]	0,472
	Postoperatorio	23.00 [17.00, 29.00]	10.00 [10.00, 26.00]	0,235
LAT destra (secondi)	Preoperatorio	0.23 [0.23, 0.26]	0.23 [0.23, 0.23]	0,715
	<b>Intraoperatorio</b>	<b>0.23</b> <b>[0.20, 0.27]</b>	<b>0.27</b> <b>[0.27, 0.27]</b>	<b>0,042</b>
	Postoperatorio	0.23 [0.23, 0.23]	0.23 [0.20, 0.27]	0,947
LAT sinistra (secondi)	Preoperatorio	0.23 [0.20, 0.23]	0.23 [0.20, 0.23]	0,334
	<b>Intraoperatorio</b>	<b>0.23</b> <b>[0.20, 0.23]</b>	<b>0.27</b> <b>[0.27, 0.27]</b>	<b>0,010</b>
	Postoperatorio	0.23 [0.22, 0.27]	0.27 [0.23, 0.27]	0,227
CV destra (mm/s)	Preoperatorio	2.06 [1.51, 2.70]	1.78 [1.76, 3.14]	0,785
	Intraoperatorio	0.65 [0.51, 0.78]	0.66 [0.66, 0.73]	0,413
	Postoperatorio	1.67 [1.02, 1.98]	0.96 [0.96, 2.47]	0,902
CV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	2.15 [1.78, 2.83]	2.24 [1.42, 2.24]	0,501
	Intraoperatorio	0.72 [0.51, 0.83]	0.51 [0.49, 0.60]	0,487
	Postoperatorio	1.63 [1.32, 1.91]	0.57 [0.57, 2.29]	0,368
DV destra (mm/s)	Preoperatorio	1.06 [0.70, 1.37]	1.01 [0.99, 1.16]	0,879
	Intraoperatorio	0.26 [0.18, 0.37]	0.31 [0.27, 0.33]	0,315
	Postoperatorio	0.72 [0.54, 0.88]	0.63 [0.63, 0.78]	0,824

DV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	0.97 [0.78, 1.21]	1.12 [1.03, 1.18]	0,546
	Intraoperatorio	0.26 [0.18, 0.33]	0.27 [0.27, 0.36]	0,278
	Postoperatorio	0.69 [0.47, 0.88]	0.60 [0.49, 0.71]	0,504
MCV destra (mm/s)	Preoperatorio	3.33 [2.20, 3.92]	2.90 [2.71, 4.97]	0,334
	Intraoperatorio	0.99 [0.78, 1.12]	0.92 [0.91, 0.98]	0,790
	Postoperatorio	2.29 [1.56, 2.75]	1.59 [1.59, 3.09]	0,806
MCV sinistra (mm/s)	Preoperatorio	3.14 [2.83, 3.93]	3.51 [2.90, 4.08]	0,769
	Intraoperatorio	0.97 [0.78, 1.13]	0.78 [0.78, 0.88]	0,595
	Postoperatorio	2.33 [1.80, 2.82]	0.88 [0.88, 3.06]	0,413

E' stato poi valutato il diagramma box-plot (o scatola e baffi) per le variabili pupillometriche che sono risultate correlate in modo statisticamente significativo all'incidenza di alterazioni al test 4AT.



**Grafico 1:** grafico box-plot relativo alla relazione tra presenza di POD (1) o assenza di POD (0), posto in ascissa, e latenza del PLR dell'occhio destro durante l'anestesia, in ordinata. La mediana è individuata dalla linea spessa, il secondo e il terzo quartile dall'area grigia, mentre il primo e il quarto dai baffi del grafico.

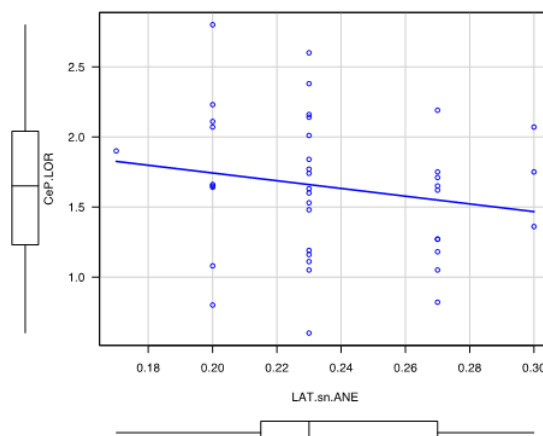


**Grafico 2:** grafico box-plot relativo alla relazione tra incidenza di POD (1) o assenza di POD (0), posto in ascissa, e latenza del PLR dell'occhio sinistro durante l'anestesia, in ordinata. La mediana è individuata dalla linea spessa, il secondo e il terzo quartile dall'area grigia, mentre il primo e il quarto dai baffi del grafico. **LAT.sn.ANE:** latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria.

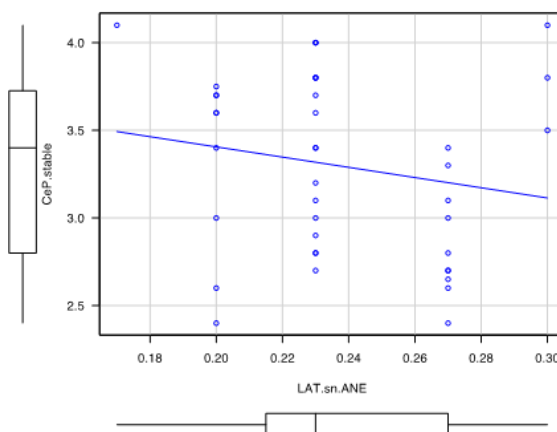
#### 14. Correlazione tra Ce di propofol e latenza intraoperatoria

È stata analizzata la correlazione secondo Pearson, tra la latenza intraoperatoria (in particolare dell'occhio sinistro) e le Ce di propofol alla perdita di coscienza, durante il mantenimento dell'anestesia e al risveglio. Nessun parametro analizzato è risultato statisticamente significativo:

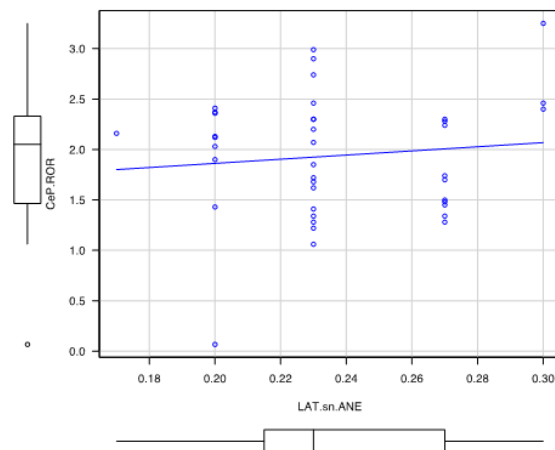
- Ce di propofol alla perdita di coscienza: coefficiente di correlazione 0,178 (IC 95% -0,464-0,141, p-value 0,271)
- Ce di propofol di mantenimento: coefficiente di correlazione -0,184 (IC 95% -0,469-0,135, p-value 0,256)
- Ce di propofol al risveglio: coefficiente di correlazione 0,109 (IC 95% -0,21-0,407, p-value 0,503)



**Grafico 3:** grafico di dispersione con retta di regressione secondo Pearson che illustra la correlazione tra Ce di propofol alla perdita di coscienza, in ordinata, e della latenza del PLR misurata a livello dell'occhio sinistro in sede intraoperatoria. **CeP LOR:** concentrazione di propofol al sito effettore alla perdita di coscienza. **LAT.sn.ANE:** latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria



**Grafico 4:** grafico di dispersione con retta di regressione secondo Pearson che illustra la correlazione tra Ce di propofol di mantenimento, in ordinata, e della latenza del PLR misurata a livello dell'occhio sinistro in sede intraoperatoria **CeP.stable:** concentrazione di propofol al sito effettore durante il mantenimento. **LAT.sn.ANE:** latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria



**Grafico 5:** grafico di dispersione con retta di regressione secondo Pearson che illustra la correlazione tra *Ce* di propofol al risveglio, in ordinata, e della latenza del PLR misurata a livello dell'occhio sinistro in sede intraoperatoria. **CeP:** concentrazione di propofol al sito effettore. **LAT.sn.ANE:** latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria

È stata poi eseguita una analisi multivariata con la modalità *Stepwise selection based on AIC* per verificare l'associazione tra una serie di variabili con la latenza del PLR: i parametri di cui si è ricercata la correlazione sono età, BMI, classe ASA, scolarità, primo valore di BIS, *Ce* di propofol e di remifentanil nelle varie fasi dell'anestesia. Dall'analisi emerge che la latenza del PLR è correlata a:

- classe ASA 2 o 3 ( $p < 0,05$ )
- aumento di BMI ( $p < 0,01$ )



## DISCUSSIONE

Questo studio si inserisce nell'ambito della letteratura che si pone l'obiettivo di studiare il disturbo noto come Delayed Neurocognitive Recovery after surgery (DNR), focalizzandosi su pazienti sottoposte a chirurgia senologica. La scelta di analizzare questa precisa categoria di pazienti è dovuta a una serie di caratteristiche peculiari che si associano a questa chirurgia: scarsa comorbidità delle pazienti, rischio chirurgico basso, elevata standardizzazione degli interventi e, dal punto di vista anestesilogico, basso rischio di ipoperfusione sistemica durante l'intervento.

In particolare, il lavoro si è concentrato sulla ricerca di fattori di rischio preoperatori e intraoperatori per lo sviluppo di DNR, affiancando un insieme di variabili demografiche, antropometriche ed anestesilogiche all'analisi pupillometrica, un'indagine utilizzata poco frequentemente in questo ambito ma il cui ricorso può essere giustificato da precise premesse teoriche. Si è cercato di valutare se i parametri sopra citati, inoltre, potessero essere individuati come fattori di rischio anche per lo sviluppo di delirium postoperatorio (POD).

Secondariamente, si è cercato di verificare la presenza di correlazioni tra le concentrazioni di farmaci anestetici e le variabili pupillometriche, per poter determinare se le alterazioni eventualmente riscontrate fossero dovute all'azione dei farmaci o a caratteristiche intrinseche al sistema nervoso delle pazienti.

Il confronto delle prestazioni delle pazienti ai test neurocognitivi pre- e postoperatori ha evidenziato un'incidenza di DNR a 20 giorni dall'intervento del 12,5%. Questo dato è in accordo con la letteratura (7), e si posiziona vicino agli estremi inferiori dell'ampio intervallo descritto dagli studi. L'incidenza relativamente bassa può essere spiegata con la scarsa invasività che caratterizza la chirurgia senologica, se confrontata con la chirurgia maggiore: il minor impatto dell'intervento chirurgico si traduce in una minore infiammazione associata all'intervento, che si è vista essere un fattore determinante nella patogenesi del DNR.

In questo studio, per la diagnosi di DNR, come test neuropsicologici, si sono utilizzati il GEMS, il TMT-A e il TMT-B, nonostante in letteratura non vi sia

riscontro di lavori che utilizzino questi test; l'aver individuato un'incidenza di DNR concorde con altri studi, però, contribuisce a validare il loro impiego in questo ambito. L'uso di un cut-off individualizzato per definire un declino patologico delle prestazioni di un paziente in un determinato test, già utilizzato in altri studi scientifici(147), viene parimenti supportato. È doveroso ricordare, comunque, che non esistono indicazioni ufficiali da parte delle società mediche sulla diagnosi di DNR e che quindi, questo criterio "variabile", per quanto affidabile, può non rappresentare il *gold standard* in termini di sensibilità e specificità.

L'incidenza di delirium postoperatorio nel campione di pazienti analizzate è stato del 12,5%, un dato in accordo con la letteratura per quanto riguarda l'età dei soggetti in questione (1) (3) (148). Le pazienti che hanno sviluppato POD non presentavano i tipici fattori di rischio per lo sviluppo del disturbo (148): non sono state sottoposte ad interventi di chirurgia maggiore, non avevano un'età significativamente superiore alle pazienti che non hanno sviluppato delirium, così come non presentavano comorbidità (riassunte nella classe ASA) significativamente maggiori rispetto alle altre pazienti. Una possibile spiegazione è la presenza di una lieve fragilità cognitiva in queste pazienti già in sede preoperatoria, riconosciuta come fattore di rischio dalla letteratura (149): dato che nessuna paziente ha ottenuto un punteggio deficitario nei test preoperatori, è possibile che questa fragilità sia dovuta ad alterazioni neurocognitive troppo lievi per essere indagate tramite i test utilizzati nello studio.

## **15. Variabili demografiche**

Dall'analisi delle variabili demografiche e antropometriche è emersa una correlazione statisticamente significativa tra una minore scolarità (5 anni vs 8 anni,  $p < 0,01$ ) e l'insorgenza di DNR. Questo riscontro trova ampia conferma in letteratura, che ha individuato la bassa scolarità come fattore di rischio per la genesi del disturbo ormai da molti anni (1,12,44,45). La ragione per cui un livello superiore di istruzione abbia un ruolo protettivo è spiegabile attraverso il concetto di riserva cognitiva: secondo questa teoria, i pazienti più istruiti hanno

un vantaggio funzionale dato dalla possibilità di reclutare reti neuronali alternative in risposta ai danni causati dalla neuroinfiammazione (44). Pur non essendoci delle dimostrazioni univoche a riguardo, esistono delle evidenze a supporto della teoria della riserva cognitiva: uno studio di risonanza magnetica funzionale ha correlato lo sviluppo di DNR ad una riduzione nelle connessioni funzionali tra le due corteccie cingolate medie (MCC, implicate in numerosi processi cognitivi) e altre aree cerebrali, tra cui la corteccia calcarina sinistra (150), già in sede preoperatoria. Dato che una maggiore connettività funzionale tra differenti aree cerebrali è correlabile ad un maggiore livello di istruzione (151,152), è possibile affermare che un maggior livello di istruzione agisca da fattore protettivo arricchendo la rete di connessioni cerebrali. I risultati di questa tesi, quindi, confermano che un'attenta valutazione preoperatoria del paziente, comprensiva di una valutazione della sua riserva cognitiva, può aiutare l'anestesista ad individuare pazienti particolarmente a rischio di sviluppare DNR. In futuro, potrebbe essere utile valutare se i risultati di questionari per una valutazione più dettagliata della riserva cognitiva, quali il CRIq, possano essere maggiormente correlati, rispetto alla sola scolarità, al rischio di sviluppare DNR.

Dall'analisi dei dati della presente tesi non emerge una correlazione statisticamente significativa tra età e sviluppo di DNR. Questo riscontro si discosta dalle evidenze della letteratura, le quali individuano nell'età come un fattore di rischio accertato (1,12,45). Tuttavia, alcune considerazioni possono spiegare questo mancato riscontro: la letteratura che indaga le associazioni tra età e DNR, infatti, tende a riferirsi a differenze d'età ampie, come nel caso dello studio ISPOCD1(77), o comunque si basa su studi con numerosità campionarie molto elevate, come nel caso del lavoro di Monk et al (12). Il presente lavoro, invece, confronta gruppi con numerosità campionarie minori e con età mediane differenti di soli 3 anni: 66 anni nel campione che non ha sviluppato DNR e 69 anni nel campione che ha sviluppato DNR.

## **16. Complicanze anestesologiche**

La presente tesi non è riuscita a produrre dati statisticamente significativi sulle

relazioni tra burst suppression (sia durante l'induzione dell'anestesia che durante il mantenimento) e arousal events e l'insorgenza di DNR o di alterazioni al punteggio del 4AT.

Il legame tra burst suppression – ovvero il pattern elettroencefalografico caratterizzato da di attività ad alta frequenza alternata ad assenza di attività elettrica – e DNR è controverso: se alcuni studi affermano che trascorrere più tempo in questo piano di anestesia più profondo favorisca l'insorgenza di POD e di DNR (149,153,154), esiste un lavoro che afferma l'esatto contrario: secondo Liu et al. (155) il burst suppression agisce da fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di DNR in virtù della sua capacità di ridurre il fabbisogno di ossigeno del tessuto cerebrale esercitando un'azione neuroprotettiva.

La relazione tra DNR, delirium (o comunque alterazioni del 4AT) e arousal durante l'anestesia non è invece stato studiato dalla letteratura scientifica e questo lavoro avrebbe voluto indagare l'esistenza di una eventuale relazione.

La mancanza di una numerosità campionaria sufficiente ha sicuramente influenzato la capacità di questa tesi di identificare dei risultati in grado di assegnare un ruolo di fattore di rischio o di fattore protettivo a queste complicanze dell'anestesia generale; ulteriori studi sono necessari per indagare l'esistenza di relazioni tra burst suppression, arousal e disturbi cognitivi perioperatori.

## **17. Valutazione degli outcomes dello studio**

La ricerca di una relazione tra disturbi cognitivi perioperatori e alterazioni della dinamica pupillare rilevabili con la pupillometria si fonda sull'associazione dimostrata tra lo sforzo cognitivo e parametri pupillometrici.

Come esposto nel corso del capitolo 1.2, tali relazioni sono state dimostrate per quanto riguarda sforzi mnemonici(130), nelle prove di fluenza verbale(134–136) e durante lo switching dell'attenzione(133).

Recenti studi di neuroimaging hanno fornito una base anatomica per questi reperti empirici, dimostrando l'esistenza di una connessione funzionale tra Locus Coeruleus (LC) e una varietà di regioni corticali implicate nelle funzioni

cognitive, tra cui corteccia cingolata, cortecce orbitofrontali e insula(123–125). Il LC, d'altra parte, è in grado di influenzare la dinamica pupillare in virtù della sua natura di centro ortosimpatico; è chiaro quindi come sia ipotizzabile l'esistenza di un nesso tra un declino delle attività cognitive e l'alterazione di indici pupillometrici.

Questa ipotesi è ulteriormente rafforzata da evidenze sperimentali secondo le quali alterazioni delle funzioni cognitive, quali quelle che si hanno nei contesti di demenza, hanno degli effetti sulla dinamica pupillare: la letteratura evidenzia allungamenti dei tempi di latenza allo stimolo luminoso e un calo del %CH e dell'MCV e queste anomalie sembrano essere dovute proprio al danneggiamento di strutture direttamente implicate nella dinamica pupillare, quali il LC e il nucleo di Edinger-Westphal (135,140).

Tali premesse teoriche non hanno trovato un riscontro sperimentale nei dati raccolti durante questa tesi: nessun reperto pupillometrico, infatti, si è dimostrato correlato in maniera statisticamente significativa allo sviluppo di DNR. Sulla base delle analisi statistiche a disposizione, tuttavia, non è possibile determinare se tale mancato riscontro sia dovuto ad una reale assenza di una correlazione o se la causa vada ricercata nella scarsa numerosità campionaria considerata. Considerato che nessuna paziente arruolata nello studio presentava dei test neurocognitivi deficitari in sede preoperatoria, non si può escludere che il DNR sia riconducibile ad una fragilità cognitiva non misurabile con la strumentazione impiegata in un paziente altrimenti sano. Sicuramente, ulteriori studi in questo ambito, ampliando la coorte di pazienti indagate, potranno fornire dati più precisi sull'esistenza di una correlazione tra pupillometria e DNR.

Dall'analisi dei dati, inoltre, non è emersa nessuna correlazione statisticamente significativa tra insorgenza di DNR e qualsivoglia parametro anestesilogico, comprese le Ce dei farmaci in tutte le fasi dell'anestesia. Questo riscontro porta a riflettere sul ruolo dell'anestesista nell'ambito della prevenzione del disturbo: i risultati emersi sembrano suggerire che i farmaci anestetici non abbiano alcun ruolo nella genesi del DNR e la ragione la differente traiettoria cognitiva delle

pazienti – a seguito di un medesimo intervento chirurgico con lo stesso protocollo anestesilogico – potrebbe essere da imputare ad un fattore cerebrale intrinseco di suscettibilità.

Lo studio delle relazioni tra pupillometria il POD ha riportato delle correlazioni statisticamente significative con la latenza intraoperatoria allo stimolo luminoso, sia all'OD che all'OS. Questo dato rappresenta una novità rispetto alla letteratura esistente nell'ambito della pupillometria e del DNR, e offre spunto per una serie di considerazioni.

La prima è che questo reperto sembra sottendere una sorta di fragilità del sistema nervoso, manifestata sotto forma di una maggiore suscettibilità all'azione dei farmaci anestetici da parte dei circuiti neuronali (e quindi in una maggiore velocità di estrinsecazione del riflesso) e sotto forma di delirium nella prima giornata postoperatoria. Questa osservazione sperimentale non può essere ricondotta alla semplice azione dei farmaci anestetici per due ragioni: innanzitutto, perché se l'aumento della latenza fosse dovuto alla coda dei farmaci anestetici dovrebbe essere presente una correlazione anche con i dati pupillometrici postoperatori, che invece è assente; secondariamente, perché anche la letteratura esclude effetti di propofol e remifentanil sulla latenza del PLR durante il mantenimento dell'anestesia generale (156). È quindi possibile che la correlazione tra latenza intraoperatoria e questo ritardato recupero cognitivo sia da ricercare in una fragilità neurologica intrinseca al paziente considerato.

La seconda considerazione sorge dall'osservazione che la Ce di propofol necessaria al mantenimento dell'anestesia è stata significativamente più bassa nel gruppo che ha poi sviluppato POD (2,70 µg/ml vs 3,40 µg/ml,  $p < 0,01$ ), indice di una maggiore sensibilità delle pazienti agli effetti del propofol, fatto che rafforza l'ipotesi di una fragilità intrinseca della paziente.

Dall'analisi dei dati non emerge nessuna correlazione tra NPi e incidenza di DNR, così come nessuna relazione è emersa con lo sviluppo di POD. L'NPi è l'indice più comunemente utilizzato in ambito clinico, specialmente in contesti intensivistici, ed è quello su cui la letteratura ha focalizzato maggiore

attenzione. Il calcolo di tale parametro avviene automaticamente grazie ad un algoritmo di proprietà della casa produttrice, che non l'ha reso pubblico. Il fatto di non conoscere in che modo avvenga il calcolo in questione rende difficile analizzare il contributo relativo apportato dai singoli parametri pupillometrici; è possibile, tuttavia, supporre che la fragilità cognitiva non sia correlabile alla reattività pupillare considerata nella sua globalità – espressa dall'NPi – quanto piuttosto a specifici parametri che descrivono il PLR, il particolare la latenza.

Nel loro complesso, queste considerazioni portano a supporre che la latenza del PLR misurata in sede preoperatoria potrebbe essere considerato un marcatore di fragilità cerebrale. Chiaramente, questo riscontro deve essere confermato ed arricchito da ulteriori ricerche, che potrebbero ampliare la popolazione di soggetti studiati indagando pazienti affetti da declino cognitivo clinicamente diagnosticato. Se i risultati della presente tesi venissero confermati, la valutazione della latenza del PLR in sede intraoperatoria potrebbe diventare una pratica per la stratificazione del rischio del paziente di andare incontro a POD.

## **18. Limiti dello studio**

- In questo studio è stata utilizzata una batteria di test neuropsicologici che non ha dei precedenti in letteratura per la diagnosi di DNR, in particolare per quanto riguarda il GEMS. Sebbene il presente lavoro riporti dei risultati che validano il loro utilizzo, potrebbe essere utile valutare le curve ROC per la valutazione dell'accuratezza di GEMS, TMT-A e TMT-B nella diagnosi di DNR.
- L'esecuzione dei test preoperatori e postoperatori è avvenuta, per ragioni di natura logistica, in momenti in cui il carico emotivo delle pazienti poteva alterare la loro capacità di concentrarsi. Lo stato d'ansia preoperatoria, così come il condizionamento emotivo negativo dovuto alla scoperta di un esito infausto dell'esame istologico, può aver determinato un aumentato numero di falsi negativi o di falsi positivi.
- Non è stata approfondita la relazione contemporanea tra POD e DNR, che si è riscontrata in un paio di pazienti, dato che la scarsa numerosità

campionaria non avrebbe permesso di ricavare dei dati statisticamente significativi.

- Mancano adeguati dati di follow-up a lungo termine delle pazienti che hanno sviluppato POD e DNR. Inoltre, lo studio non ha raggiunto la numerosità campionaria prevista (120 pazienti) ed è ancora in corso.
- L'attuale studio è di tipo monocentrico. Per aumentare la qualità dei risultati sarebbe necessario uno studio multicentrico randomizzato.
- Per quanto riguarda l'indagine pupillometrica, non sono state adottate tutte le possibili precauzioni per minimizzare l'impatto di un confondente come la luce ambientale, quali il posizionamento di uno schermo (secondo alcuni autori una coppetta) sull'occhio non testato.



## CONCLUSIONI

Al termine di questo studio è possibile affermare che esiste una correlazione tra la latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria e lo sviluppo di POD a 24 ore dall'intervento. Questo riscontro non è spiegabile in funzione degli effetti dei farmaci anestetici e, probabilmente, la ragione va ricercata nella fragilità cerebrale intrinseca al paziente. La latenza del PLR allo stimolo luminoso misurata in sede intraoperatoria si configura quindi come un possibile parametro per individuare un paziente maggiormente a rischio di sviluppare delirium postoperatorio.

Non è stato possibile indagare l'associazione tra burst suppression e arousal intraoperatorio con l'insorgenza di DNR e POD, così come non sono emersi risultati significativi dalla ricerca di una correlazione tra pupillometria e DNR.

I test GEMS, TMT-A e TMT-B hanno dimostrato di poter essere usati nella diagnosi di DNR, fornendo risultati concordi con la letteratura.

Il risultato finale dello studio permetterà di avere un quadro più definito nell'ambito delle relazioni tra anestesia, pupillometria, DNR e POD, ma una più approfondita ed estesa ricerca rimane necessaria per poter confermare o smentire quanto emerso finora.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brodier EA, Cibelli M. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice. *BJA Educ.* febbraio 2021;21(2):75–82.
2. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Ärztebl Int* [Internet]. 21 febbraio 2014 [citato 30 luglio 2023]; Disponibile su: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2014.0119>
3. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018. *Br J Anaesth.* novembre 2018;121(5):1005–12.
4. Tiegies Z, Maclulich AMJ, Anand A, Brookes C, Cassarino M, O’connor M, et al. Diagnostic accuracy of the 4AT for delirium detection in older adults: systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 5 maggio 2021;50(3):733–43.
5. Shenkin SD, Fox C, Godfrey M, Siddiqi N, Goodacre S, Young J, et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Med.* dicembre 2019;17(1):138.
6. Czyż-Szypenbejl K, Mędrzycka-Dąbrowska W, Kwiecień-Jaguś K, Lewandowska K. The Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) – Systematic Review. *Psychiatr Pol.* 28 febbraio 2019;53(1):145–60.
7. Negrini D, Wu A, Oba A, Harnke B, Ciancio N, Krause M, et al. Incidence of Postoperative Cognitive Dysfunction Following Inhalational vs Total Intravenous General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* luglio 2022;Volume 18:1455–67.
8. Newman S, Phil D, Shaefi S. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery. 2007;106(3).
9. Avidan MS, Evers AS. Review of Clinical Evidence for Persistent Cognitive Decline or Incident Dementia Attributable to Surgery or General Anesthesia. *J Alzheimers Dis.* 11 aprile 2011;24(2):201–16.
10. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol.* settembre 2012;29(9):409–22.
11. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth.* dicembre 2017;119:i115–25.
12. Monk TG. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. 2008;108(1).
13. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol.* aprile 2005;5(4):331–42.

14. Safavynia SA, Goldstein PA. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. *Front Psychiatry*. 17 gennaio 2019;9:752.
15. He HJ, Wang Y, Le Y, Duan KM, Yan XB, Liao Q, et al. Surgery Upregulates High Mobility Group Box-1 and Disrupts the Blood-Brain Barrier causing Cognitive Dysfunction in Aged Rats. *CNS Neurosci Ther*. dicembre 2012;18(12):994–1002.
16. Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, Dean OM, Dodd S, Lewis M, et al. Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neurosci Biobehav Rev*. gennaio 2018;84:116–33.
17. Lin GX, Wang T, Chen MH, Hu ZH, Ouyang W. Serum high-mobility group box 1 protein correlates with cognitive decline after gastrointestinal surgery: Role of HMGB1 in reflecting POCD. *Acta Anaesthesiol Scand*. luglio 2014;58(6):668–74.
18. Saxena S, Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *Presse Médicale*. aprile 2018;47(4):e73–81.
19. Cao XZ, Ma H, Wang JK, Liu F, Wu BY, Tian AY, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. dicembre 2010;34(8):1426–32.
20. Hirsch J, Vacas S, Terrando N, Yuan M, Sands LP, Kramer J, et al. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. *J Neuroinflammation*. dicembre 2016;13(1):211.
21. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1 $\beta$  in postoperative cognitive dysfunction: IL-1 $\beta$  in POCD. *Ann Neurol*. settembre 2010;68(3):360–8.
22. Ji MH, Yuan HM, Zhang GF, Li XM, Dong L, Li WY, et al. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. *J Anesth*. aprile 2013;27(2):236–42.
23. Bayram H, Hidiroglu M, Cetin L, Kucuker A, Iriz E, Uguz E, et al. Comparing S-100 beta protein levels and neurocognitive functions between patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *J Surg Res*. giugno 2013;182(2):198–202.
24. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, Pinto KO, Zeferino SP, Osés JP, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. settembre 2016;33(9):681–9.
25. Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HWGM. Neuronal ‘On’ and ‘Off’ signals control microglia. *Trends Neurosci*. novembre 2007;30(11):596–602.
26. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative Activation of Macrophages: An Immunologic Functional Perspective. *Annu Rev Immunol*. 1 aprile 2009;27(1):451–83.

27. Machado-Pereira M, Santos T, Ferreira L, Bernardino L, Ferreira R. Anti-Inflammatory Strategy for M2 Microglial Polarization Using Retinoic Acid-Loaded Nanoparticles. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:1–11.
28. Gao HM, Zhou H, Zhang F, Wilson BC, Kam W, Hong JS. HMGB1 Acts on Microglia Mac1 to Mediate Chronic Neuroinflammation That Drives Progressive Neurodegeneration. *J Neurosci.* 19 gennaio 2011;31(3):1081–92.
29. Adami C, Bianchi R, Pula G, Donato R. S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* dicembre 2004;1742(1–3):169–77.
30. Netto MB, De Oliveira Junior AN, Goldim M, Mathias K, Fileti ME, Da Rosa N, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. *Brain Behav Immun.* ottobre 2018;73:661–9.
31. Segal M. Dendritic spines and long-term plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 1 aprile 2005;6(4):277–84.
32. Riazi K, Galic MA, Kentner AC, Reid AY, Sharkey KA, Pittman QJ. Microglia-Dependent Alteration of Glutamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus during Peripheral Inflammation. *J Neurosci.* 25 marzo 2015;35(12):4942–52.
33. Pedrazzi M, Averna M, Sparatore B, Patrone M, Salamino F, Marcoli M, et al. Potentiation of NMDA Receptor-Dependent Cell Responses by Extracellular High Mobility Group Box 1 Protein. *Norris CM, curatore. PLoS ONE.* 31 agosto 2012;7(8):e44518.
34. Pribiag H, Stellwagen D. TNF- $\alpha$  Downregulates Inhibitory Neurotransmission through Protein Phosphatase 1-Dependent Trafficking of GABA<sub>A</sub> Receptors. *J Neurosci.* 2 ottobre 2013;33(40):15879–93.
35. Wu H, Li L, Su X. Vagus Nerve through  $\alpha 7$  nAChR Modulates Lung Infection and Inflammation: Models, Cells, and Signals. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–20.
36. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci.* 5 agosto 2008;105(31):11008–13.
37. Ghia JE, Blennerhassett P, El-Sharkawy RT, Collins SM. The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* ottobre 2007;293(4):G711–8.
38. O'Mahony C, Van Der Kleij H, Bienenstock J, Shanahan F, O'Mahony L. Loss of vagal anti-inflammatory effect: in vivo visualization and adoptive transfer. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* ottobre 2009;297(4):R1118–26.
39. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *Ma D, curatore. PLOS ONE.* 11 aprile 2018;13(4):e0195659.

40. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Laughton KM, Volitakis I, et al. Plasma Amyloid  $\beta$ 42 and Amyloid  $\beta$ 40 Levels Are Associated With Early Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* novembre 2009;88(5):1426–32.
41. Wu J, Zhang M, Li H, Sun X, Hao S, Ji M, et al. BDNF pathway is involved in the protective effects of SS-31 on isoflurane-induced cognitive deficits in aging mice. *Behav Brain Res.* maggio 2016;305:115–21.
42. Zhang Q, Li Y, Bao Y, Yin C, Xin X, Guo Y, et al. Pretreatment with nimodipine reduces incidence of POCD by decreasing calcineurin mediated hippocampal neuroapoptosis in aged rats. *BMC Anesthesiol.* dicembre 2018;18(1):42.
43. Luo A, Yan J, Tang X, Zhao Y, Zhou B, Li S. Postoperative cognitive dysfunction in the aged: the collision of neuroinflammation with perioperative neuroinflammation. *Inflammopharmacology.* febbraio 2019;27(1):27–37.
44. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int [Internet].* 17 febbraio 2017 [citato 5 settembre 2023]; Disponibile su: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0110>
45. Yang X, Huang X, Li M, Jiang Y, Zhang H. Identification of individuals at risk for postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Ther Adv Neurol Disord.* gennaio 2022;15:175628642211143.
46. Hudetz JA, Hyde TF. Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Patients with a History of Alcohol Abuse. 2007;106(3).
47. Hudetz J, Patterson K, Byrne A, Iqbal Z, Gandhi S, Warltier D, et al. A History of Alcohol Dependence Increases the Incidence and Severity of Postoperative Cognitive Dysfunction in Cardiac Surgical Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 27 ottobre 2009;6(11):2725–39.
48. Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M, et al. Surgery and Brain Atrophy in Cognitively Normal Elderly Subjects and Subjects Diagnosed with Mild Cognitive Impairment. *Anesthesiology.* 1 marzo 2012;116(3):603–12.
49. Jiang J, Jiang H. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (Review). *Mol Med Rep.* luglio 2015;12(1):3–12.
50. Wu Z, Zhang M, Zhang Z, Dong W, Wang Q, Ren J. Ratio of  $\beta$ -amyloid protein ( $A\beta$ ) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery. *Exp Ther Med [Internet].* 10 novembre 2017 [citato 29 luglio 2023]; Disponibile su: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.5480>
51. Evered L, Biostat M, Scott DA, Maruff P. Cerebrospinal Fluid Biomarker for Alzheimer Disease Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction. *Perioper Med.*
52. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ledésert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive

- symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry*. aprile 2001;178(4):360–6.
53. Zhang Y, Shan GJ, Zhang YX, Cao SJ, Zhu SN, Li HJ, et al. Preoperative vitamin D deficiency increases the risk of postoperative cognitive dysfunction: a predefined exploratory sub-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. agosto 2018;62(7):924–35.
  54. Gao B, Zhu B, Wu C. Preoperative Serum 25-Hydroxyvitamin D Level, a Risk Factor for Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Subjects Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Am J Med Sci*. gennaio 2019;357(1):37–42.
  55. Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener*. 8 novembre 2022;17(1):72.
  56. Shoair O, Grasso Ii M, Lahaye L, Daniel R, Biddle C, Slattum P. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: A prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(1):30.
  57. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 17 novembre 2020;9(22):e017275.
  58. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 30 settembre 2015;2015:1–12.
  59. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Anaesthesia Group, curatore. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 21 agosto 2018 [citato 7 settembre 2023];2018(10). Disponibile su: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012317.pub2>
  60. Hägerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem*. febbraio 1975;24(2):311–6.
  61. Palmer C, Vannucci RC, Christensen MA, Brucklacher RM. Regional cerebral blood flow and glucose utilization during hypothermia in newborn dogs. *Anesthesiology*. novembre 1989;71(5):730–7.
  62. Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci J Virtual Libr*. 1 gennaio 2007;12:816–25.
  63. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. luglio 2009;37(7 Suppl):S186-202.
  64. Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, Sobel RA, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. maggio 2003;23(5):589–98.
  65. Slikker W, Desai VG, Duhart H, Feuers R, Imam SZ. Hypothermia enhances bcl-2

- expression and protects against oxidative stress-induced cell death in Chinese hamster ovary cells. *Free Radic Biol Med.* 1 agosto 2001;31(3):405–11.
66. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM. Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* novembre 1999;26(4):298–304.
  67. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology.* ottobre 2001;95(4):933–8.
  68. Gong GL, Liu B, Wu JX, Li JY, Shu BQ, You ZJ. Postoperative Cognitive Dysfunction Induced by Different Surgical Methods and Its Risk Factors. *Am Surg.* 1 settembre 2018;84(9):1531–7.
  69. Salazar F, Doñate M, Boget T, Bogdanovich A, Basora M, Torres F, et al. Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand.* febbraio 2011;55(2):216–22.
  70. Habibi MR, Habibi V, Habibi A, Soleimani A. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 3 aprile 2018;11(4):361–71.
  71. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients: The MENDS Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 12 dicembre 2007;298(22):2644.
  72. Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Mech Vent.*
  73. Cortés-Beringola A, Vicent L, Martín-Asenjo R, Puerto E, Domínguez-Pérez L, Maruri R, et al. Diagnosis, prevention, and management of delirium in the intensive cardiac care unit. *Am Heart J.* febbraio 2021;232:164–76.
  74. Moriarty O, Ruane N, O’Gorman D, Maharaj CH, Mitchell C, Sarma KM, et al. Cognitive Impairment in Patients with Chronic Neuropathic or Radicular Pain: An Interaction of Pain and Age. *Front Behav Neurosci.* 13 giugno 2017;11:100.
  75. Fan Y, Yuan L, Ji M, Yang J, Gao D. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* giugno 2017;39:77–81.
  76. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br J Anaesth.* marzo 2014;112(3):440–51.
  77. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet.* marzo 1998;351(9106):857–61.
  78. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: A Systematic Review of Current Usage: CAM: A SYSTEMATIC

- REVIEW OF CURRENT USAGE. *J Am Geriatr Soc.* maggio 2008;56(5):823–30.
79. Ahmed S, De Jager C, Wilcock G. A comparison of screening tools for the assessment of Mild Cognitive Impairment: Preliminary findings. *Neurocase.* agosto 2012;18(4):336–51.
  80. Lonie JA, Tierney KM, Ebmeier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* settembre 2009;24(9):902–15.
  81. Wong GKC, Lam SW, Wong A, Ngai K, Poon WS, Mok V. Comparison of Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination in Evaluating Cognitive Domain Deficit Following Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. Brucki S, curatore. *PLoS ONE.* 3 aprile 2013;8(4):e59946.
  82. De Guise E, LeBlanc J, Champoux MC, Couturier C, Alturki AY, Lamoureux J, et al. The mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment after traumatic brain injury: An early predictive study. *Brain Inj.* novembre 2013;27(12):1428–34.
  83. Hewitt J, Williams M, Pearce L, Black A, Benson E, Tarrant M, et al. The prevalence of cognitive impairment in emergency general surgery. *Int J Surg.* ottobre 2014;12(10):1031–5.
  84. Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample. *Assessment.* marzo 2017;24(2):183–96.
  85. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, et al. Optimised Anaesthesia to Reduce Post Operative Cognitive Decline (POCD) in Older Patients Undergoing Elective Surgery, a Randomised Controlled Trial. Xie Z, curatore. *PLoS ONE.* 15 giugno 2012;7(6):e37410.
  86. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* maggio 1995;59(5):1289–95.
  87. Montemurro S, Daini R, Tagliabue C, Guzzetti S, Gualco G, Mondini S, et al. Cognitive reserve estimated with a life experience questionnaire outperforms education in predicting performance on MoCA: Italian normative data. *Curr Psychol* [Internet]. 15 aprile 2022 [citato 27 luglio 2023]; Disponibile su: <https://link.springer.com/10.1007/s12144-022-03062-6>
  88. Massimo Nucci, Daniela Mapelli, Sara Mondini. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. giugno 2012 [citato 27 luglio 2023];24(3). Disponibile su: <https://doi.org/10.3275/7800>
  89. Mondini S, Montemurro S, Pucci V, Ravelli A, Signorini M, Arcara G. Global Examination of Mental State: An open tool for the brief evaluation of cognition. *Brain Behav* [Internet]. agosto 2022 [citato 27 luglio 2023];12(8). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.2710>



90. Huang C, Mårtensson J, Gögenur I, Asghar MS. Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac Surgery Using MRI: A Systematic Review. *Neural Plast.* 2018;2018:1–12.
91. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction &ndash; current preventive strategies. *Clin Interv Aging.* novembre 2018;Volume 13:2267–73.
92. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Associations of dyslipidaemia and lipid-lowering treatment with risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* giugno 2018;72(6):499–506.
93. Bilotta F, Gelb AW, Stazi E, Titi L, Paoloni FP, Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* giugno 2013;110:i113–20.
94. Badenes R, Qeva E, Giordano G, Romero-García N, Bilotta F. Intranasal Insulin Administration to Prevent Delayed Neurocognitive Recovery and Postoperative Neurocognitive Disorder: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 7 marzo 2021;18(5):2681.
95. Migirov A, Chahar P, Maheshwari K. Postoperative delirium and neurocognitive disorders. *Curr Opin Crit Care.* dicembre 2021;27(6):686–93.
96. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* novembre 2017;34(11):776–84.
97. Ellis CJ. The pupillary light reflex in normal subjects. *Br J Ophthalmol.* 1 novembre 1981;65(11):754–9.
98. Kawasaki A, Kardon RH. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. 2007;27(3).
99. Kankipati L, Girkin CA, Gamlin PD. Post-illumination Pupil Response in Subjects without Ocular Disease. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 1 maggio 2010;51(5):2764.
100. Pinheiro HM, Da Costa RM. Pupillary light reflex as a diagnostic aid from computational viewpoint: A systematic literature review. *J Biomed Inform.* maggio 2021;117:103757.
101. Nyholm B, Obling L, Hassager C, Grand J, Møller J, Othman M, et al. Superior reproducibility and repeatability in automated quantitative pupillometry compared to standard manual assessment, and quantitative pupillary response parameters present high reliability in critically ill cardiac patients. Schäfer A, curatore. *PLOS ONE.* 28 luglio 2022;17(7):e0272303.
102. Koch DD, Samuelson SW, Haft EA, Merin LM. Pupillary and Responsiveness. *Ophthalmology.* luglio 1991;98(7):1030–5.
103. Martínez-Ricarte F, Castro A, Poca MA, Sahuquillo J, Expósito L, Arribas M, et al.

- Pupillometría por infrarrojos. Descripción y fundamentos de la técnica y su aplicación en la monitorización no invasiva del paciente neurocrítico. *Neurología*. gennaio 2013;28(1):41–51.
104. Sirois S, Brisson J. Pupillometry. *WIREs Cogn Sci*. novembre 2014;5(6):679–92.
  105. Shoyombo I, Aiyagari V, Stutzman SE, Atem F, Hill M, Figueroa SA, et al. Understanding the Relationship Between the Neurologic Pupil Index and Constriction Velocity Values. *Sci Rep*. 3 maggio 2018;8(1):6992.
  106. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review. *Can J Anesth Can Anesth*. aprile 2021;68(4):566–78.
  107. Rollins MD, Feiner JR, Lee JM, Shah S, Larson M. Pupillary Effects of High-dose Opioid Quantified with Infrared Pupillometry. *Anesthesiology*. 1 novembre 2014;121(5):1037–44.
  108. Larson MD, Behrends M. Portable Infrared Pupillometry: A Review. *Anesth Analg*. giugno 2015;120(6):1242–53.
  109. Winn B, Whitaker D. Factors Affecting Light-Adapted Pupil Size in Normal Human Subjects. *Invest Ophthalmol*. 1994;35(3).
  110. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. *Clin Exp Optom*. 1 settembre 2018;101(5):659–65.
  111. El Haj M, Moustafa AA, Allain P, Chapelet G. The talking eyes: Pupillometry to index verbal fluency in normal aging. *Clin Neurol Neurosurg*. dicembre 2022;223:107525.
  112. Stutzman SE, Olson DM, Venkatachalam AM, Barnes A. The Presence of Cataract Does Not Influence Assessment of The Pupillary Light Reflex Using Automated Pupillometry.
  113. Lussier BL, Olson DM, Aiyagari V. Automated Pupillometry in Neurocritical Care: Research and Practice. *Curr Neurol Neurosci Rep*. ottobre 2019;19(10):71.
  114. Rukmini AV, Milea D, Gooley JJ. Chromatic Pupillometry Methods for Assessing Photoreceptor Health in Retinal and Optic Nerve Diseases. *Front Neurol*. 12 febbraio 2019;10:76.
  115. Vide S, Castro A, Correia R, Cabral T, Lima D, Nunes CS, et al. Foreseeing postoperative pain in neurosurgical patients: pupillometry predicts postoperative pain ratings—an observational study. *J Clin Monit Comput*. ottobre 2021;35(5):1111–8.
  116. Ginton LM, Vuong E, Lake MT, Nhapi RT, Zar HJ, Yrttiaho S, et al. Investigating pupillometry to detect emotional regulation difficulties in post-traumatic stress disorder. *World J Biol Psychiatry*. 7 febbraio 2022;23(2):127–35.
  117. Gredebäck G, Melinder A. Infants' understanding of everyday social interactions: A dual process account. *Cognition*. febbraio 2010;114(2):197–206.

118. Gredebäck G, Eriksson M, Schmitow C, Laeng B, Stenberg G. Individual Differences in Face Processing: Infants' Scanning Patterns and Pupil Dilations are Influenced by the Distribution of Parental Leave: INDIVIDUAL DIFFERENCES IN FACE PROCESSING. *Infancy*. gennaio 2012;17(1):79–101.
119. Hepach R, Vaish A, Tomasello M. Young Children Are Intrinsically Motivated to See Others Helped. *Psychol Sci*. settembre 2012;23(9):967–72.
120. Blaser E, Eglington L, Carter AS, Kaldy Z. Pupillometry Reveals a Mechanism for the Autism Spectrum Disorder (ASD) Advantage in Visual Tasks. *Sci Rep*. 7 marzo 2014;4(1):4301.
121. Anderson CJ, Colombo J, Jill Shaddy D. Visual Scanning and Pupillary Responses in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*. ottobre 2006;28(7):1238–56.
122. Fan X, Miles JH, Takahashi N, Yao G. Abnormal Transient Pupillary Light Reflex in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. novembre 2009;39(11):1499–508.
123. Lobato-Rincón LL, Cabanillas Campos MC, Navarro-Valls JJ, Bonnin-Arias C, Chamorro E, Sánchez-Ramos Roda C. Utilidad de la pupilometría dinámica en el control de alcoholemia de los conductores. *Adicciones*. 1 giugno 2013;25(2):137.
124. Monticelli F, Priemer F, Hitzl W, Keller T. Pupil function as an indicator for being under the influence of central nervous system-acting substances from a traffic-medicine perspective. *Med Sci Law*. aprile 2010;50(2):75–83.
125. Aston-Jones G, Cohen JD. AN INTEGRATIVE THEORY OF LOCUS COERULEUS-NOREPINEPHRINE FUNCTION: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annu Rev Neurosci*. 21 luglio 2005;28(1):403–50.
126. Nieuwenhuis S, De Geus EJ, Aston-Jones G. The anatomical and functional relationship between the P3 and autonomic components of the orienting response: P3 and orienting response. *Psychophysiology*. febbraio 2011;48(2):162–75.
127. DiNuzzo M, Mascali D, Moraschi M, Bussu G, Maugeri L, Mangini F, et al. Brain Networks Underlying Eye's Pupil Dynamics. *Front Neurosci*. 18 settembre 2019;13:965.
128. Hess EH, Polt JM. Pupil Size in Relation to Mental Activity during Simple Problem-Solving. *Science*. 13 marzo 1964;143(3611):1190–2.
129. Kahneman D, Beatty J. Pupil Diameter and Load on Memory. *Science*. 23 dicembre 1966;154(3756):1583–5.
130. Piquado T, Isaacowitz D, Wingfield A. Pupillometry as a measure of cognitive effort in younger and older adults. *Psychophysiology*. maggio 2010;47(3):560–9.
131. Granholm et al. Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology* [Internet]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01071.x>

132. granholm1996.pdf.
133. Laeng B, Sirois S, Gredebäck G. Pupillometry: A Window to the Preconscious? *Perspect Psychol Sci.* gennaio 2012;7(1):18–27.
134. Stanners RF, Headley DB, Clark WR. The pupillary response to sentences: Influences of listening set and deep structure. *J Verbal Learn Verbal Behav.* aprile 1972;11(2):257–63.
135. Kuchinke L, Vo M, Hofmann M, Jacobs A. Pupillary responses during lexical decisions vary with word frequency but not emotional valence. *Int J Psychophysiol.* agosto 2007;65(2):132–40.
136. Ben-Nun Y. The use of pupillometry in the study of on-line verbal processing: Evidence for depths of processing. *Brain Lang.* maggio 1986;28(1):1–11.
137. WHO. Dementia [Internet]. Disponibile su: <https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
138. Gauthier et al. Mild Cognitive impairment. *Lancet.*
139. Chougule PS, Najjar RP, Finkelstein MT, Kandiah N, Milea D. Light-Induced Pupillary Responses in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 12 aprile 2019;10:360.
140. Fotiou DF, Stergiou V, Tsiptsios D, Lithari C, Nakou M, Karlovasitou A. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: Evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol.* agosto 2009;73(2):143–9.
141. Frost S, Robinson L, Rowe CC, Ames D, Masters CL, Taddei K, et al. Evaluation of Cholinergic Deficiency in Preclinical Alzheimer's Disease Using Pupillometry. *J Ophthalmol.* 2017;2017:1–8.
142. Scinto LFM. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging.* febbraio 2008;29(2):222–30.
143. Loewenfeld IE. Mechanisms of reflex dilatation of the pupil: Historical review and experimental analysis. *Doc Ophthalmol.* 1958;12(1):185–448.
144. Ichinohe N, Shoumura K. Marked miosis caused by deafferenting the oculomotor nuclear complex in the cat. *Auton Neurosci.* dicembre 2001;94(1–2):42–5.
145. Eilers H, Larson MD. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. *Auton Neurosci.* gennaio 2010;152(1–2):108–14.
146. Greif R, Laciny S, Rajek AM, Larson MD, Bjorksten AR, Doufas AG, et al. Neither Nalbuphine nor Atropine Posses Special Antishivering Activity. *Anesth Analg.* settembre 2001;93(3):620–7.
147. Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, Davis D, Smith AE, Boord MS, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int J Cardiol.* agosto 2019;289:43–9.

148. Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth.* ottobre 2020;125(4):492–504.
149. Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth.* novembre 2021;127(5):704–12.
150. Jiang Z, Zhang X, Lv Y, Zheng X, Zhang H, Zhang X, et al. Preoperative Altered Spontaneous Brain Activity and Functional Connectivity Were Independent Risk Factors for Delayed Neurocognitive Recovery in Older Adults Undergoing Noncardiac Surgery. *Neural Plast.* 16 giugno 2020;2020:1–10.
151. Marques P, Soares JM, Magalhães R, Santos NC, Sousa N. The Bounds Of Education In The Human Brain Connectome. *Sci Rep.* 6 agosto 2015;5(1):12812.
152. Zhu W, Li X, Li X, Wang H, Li M, Gao Z, et al. The protective impact of education on brain structure and function in Alzheimer’s disease. *BMC Neurol.* dicembre 2021;21(1):423.
153. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.* dicembre 2015;15(1):61.
154. Dustin Boone M, Lin HM, Liu X, Kim J, Sano M, Baxter MG, et al. Processed intraoperative burst suppression and postoperative cognitive dysfunction in a cohort of older noncardiac surgery patients. *J Clin Monit Comput.* ottobre 2022;36(5):1433–40.
155. Liu M, Wang QQ, Lin WX, Ma BX, Lin QY. Effects of EEG burst suppression on cerebral oxygen metabolism and postoperative cognitive function in elderly surgical patients: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 31 marzo 2023;102(13):e33148.
156. Haddock JH, Mercante DE, Paccione R, Breaux JL, Jolley SE, Johnson JL, et al. Use of Digital Pupillometry to Measure Sedative Response to Propofol. 2017;17(3).