

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO  
IN MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Prof. Stellini Edoardo

CLINICA NEUROLOGICA

Direttore: Prof. Maurizio Corbetta

TESI DI LAUREA

**STUDIO DEI MOVIMENTI OCULARI  
TRAMITE EYE TRACKING NELLA  
DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE DEMENZE**

Relatore: Prof.ssa Annachiara Cagnin

Correlatori: Dott. Stefano Mozzetta

Dott. Andrea Zangrossi

Laureando: Fabrizio Mascetti

ANNO ACCADEMICO: 2023 / 2024



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<i>Capitolo 1: INTRODUZIONE</i> .....	7
1.1 DISTURBO NEUROCOGNITIVO MAGGIORE .....	7
1.2 MALATTIA DI ALZHEIMER .....	9
1.2.1 Definizione ed epidemiologia .....	9
1.2.2 Fattori di rischio .....	10
1.2.3 Patogenesi .....	11
1.2.4 Manifestazioni cliniche .....	15
1.2.5 Strumenti diagnostici .....	18
1.2.6 Criteri e approccio diagnostico .....	20
1.2.7 Trattamento .....	21
1.3 DEMENZA A CORPI DI LEWY .....	23
1.3.1 Definizione ed epidemiologia .....	23
1.3.2 Fattori di rischio .....	24
1.3.3 Patogenesi .....	25
1.3.4 Manifestazioni cliniche .....	26
1.3.5 Strumenti diagnostici .....	28
1.3.6 Diagnosi e diagnosi differenziale .....	30
1.3.7 Trattamento .....	31
1.4 DEMENZA FRONTOTEMPORALE .....	33
1.4.1 Definizione ed epidemiologia .....	33
1.4.2 Fattori di rischio .....	34
1.4.3 Patogenesi .....	34
1.4.4 Manifestazioni cliniche .....	36
1.4.5 Strumenti e approccio diagnostico .....	39

1.4.6	Trattamento .....	41
1.5	MOVIMENTI OCULARI .....	42
1.5.1	Fisiologia del movimento oculare .....	42
1.5.1.1	Saccadi .....	42
1.5.1.2	Movimento di inseguimento lento .....	44
1.5.1.3	Vergenza .....	45
1.5.1.4	Riflesso optocinetico.....	45
1.5.1.5	Riflesso vestibolo-oculare .....	46
1.5.1.6	Attenzione visiva.....	47
1.5.2	Movimento oculare nei DNC maggiore .....	48
1.5.2.1	Movimento oculare nell'AD .....	48
1.5.2.2	Movimento oculare nella DLB .....	50
1.5.2.3	Movimento oculare nella FTD .....	51
<b>Capitolo2: SCOPO DELLO STUDIO .....</b>		<b>53</b>
<b>Capitolo 3: MATERIALI E METODI .....</b>		<b>55</b>
3.1	Criteri di inclusione ed esclusione .....	55
3.2	Valutazione neuropsicologica .....	56
3.3	Eye tracker e impostazione sperimentale .....	58
3.4	Selezione delle immagini .....	59
3.5	Misure ottenute dall'Eye tracker .....	61
3.6	Analisi statistica .....	62
<b>Capitolo 4: RISULTATI .....</b>		<b>64</b>
4.1	Reclutamento dei pazienti .....	64
4.1.1	Caratteristiche della popolazione in studio .....	65
4.2	Analisi del movimento oculare .....	66
4.2.1	Descrizione dei risultati .....	66

<b>Capitolo 5: DISCUSSIONE</b> .....	71
<b>Capitolo 6: CONCLUSIONI</b> .....	74
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	82



## RIASSUNTO

**Background:** La malattia di Alzheimer (AD) è la principale causa di demenza a livello mondiale, seguita dalla demenza a corpi di Lewy (DLB) e dalla demenza frontotemporale (FTD). Attualmente, la diagnosi di AD, DLB e FTD si basa su criteri clinici ed è solitamente effettuata in stadi avanzati. Negli ultimi anni, diversi studi sull'analisi dei movimenti oculari sono stati applicati alle malattie neurodegenerative e hanno mostrato alterazioni significative delle funzioni oculomotorie e del comportamento visivo, soprattutto nell'AD rispetto ai controlli sani. Sono stati condotti meno studi sulla DLB e sulla FTD.

**Scopo dello studio:** Analizzare le differenze nelle prestazioni oculomotorie, attraverso metodologie di *eye tracking*, che potrebbero rappresentare un potenziale marcatore diagnostico e di progressione nei pazienti con AD, DLB e FTD.

**Materiali e metodi:** Dal campione totale di soggetti reclutati ( $n=197$ ), sono stati analizzati i dati sui movimenti oculari nei pazienti con AD ( $n=84$ ), DLB ( $n=23$ ), FTD ( $n=17$ ) e nei controlli sani ( $n=73$ ). La diagnosi di AD è stata effettuata secondo i criteri NIA-AA (2011), quella di DLB secondo i criteri di McKeith (2017) e quella di FTD secondo i criteri dell'international consortium (2011). 44 pazienti avevano anche una positività ai marcatori biologici (PET, CSF, DaT scan ed esame genetico). I marcatori biologici erano positivi in AD ( $n=24$ ), DLB ( $n=9$ ) e FTD ( $n=11$ ). La valutazione neuropsicologica di ciascun partecipante è stata effettuata con il test Montreal Cognitive Assessment (MoCA). I movimenti oculari sono stati registrati con il video-based eye Tracker EyeLink 1000 Plus (SR Research®), che consente la registrazione in condizioni di visione libera con una frequenza di campionamento binoculare fino a 2000 Hz. Il protocollo sperimentale visivo prevedeva l'esplorazione libera di una sequenza di 20 immagini presentate su uno schermo senza istruzioni precedenti. Sono state valutate durante l'esame di eye tracking le caratteristiche di quattro parametri: fissazione, saccadi, ammiccamento ed entropia.

**Risultati:** I pazienti con AD e DLB erano comparabili per variabili demografiche e cliniche. Per quanto riguarda le misure ottenute con lo studio di eye tracker, tutti i pazienti nei gruppi AD, DLB e FTD mostrano un pattern di free viewing

caratterizzato da un minor numero di fissazioni ( $p < 0.001$ ) e da una minore entropia di visione rispetto ai controlli. Inoltre, abbiamo osservato un pattern specifico diverso per le tre patologie dementigene. I soggetti con AD sono caratterizzati da un minor numero di fissazioni, con una durata più breve. Queste variabili sono associate ad un aumento della frequenza di ammiccamento ( $p = 0.001$ ). Il gruppo DLB è caratterizzato da una riduzione del numero di fissazioni, ma con un aumento del tempo di fissazione. I pazienti con FTD sono caratterizzati da un minor numero di fissazioni ma da un tempo di fissazione più lungo, simile al gruppo DLB. I gruppi DLB e FTD presentano una riduzione dell'entropia maggiore rispetto al gruppo AD. Tuttavia, DLB e FTD si differenziano per una diversa prevedibilità dello sguardo, che è maggiore nei DLB, mentre è simile tra FTD, AD e CTRL. I movimenti saccadici sono aumentati nel gruppo AD e diminuiti nei gruppi DLB e FTD con un trend significativo. Non sono risultati statisticamente significativi, invece, i dati riguardanti l'ampiezza e la velocità dei movimenti saccadici.

**Conclusioni:** Gli studi con l'eye tracker hanno mostrato la potenzialità di ottenere dati affidabili sui movimenti oculari per la diagnosi differenziale di AD, DLB e FTD. Potrebbero, inoltre, avere un potenziale di applicazione anche nelle fasi iniziali.

## ABSTRACT

**Background:** Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, followed by Lewy body dementia (DLB) and frontotemporal dementia (FTD). Currently, the diagnosis of AD, DLB, and FTD is based on clinical criteria and is usually made in the advanced stages of the disease. In recent years, several studies on eye movement analysis have been applied to neurodegenerative diseases and have shown significant alterations in oculomotor functions and visual behavior, especially in AD compared to healthy controls. Fewer studies have been conducted on DLB and FTD.

**Scope of the study:** To analyze the differences in oculomotor performances through eye tracking methodologies, that may represent a potential early diagnostic and progression marker on patients with AD, DLB and FTD patients.



**Materials e methods:** From the entire sample recruited of subjects ( $n=197$ ), in this study eye movement data were analyzed in patients with AD ( $n=80$ ), DLB ( $n=22$ ), FTD ( $n=17$ ) and healthy controls ( $n=72$ ). Diagnosis of AD was made according to NIA-AA criteria (2011), of DLB according to McKeith criteria (2017) and FTD according to the Internation consortium criteria (2011). 44 patients had also a positivity to biological markers (PET, CSF, DaT scan and genetic exam). The biological markers were positive in AD ( $n=24$ ), DLB ( $n=9$ ) and FTD ( $n=11$ ). Neuropsychological assessment for each participant was carried out with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test. Eye movements were recorded with the video-based eye Tracker EyeLink 1000 Plus (SR Research ®), which allows registration under free viewing conditions with binocular sampling rate up to 2000 Hz. The visual experimental protocol involved the free exploration of a sequence of 20 images presented on a screen with no previous instructions. During the eye tracking examination, the characteristics of four parameters were evaluated: fixation, saccades, blinking, and entropy.

**Results:** Patients with AD and DLB were comparable in demographic and clinical variables. Regarding the measures obtained with the eye tracker study, all patients in the AD, DLB, and FTD groups showed a free viewing pattern characterized by fewer fixations ( $p<0.001$ ) and lower viewing entropy compared to controls. Additionally, we observed a specific pattern different for the three dementia pathologies. Subjects with AD were characterized by fewer fixations with a shorter duration. These variables were associated with an increased blink frequency ( $p=0.001$ ). The DLB group was characterized by a reduced number of fixations but with increased fixation time. Patients with FTD were characterized by fewer fixations but with a longer fixation time, similar to the DLB group. The DLB and FTD groups showed a greater reduction in entropy compared to the AD group. However, DLB and FTD differed in gaze predictability, which was higher in DLB, while it was similar among FTD, AD, and CTRL. Saccadic movements increased in the AD group and decreased in the DLB and FTD groups with a significant trend. There were no statistically significant differences in the amplitude and speed of saccadic movements.

**Conclusions:** Eye tracker studies revealed the potential to obtain reliable eye movement data for differential diagnosis of AD, DLB and FTD.

## *Capitolo 1*

### **INTRODUZIONE**

#### **1.1 DISTURBO NEUROCOGNITIVO MAGGIORE**

Il DSM-5 definisce il DNC maggiore come una sindrome clinica non causata da altre patologie sistemiche o psichiatriche, caratterizzata da una compromissione a livello cognitivo di una o più aree, tale da interferire sulla vita quotidiana, attività e indipendenza dell'individuo.

Per fare diagnosi devono venir rispettati i criteri stabiliti nel DSM-5 Manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali:

- A. Evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazione in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria e cognizione sociale) basato su:
  - 1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del declino che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive e
  - 2. Una significativa compromissione delle performance cognitive, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quotidiana.
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (come la necessità di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci).
- C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (come disturbo depressivo maggiore o schizofrenia) <sup>[2]</sup>.

Il DNC maggiore viene classificato sulla base delle patologie sottostanti, spesso associate ad accumuli intra ed extracellulare di proteine tossiche, portando a disfunzione neuronale, nel trasporto dei neurotrasmettitori e infine nella morte dei neuroni <sup>[1]</sup>. Le principali forme primarie che andremo a trattare sono il morbo di Alzheimer (AD), la demenza a corpi di Lewy (DLB) e la demenza fronto-temporale (FTD).

Dal punto di vista clinico possiamo suddividere il DNC maggiore in tre principali categorie: early o late, graduale o rapida, familiare o sporadica. Il cut-off tra forme late e forme early è stato posto arbitrariamente a 65 anni <sup>[1]</sup>.

La prevalenza delle demenze varia dal 1-2% a 65 anni, fino al 30% a 85 anni <sup>[2]</sup>, risulta essere però maggiore la prevalenza dell'AD nel sesso femminile sopra i 75 anni <sup>[1]</sup>.

Ogni anno si hanno circa 10 milioni di nuovi casi di demenza. Nel 2019 la WHO ha stimato che circa 50 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di DNC maggiore.

Questi numeri sono destinati ad aumentare con l'aumento della popolazione anziana: secondo le stime si avranno circa 82 milioni di pazienti affetti da DNC maggiore entro il 2030 e 152 milioni entro il 2050 <sup>[3]</sup>.

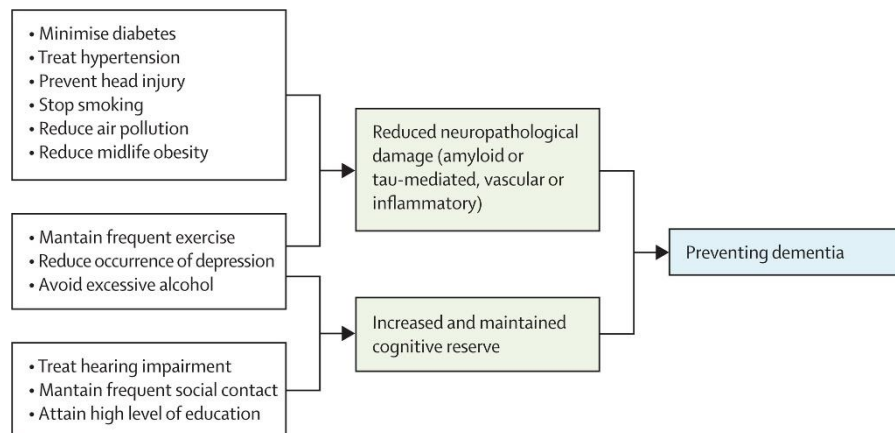
L'incidenza risulta essere minore nei pazienti ad alto income<sup>[4]</sup>. D'altro canto, circa il 60% dei pazienti che soffrono di DNC maggiore vivono in paesi a medio-basso income <sup>[3]</sup>.

La sopravvivenza dei pazienti può variare da mesi fino ad anni ed è in genere associata ad una progressione più o meno rapida della malattia, che va a coinvolgere nelle fasi avanzate anche i domini neurovegetativi. La morte, infatti, spesso è conseguente a cadute, infezioni o disfagie <sup>[1]</sup>.

Stime del 2019 dicono che il costo globale per 55,2 milioni di persone con demenza si è attestato sui 1.3 trilioni di US \$, circa 23,796 US \$ per paziente. Diversi miliardi sono stati spesi in cure mediche, nel settore sociale e in assistenza informale <sup>[5]</sup>. Le prospettive future vedono però un aumento, fino a 2 trilioni di US\$ entro il 2030 <sup>[3]</sup>.

I principali fattori di rischio modificabili associati alla demenza identificati sono 12 secondo la Lancet commission on dementia prevention: basso livello di istruzione, deficit uditivi, lesioni cerebrali traumatiche, ipertensione arteriosa, sedentarietà, diabete mellito, fumo, consumo eccessivo di alcol, depressione, obesità, isolamento sociale e inquinamento atmosferico <sup>[6]</sup>. A questi vanno poi aggiunti fattori non modificabili (età, il sesso e la predisposizione genetica).

Una riduzione di questi fattori può essere protettiva per pazienti con o senza fattori di rischio genetici, anche se i vari studi non si sono dimostrati consistenti [7].



**Figura 1:** Possibili meccanismi per migliorare o mantenere la riserva cognitiva e ridurre il rischio di fattori di rischio modificabili nella demenza.

Nella prevenzione fondamentale è anche il controllo dei farmaci che possono influenzare le funzioni cognitive, come benzodiazepine, anticolinergici, barbiturici e altri tipi di sedativi ipnotici [8].

## 1.2 MALATTIA DI ALZHEIMER

### 1.2.1 Definizione ed epidemiologia

La malattia di Alzheimer (AD) rappresenta la principale forma di demenza in tutto il mondo (circa il 65% di tutte le demenze) ed è caratterizzata da un graduale decadimento cognitivo, comportamentale e funzionale.

La WHO vede la malattia di Alzheimer come una priorità per la sanità pubblica globale, date le sue importanti implicazioni negli individui e nella società [9].

L'Alzheimer rappresenta circa il 65% di tutte le demenze mondiali. La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età, raddoppiando ogni cinque anni dai 65 anni in poi [9].

Sembra esserci una maggiore frequenza nel sesso femminile rispetto al maschile.

Circa il 90% di tutte le AD sono sporadiche, mentre un restante 10% è su base familiare, con almeno due soggetti affetti tra i congiunti di primo grado [10].

### 1.2.2 Fattori di rischio

La malattia di Alzheimer presenta un'etiologia multifattoriale, che vede la compartecipazione di diversi fattori, divisibili in:

- Non modificabili: Quali l'età, il sesso femminile (con un rischio quasi doppio di sviluppare AD rispetto al sesso maschile) e la predisposizione genetica;
- Modificabili: Tra questi i più importanti sono l'ipertensione, il diabete mellito, l'obesità, condizioni di sottopeso, la dislipidemia, il fumo di sigaretta e la presenza di malattie cerebrovascolari. Altri fattori sono un sonno inadeguato, l'inquinamento e la presenza di deficit uditivi.

Secondo Ballard et al (2011), il rischio di sviluppare AD è per il 70% correlato alla genetica <sup>[11]</sup>. Circa il 6-7% delle AD sono forme early e associate a mutazioni di APP (nel cromosoma 21), PSEN1 (cromosoma 14) e PSEN2 (cromosoma 1).

Le forme late AD sono, invece, spesso associate a polimorfismi di APOE (cromosoma 19), soprattutto a livello dell'allele  $\epsilon 4$ .

Mutazioni a carico di APP o PSEN 1/2 determinano un aumento di  $A\beta 42$ , un peptide anomalo derivato dal clivaggio della proteina precursore della amiloide (APP).

APOE è, invece, un gene che codifica per l'apolipoproteina E, proteina coinvolta nel metabolismo lipidico.

Mutazioni a carico soprattutto dell'allele  $\epsilon 4$  sono il principale fattore di rischio di late AD, andando da un aumento del rischio di 3 volte nel caso di eterozigosi, fino ad un rischio 12 volte aumentato nel caso di omozigosi <sup>[11]</sup>.

Una maggiore espressione dell'allele  $\epsilon 2$  riduce, invece, il rischio di sviluppare AD <sup>[11]</sup>.

Alcuni studi hanno mostrato come anche mutazioni di TREM 2 (nel cromosoma 6) si associno ad un maggiore rischio di AD. Si ipotizza che un suo deficit alteri la clearance di  $\beta$ -amiloide da parte delle cellule della microglia <sup>[11]</sup>.

Riguardo ai fattori modificabili, una grossa importanza viene data ai fattori di rischio vascolare. Circa il 50% dei cervelli di pazienti con AD valutati post mortem presentavano segni di danni vascolari parenchimali, come infarti o emorragie.

Questa concordanza sembra venir spiegata con la teoria del “double stroke”, dove un primo danno vascolare porta da un lato ad una ipoperfusione della zona coinvolta, con una sofferenza neuronale su base non amiloidogena. Dall’altro lato, lo stress su base vascolare aumenterebbe la produzione di  $A\beta$ , che poi accumulandosi porterebbe ad una neurodegenerazione. Sia l’accumulo di  $A\beta$  che l’ipoperfusione determinerebbero un accumulo di proteina tau iperfosforilata, e quindi un aumento della produzione di neurofilamenti.

I fattori di rischio modificabili vanno, nel complesso, ad aumentare la produzione di  $A\beta$  (nel contesto del diabete mellito una  $A\beta$  glicata risulta più neurotossica rispetto alla sua forma normale) e di tau-iperfosforilata, riducendone la clearance, aumentando la neuroinfiammazione, lo stress ossidativo e il rischio cerebrovascolare <sup>[11]</sup>.

Pazienti che presentano deficit di tipo uditivo possono andare incontro ad un minore stimolo cognitivo acustico (presentano una maggiore e precoce atrofia temporale), il che può accelerare il processo di atrofizzazione cerebrale <sup>[12]</sup>.

Si è osservato, infine, che la presenza di precedenti traumi cranici, iperomocisteinemia, depressione, stress cronico e bassi livelli di vitamina D possono aumentare il rischio di AD, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per confermare tali associazioni <sup>[11]</sup>.

### **1.2.3 Patogenesi**

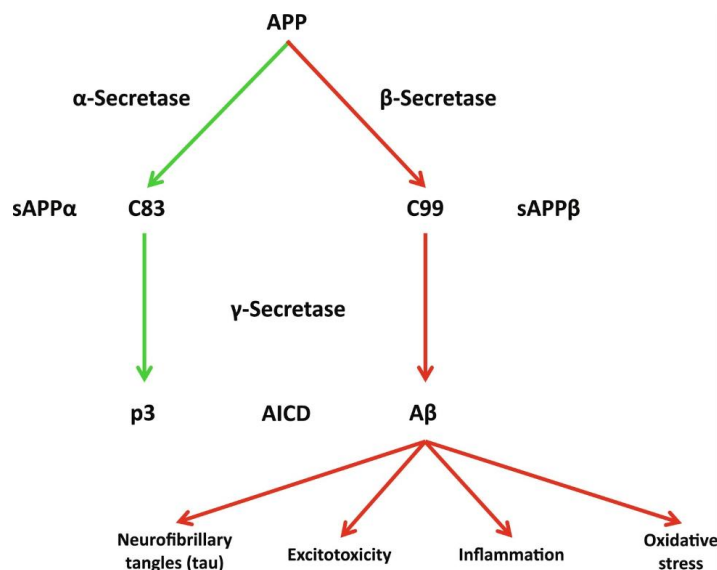
L’Alzheimer può essere vista come una doppia proteinopatia. La sinergica deposizione extracellulare di  $\beta$ -amiloide e intracellulare di proteina tau iperfosforilata sono, infatti, alla base della neurodegenerazione caratteristica di questa patologia, aiutando anche nella diagnosi e stadiazione.

#### *La teoria amiloidogena*

La teoria amiloidogena è quella che per ora ha trovato maggiori riscontri. Vede come primum movens l’anomala degradazione della proteina precursore dell’amiloide (APP), che porterebbe alla produzione di  $\beta$ -amiloide.

APP è una proteina transmembrana presente in numerose cellule. Nel sistema nervoso centrale APP può andare incontro a due principali vie di clivaggio:

- Via non-amiloidogena: APP viene prima clivata dalle  $\alpha$ -secretasi e poi dalle  $\gamma$ -secretasi, producendo dei derivati solubili;
- Via amiloidogena: APP viene prima clivata dalle  $\beta$ -secretasi e poi sempre dalle  $\gamma$ -secretasi, in questo caso ottenendo la secrezione di  $A\beta$ .



**Figura 2:** Il diverso clivaggio di APP nelle vie amiloidogena e non amiloidogena <sup>[13]</sup>.

Uno squilibrio funzionale a favore delle  $\beta$  e  $\gamma$ -secretasi sarebbe responsabile dell'eccessiva produzione di  $A\beta$  <sup>[10]</sup>; i vari peptidi si uniscono a formare oligomeri, poi fibrille di amiloide e infine le placche senili.

La  $A\beta$  prodotta può avere una lunghezza che varia dai 37 ai 42 aminoacidi. In particolare, i frammenti  $A\beta$ -40 e  $A\beta$ -42 hanno un maggiore grado di insolubilità e di fibrillazione, tanto che sono le principali forme di  $A\beta$  che ritroviamo nelle placche amiloidi.

Nel complesso, sia le forme solubili che le placche di amiloide sono tossiche e vanno a indurre eventi secondari, quali l'iperfosforilazione della proteina tau, l'infiammazione, l'eccitotossicità, stress ossidativo e infine morte neuronale.

Alcuni studi suggeriscono che questi meccanismi a valle dopo il primo trigger indotto dalla  $A\beta$  vadano poi incontro ad una autonomizzazione <sup>[13]</sup>.



L'amiloide sembra depositarsi in maniera abbastanza diffusa in tutto l'encefalo, senza seguire dei pattern specifici: in linea generale, la deposizione comincia dalla neocorteccia e poi si espande alle porzioni subcorticali <sup>[9]</sup>.

La conferma che l'accumulo di A $\beta$  sia centrale nella patogenesi dell'AD è stata ottenuta andando a studiare le forme geneticamente determinate della malattia.

Mutazioni a carico dei geni di APP, PS1/2 aumentano di 10 volte la produzione di A $\beta$ . Così come polimorfi di APOE o un sonno inadeguato riducono la sua clearance. Nei pazienti con sindrome di Down la trisomia 21 si accompagna alla presenza di 3 copie del gene di APP, con quindi un incremento di depositi di amiloide, tra cui A $\beta$ . Questi individui sviluppano già dall'infanzia diffusi e ampi depositi di amiloide, che già dopo i 35 anni presentano delle caratteristiche simili ai pazienti con AD <sup>[10]</sup>.

La genetica del paziente determina anche la suscettibilità all'accumulo di A $\beta$ , definendo quanto e per quanto tempo il cervello riesce a funzionare normalmente nonostante la malattia amiloidea. Quanto questa omeostasi si rompe l'Alzheimer si manifesta clinicamente <sup>[14]</sup>.

Numerosi soggetti anziani muoiono con evidenti accumuli di A $\beta$ , senza però manifestare i sintomi. Da qui si presuppone che la A $\beta$  non basta quindi per causare l'Alzheimer <sup>[9]</sup>.

### *I grovigli neurofibrillari*

La proteina tau è una proteina del citoscheletro neuronale, coinvolta nella stabilità della cellula, nel trasporto assonale e nel signaling dei neurotrasmettitori.

Una sua iperfosforilazione ha una duplice conseguenza: da un lato ne determina il distacco dai microtubuli, portando ad un collasso strutturale del citoscheletro e ad alterazione dei neurotrasmettitori, dall'altro ne aumenta la precipitazione e formazione di NFT, capaci di provocare un danno meccanico diretto al neurone.

Le cellule affette possono sopravvivere per anni, andando poi incontro a fenomeni di apoptosi prematura, comportando un calo della materia grigia cerebrale e portando alla comparsa di sintomi tipici.

La diffusione dei NFT si accompagna ad una progressione della malattia e ad un peggioramento dei sintomi, tanto che nella stadiazione secondo Braak della malattia viene tenuta conto l'espansione dei NFT nelle varie aree del cervello: I NFT si depositano prima a livello della corteccia transentorinale (stadio I) ed entorinale

(stadio II), per poi diffondersi a livello dell'ippocampo (stadio III) fino alle porzioni mediali dei lobi temporali e giro temporale superiore (stadio IV), e infine al resto della corteccia (stadio V-VI).

La diversa diffusione rende conto dei differenti sintomi con l'avanzare della malattia, passando da fasi di iniziali di ipo-anosmia o anche asintomatologia, fino a disturbi del sonno, amnesici e cognitivi nelle fasi più avanzate <sup>[13]</sup>.

I meccanismi dietro all'iperfosforilazione della proteina tau non sono ancora del tutto conosciuti. La presenza di A $\beta$ -42 sembra porti ad una maggiore fosforilazione di tau, attraverso la modulazione di proteinchinasi e fosfochinasi citoplasmatiche <sup>[10]</sup>. Inoltre, nonostante mutazioni a carico di tau si associno ad un suo accumulo e una demenza su base neurodegenerativa che entra nello spettro frontotemporale, queste non sono sufficienti per determinare AD <sup>[9]</sup>.

#### *Alterazione dei neurotrasmettitori*

Durante la patogenesi dell'AD, la perdita dei nuclei basali di Meynert (nella regione frontale e da cui partirebbe l'innervazione colinergica <sup>[15]</sup>) e di altri nuclei colinergici si associano ad un deficit colinergico, determinando la clinica tipica dell'Alzheimer.

Vari studi hanno, inoltre, osservato come tale disfunzione di acetilcolina porti ad una disregolazione nel metabolismo di APP e alla fosforilazione di tau, portando ad una neuroinfiammazione, neurotossicità e infine morte neuronale <sup>[16]</sup>.

Un altro neurotrasmettitore coinvolto è il glutammato, le quali vie di uptake e riciclo sembrano essere alterate nell'Alzheimer, portando nel complesso ad un aumento dello stimolo glutammatergico. Nello specifico, si è osservato che i principali recettori glutammatergici attivati sono i recettori NMDA (N-metil-D-aspartato): questi contribuirebbe ad uno stimolo costante, portando in cronico ad una eccitotossicità calcio dipendente e contribuendo alla degenerazione neuronale <sup>[17]</sup>.

Anche il sistema serotoninergico subisce delle modificazioni: un suo deficit è presente nell'AD e sembra rendere conto sia di sintomi umorali (ansia, depressione e aggressività), che deficit di tipo cognitivo <sup>[18]</sup>.

Infine, con una degenerazione del locus coeruleus si osserva nell'AD anche un deficit catecolaminergico, che porta a disfunzioni attentive, amnesiche, del ciclo sonno veglia, oltre che dell'umore <sup>[19]</sup>.

### 1.2.4 Manifestazioni cliniche

La storia dell'AD vede un arco temporale nella quale il graduale accumulo del danno e l'esaurimento delle capacità dell'encefalo avvengono in maniera lenta: si ha perciò un periodo di 15-30 anni in cui la patologia prosegue, ma non si evidenzia alcun deficit cognitivo. L'AD si colloca perciò in un continuum cognitivo, dove la demenza è solo la fase finale.

Si riescono ad evidenziare nella storia della malattia tre diversi gradi di espressione clinica:

- AD preclinica: Lunga circa 15-30 anni e caratterizzata dalla presenza dei meccanismi patogenetici, ma senza la presenza di sintomi. Questa fase sfugge di solito alla diagnosi nella pratica clinica;
- AD prodromica: Lunga circa 2-5 anni. Rappresenta la fase sintomatica iniziale della malattia. Solo alcune aree cognitive sono alterate in modo lieve e senza che si abbia un impedimento alla funzionalità dell'individuo, rientrando in un quadro di moderate cognitive impairment (MCI);
- Demenza di AD: Lunga circa 10 anni. Rappresenta la fase conclamata della malattia ed è caratterizzata da una disfunzione cognitiva tale da andare a limitare l'autonomia del paziente.

I sintomi che si manifestano durante la malattia possono essere raggruppati in due principali cluster: Sintomi cognitivi e Sintomi comportamentali e psicologici.

#### *Sintomi cognitivi*

La funzione maggiormente coinvolta è la memoria: i deficit mnesici sono le caratteristiche principali con cui di solito l'AD si manifesta.

Nelle fasi iniziali la memoria a breve termine è quella più intaccata, con il paziente che si dimentica dove ha riposto gli oggetti o ripete più volte la stessa domanda. La memoria autobiografica, storica e in genere quella a lungo termine viene, invece, colpita negli stadi più avanzati della malattia.

Il disorientamento spazio-temporale è presente durante tutta la storia della malattia: all'inizio ci sarà solo la difficoltà nell'indicare una data, ma con il passare del tempo il paziente perde la capacità di collocare sé stesso e gli eventi che vive nello spazio

e nel tempo. Di conseguenza, il paziente può ritrovarsi spaesato e smarrirsi, sia fuori che dentro casa, con un aumentato rischio di fuga e vagabondaggio.

I deficit di concentrazione sono tra i primi sintomi dell'AD, venendo riferiti sia dal paziente che dai caregivers. Questi rendono difficile la capacità dell'individuo di acquisire e trattenere nuove informazioni.

Il linguaggio normalmente risulta preservato all'inizio, anche se più impoverito. Con il passare del tempo il paziente ha sempre più difficoltà a trovare i vocaboli, portandolo ad anomie, parafasie, a interrompere il flusso del discorso e a trovare parole alternative (es. cosa, cosare ecc.). Nelle fasi più terminali si può andare incontro ad una sindrome afasica più complessa, con la comparsa di deficit sia nella espressione che nella comprensione del linguaggio.

L'anosognosia è molto frequente nell'AD, il che complica la gestione del malato, sia per il medico che per i caregivers.

Le difficoltà visuo-spaziali possono portare da un lato ad aprassie, soprattutto di tipo costruttive e valutate chiedendo al paziente di ricopiare delle figure più o meno complesse, mentre dall'altra si possono associare a disturbi della deambulazione, con un aumentato rischio di caduta.

Infine, già all'inizio della malattia possiamo avere disturbi di tipo esecutivo e del pensiero astratto, potendo compromettere le capacità di giudizio, critica e pianificazione del paziente, con implicazioni anche medico-legali <sup>[10]</sup>.

#### *Sintomi comportamentali e psicologici*

Questi tipi di disturbi riguardano oltre il 70% dei pazienti affetti da AD, manifestandosi con modalità, frequenza e intensità diversa nelle varie fasi della malattia.

La loro insorgenza è di solito motivo di interventi medici e prescrizione di farmaci, rappresentando anche la prima causa di istituzionalizzazione per questi pazienti.

Tra i sintomi ritroviamo la presenza di depressione, ansia, apatia, deliri, allucinazioni, agitazione, aggressività (sia verbale che fisica), irritabilità, comportamenti sociali inappropriati, attività motoria aberrante, disinibizione, euforia, disturbi del sonno, della condotta alimentare e sessuale.

In circa il 65% pazienti può manifestarsi la così detta "sindrome del tramonto", in cui si ha un peggioramento dei sintomi, sia cognitivi che comportamentali, con l'imbrunire. Questo sembra essere causato da una maggiore stanchezza di questi

pazienti a fine giornata, assieme anche ad una riduzione della luminosità ambientale, che peggiora le capacità visive <sup>[10]</sup>.

Nelle fasi più avanzate il paziente perde completamente la propria autonomia, con la possibile comparsa anche di incontinenza sfinteriale.

Con l'avanzare della malattia si possono manifestare anche deficit di tipo motorio e turbe del tono muscolare, che assieme al deficit visuo-spaziale ne aumenta in rischio di caduta. L'allettamento che ne consegue può portare a piaghe da decubito, un aumento del rischio di infezione e un peggioramento della stipsi, fino alla possibilità di avere fecalomi e blocchi intestinali.

Si può inoltre avere una disfagia nelle fasi terminali, potendo portare a complicanze quali disidratazione, malnutrizione e polmoniti ab ingestis.

La morte spesso sopraggiunge per complicanze di tipo internistico, soprattutto di tipo infettivo <sup>[10]</sup>.

Oltre alle manifestazioni tipiche dell'AD possiamo riconoscere anche delle forme "atipiche". Queste sono più presenti nei giovani adulti, rappresentando circa un terzo delle forme early-onset e il 6% delle late-onset. Le forme atipiche non coinvolgono principalmente la memoria, ma altre aree, come il linguaggio, le capacità visuo-spaziali, esecutive, comportamentali e il dominio motorio.

Identifichiamo tre principali manifestazioni cliniche:

- **Atrofia corticale posteriore (PCA):** Descritta anche come "variante visiva dell'AD". È una sindrome caratterizzata dalla presenza di disturbi visuo-spaziali, visuo-percettivi, nelle capacità di lettura e di eseguire calcoli matematici, mentre risultano mantenuti la memoria episodica, le capacità esecutive, il linguaggio, il comportamento e l'insight verso la propria condizione. In alcuni casi possiamo osservare anche la presenza di disturbi del movimento oculare: irregolarità saccadiche, nella fissazione e nel pursuit. <sup>[20]</sup>;
- **Afasia primaria progressiva logopenica (lvPPA):** Rientra nella famiglia delle afasie primarie progressive (PPA). Chi soffre di lvPPA risulta spesso disgrafico, dislessico e con difficoltà nel ripetere e comprendere le frasi, specie se lunghe. Tutto questo porta ad un parlato esitante, con pause

frequenti per trovare le parole, con anche anomia e parafasie. Aprassia o fatica nel parlato risulano assenti, così come errori di metrica o grammatica [21];

- AD a variante frontale: È rara e viene divisa a sua volta in due sottotipi: una variante disesecutiva e una variante comportamentale. I pazienti che presentano la variante disesecutiva hanno problemi legati alla memoria di lavoro, fanno difficoltà a svolgere più mansioni assieme, a pianificare e a finire un progetto, sono più spesso disinibiti, ma raramente presentano sintomi comportamentali. La variante comportamentale è una variante atipica abbastanza rara e che entra in diagnosi differenziale con la demenza fronto-temporale: questi pazienti sono più spesso apatici, meno frequentemente disinibiti e con cambi comportamentali di solito meno marcati. Non sono comuni perseverazioni, compulsioni o disturbi legati all'alimentazione, mentre invece illusioni e allucinazioni sono più frequenti [22].

### **1.2.5 Strumenti diagnostici**

Il gold standard nella diagnosi di Alzheimer è la valutazione anatomopatologica post mortem, capace di identificarmi le anomalie neuroanatomiche tipiche dell'AD [10].

In vita, invece, la diagnosi necessita dell'integrazione di metodiche cliniche, laboratoristiche e strumentali.

La raccolta dell'anamnesi è il primo passo nella diagnosi di AD: questa va fatta assieme al paziente e ai caregivers, per capire i sintomi, l'esordio, le modalità di progressione della malattia e il suo impatto sulla vita del malato. All'anamnesi segue poi l'esame obiettivo, che mira a evidenziare anomalie visuo-spaziali, rallentamenti ideativi, aprassia ideomotoria e bucco-facciale, oltre che la presenza di riflessi arcaici (riflesso del muso, palmo-mentoniero e glabellare).

I test neuropsicologici aiutano a definire un profilo neuropsicologico accurato e a valutare, sia qualitativamente che quantitativamente, i deficit cognitivi.

Ai test neuropsicologici si possono affiancare test più veloci da fare, come il Mini Mental State Exam (MMSE), il Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Questi test aiutano sia nell'inquadramento diagnostico che nel follow up del paziente.

Scale di valutazione dell'autonomia del paziente, come ADL o IADL, aiutano meglio a definire l'impatto della malattia sulla vita del paziente.

Gli esami di laboratorio vengono usati per andare ad escludere cause secondarie di calo delle prestazioni cognitive, o condizioni che possono peggiorare un già presente deficit cognitivo; vengono per questo dosati fattori come la vitamina B12, l'acido folico e gli ormoni tiroidei, oltre che fatti esami come l'emocromo o funzionalità renale <sup>[10]</sup>.

In alcuni casi può essere necessario escludere una serie di cause infiammatorie, metaboliche e infettive attraverso specifici test sierologici (come antinucleare, anti-neuronale, anticorpi Lgi1, sifilide e sierologia dell'HIV) <sup>[9]</sup>.

L'esame del liquido cefalorachidiano viene eseguito in seguito ad una rachicentesi. Consente soprattutto di dosare le diverse forme di A $\beta$  e tau nel liquor: il profilo che si osserva in una AD è una ridotta concentrazione liquorale di A $\beta$  (perché si deposita nelle placche senili) e un aumento di tau totale e fosforilata (per via di un loro rilascio con la morte neuronale).

L'imaging (TC e RM) ha l'obiettivo in primis di andare ad escludere altre cause di deterioramento cognitivo (lesioni occupati spazio, lesioni vascolari ecc.), ma anche di fornire maggiori informazioni diagnostiche. La RM, in particolare, aiuta anche a valutare il grado di atrofia regionale del paziente: Nell'AD si riscontra di solito un'atrofia a livello delle regioni mediali e basali del lobo temporale, a livello ippocampale, della corteccia entorinale e dei lobi parietali, oltre che un incremento dei ventricoli laterali.

L'imaging funzionale si avvale invece di due principali strumenti: la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT), che usa il tecnezio-99. Queste metodiche di secondo livello aiutano nella diagnosi differenziale della malattia, o anche all'esordio dei sintomi per inquadrare il danno neuronale. Nell'AD un tipico pattern è un ipometabolismo alla PET e una ipoperfusione alla SPECT a livello delle regioni parietali e temporali, soprattutto a livello del cingolato posteriore e del precuneo.

La PET amiloide è una tecnica innovativa molto utilizzata che sfrutta l'utilizzo di traccianti radioattivi (florbetapir, flutemetamol, florbetapen) capaci di legare varie

isoforme di A $\beta$ : In questo caso il pattern tipico dell'AD è una maggiore captazione delle aree corticali parietali, temporali e frontali <sup>[10]</sup>.

La valutazione genetica può essere utilizzata per identificare forme autosomiche dominanti della malattia di Alzheimer in caso di sospetto. Al momento, però, non è raccomandata la valutazione routinaria dei fattori di rischio genetico (ad es. lo stato di ApoE) <sup>[9]</sup>.

### **1.2.6 Criteri e approccio diagnostico**

Come detto precedentemente, la diagnosi certa di AD la si può fare solo in seguito ad una valutazione istopatologica post mortem. Ne consegue che tuttora in ambito clinico la diagnosi di AD si faccia in termini di probabilità.

Un paziente che arriva lamentando problemi di memoria entra in diagnosi differenziale con varie condizioni. Varie condizioni possono mimare l'AD, quali demenza a corpi di Lewy (DLB), demenza fronto-temporale (FTD), disfunzione cognitiva su base vascolare, infettiva, infiammatoria o metabolica; e una vasta gamma di miscellanea, come amnesia epilettiforme transiente o apnee ostruttive notturne <sup>[9]</sup>.

I 3 principali criteri clinici per lo spettro dell'AD sono i criteri NIA-AA rivisti del 2011, i criteri del nuovo lessico rivisti del 2010 del Gruppo di Lavoro Internazionale (Dubois e colleghi), e i criteri della quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) <sup>[23]</sup>.

Questi criteri diagnostici vedono la diagnosi di AD divisa in due principali tipi: "AD possibile" e "AD probabile" (*Tabella 1*).

La diagnosi di AD probabile viene fatta nel caso in cui siano presenti sia una storia insidiosa che un peggioramento delle capacità cognitive e la presenza di deficit cognitivi tipici. A tutto ciò si deve poi confermare l'assenza di altre patologie, neurodegenerative o meno, che possono portare a deficit cognitivi simili a quelli dell'AD.

Se questi criteri non vengono rispettati, come la presenza di un decorso atipico o di una eziologia mista, allora si potrà fare diagnosi di AD possibile, ma non probabile.



Alla diagnosi di AD possibile/probabile si possono, poi, associare i biomarcatori di malattia, attraverso immagini strumentali (FDG-PET, PET-amiloide) o esami del liquor (A $\beta$ , tau, tau fosforilata). Questo serve per confermare la presenza di un substrato fisiopatologico compatibile con quello dell'AD: così facendo si può fare diagnosi di "Possibile/probabile AD con evidenze del processo fisiopatologico", dove la positività dei biomarcatori aumenta la certezza che alla base dei sintomi clinici ci sia la patogenesi tipica dell'AD [24].

### **1.2.7 Trattamento**

Il trattamento dell'AD si basa per ora sul controllo dei sintomi, senza però poter agire sui meccanismi patogenetici [10].

#### *Inibitori dell'acetilcolinesterasi*

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) agiscono aumentando i livelli di acetilcolina nel cervello attraverso un blocco dell'acetilcolinesterasi (AChE). Le tre molecole che sono state messe in commercio sono il donepezil, la rivastigmina e la galantamina.

La rivastigmina ha un'azione inibitoria sia su AChE che sulla butirrilcolinesterasi, un altro enzima che catalizza l'acetilcolina, operando a livello delle regioni sottocorticali.

D'altra parte, la galantamina, oltre a inibire AChE, è in grado anche di modulare i recettori nicotinici presenti sui neuroni colinergici, favorendo il rilascio del neurotrasmettitore.

Questa classe di farmaci trova indicazione nelle fasi lievi (MMSE: 21-26) e moderate (MMSE: 10-20) della malattia [10].

I ChEIs sono generalmente ben tollerati dai pazienti. Tra gli effetti avversi più comuni vi sono nausea, vomito, perdita di appetito, flatulenza, diarrea, salivazione e crampi addominali, per via degli effetti colinomimetici sul tratto gastrointestinale. Per ridurre tali effetti negativi, è consigliabile somministrare il farmaco dopo un pasto o in combinazione con memantina. Alcuni pazienti potrebbero inoltre sperimentare sogni vividi o lievi episodi di insonnia, per cui si consiglia di somministrare le dosi preferibilmente dopo la colazione.

Il cerotto transdermico di rivastigmina può causare irritazioni cutanee nel sito di applicazione.

Questi farmaci possono anche influenzare la frequenza cardiaca e aumentare il rischio di sincope, soprattutto nei pazienti con patologie cardiache preesistenti. Pertanto, l'uso di tali farmaci è sconsigliato nei pazienti con problemi cardiaci gravi o instabili, epilessia non controllata, sincope inspiegata o ulcera peptica attiva [23].

#### *Antagonisti dei recettori NMDA*

Tra questi l'unico farmaco approvato è la memantina, indicata nelle fasi moderate (MMSE: 10-20) e severe (MMSE: <10) della malattia. Questo farmaco va ad agire come modulatore dello stimolo glutammatergico, andando a migliorare le capacità di apprendimento e memoria. Il blocco dei recettori NMDA va anche a contrastare i fenomeni eccitotossici calcio dipendenti causati dalla loro attivazione, per via di un eccessivo rilascio di glutammato [10].

Tra gli effetti avversi riconosciamo confusione, vertigini, stitichezza, mal di testa e sonnolenza.

Per i pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 mL/min), si consiglia una maggiore attenzione al dosaggio, visto che la memantina viene eliminata a livello renale.

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia della terapia combinata con queste due classi di farmaci: di solito la memantina viene aggiunta in un background stabile con AChEI [23]. Nel 2014 è stata, infatti, approvata negli US la combinazione di donepezil e memantina per forme moderate e severe di AD in terapia stabile con donepezil [25].

#### *Antipsicotici e antidepressivi*

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o alcuni antidepressivi triciclici sono prescritti per migliorare l'umore, il comportamento e il sonno. È consigliabile evitare farmaci con forti effetti anticolinergici, perché possono aumentare la confusione. L'escitalopram è preferito come trattamento di prima scelta. Trazodone e mirtazapina hanno anche proprietà sedative, per cui sono utili nel trattare sia i problemi dell'umore che del sonno [13].

Le benzodiazepine, invece, dovrebbero essere generalmente evitate, ad eccezione dell'uso di clonazepam per il disturbo del movimento rapido degli occhi (RBD) [13]. L'uso degli antipsicotici può portare a rischi seri, tra cui infezioni polmonari, ictus, fino al decesso. Per questi pazienti il loro uso dovrebbe essere, quindi, limitato alle

dosi più basse efficaci e per periodi di breve durata, oltre che venir prescritto solo per pazienti con sintomi psichiatrici gravi e debilitanti.

Il risperidone ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali per un utilizzo a breve termine (12 settimane) nella demenza in presenza di agitazione o psicosi refrattaria grave [23].

Nonostante ciò, gli approcci non farmacologici (come la formazione sulle abilità comunicative, la musicoterapia e training sulla cura della persona) sono di solito preferiti, oltre che poter offrire un certo beneficio [9].

#### *Terapia non farmacologica*

Alla terapia farmacologica viene consigliato al paziente anche un insieme di attività non farmacologiche, con l'obiettivo di andare a migliorare le performance cognitive e l'autonomia del paziente, oltre che andare a ridurre i fattori di rischio che possono andare a peggiorare la malattia.

Tra i trattamenti che mirano a migliorare le prestazioni cognitive la stimolazione cognitiva e il training cognitivo sono le pratiche più utilizzate [10].

A tutto ciò va poi aggiunto un miglioramento dello stile di vita, dell'alimentazione, un sonno più regolare e una maggiore attività fisica.

#### *Disease modifying therapies*

Questa classe di farmaci è in fase di studio e mira a cambiare il progredire della malattia, andando a interferire con i meccanismi patogenetici dell'AD.

Tra questi l'unico farmaco rilevante è aducanumab, anticorpo monoclonale diretto contro A $\beta$  approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2021. Nonostante ciò, sono necessari altri studi dopo l'approvazione, per verificare il reale beneficio clinico di questa terapia [26].

## **1.3 DEMENZA A CORPI DI LEWY**

### **1.3.1 Definizione ed epidemiologia**

La demenza a corpi di Lewy (DLB) è la seconda forma più comune di DNC maggiore dopo l'AD. Rientra in uno spettro di condizioni accomunate dalla stessa fisiopatologia, ma con una clinica differente in base alle regioni cerebrali primariamente interessate. Questo spettro è la malattia a corpi di Lewy, un insieme

di  $\alpha$ -sinucleopatie (patologie associate all'accumulo di  $\alpha$ -sinucleina) di cui fanno parte anche il morbo di Parkinson (PD) e la Parkinson demenza (PDD): quest'ultima entra in diagnosi differenziale con la DLB <sup>[10]</sup>.

La DLB rappresenta circa il 15-30% di tutti i casi di demenza. Risulta essere più comune negli uomini <sup>[10]</sup> e di solito si manifesta tra i 59 e gli 78 anni, con un picco attorno alla sesta decade <sup>[27]</sup>.

Le demenze associate ai corpi di Lewy (DLB e PDD) si associano in genere ad una prognosi peggiore rispetto all'AD, con una degenerazione cognitiva più rapida e un maggiore impatto sulla qualità della vita del paziente <sup>[28]</sup>.

La DLB risulta ampiamente sottodiagnosticata, vista la discrepanza tra le diagnosi cliniche di questa patologia e i risultati anatomopatologici: un articolo ha evidenziato una prevalenza della DLB del 7,5% tra tutti i casi di demenza, mentre il riscontro autoptico post mortem dei centri di ricerca ha riscontrato una prevalenza del 25-30% nei pazienti con storia di demenza <sup>[29]</sup>.

### **1.3.2 Fattori di rischio**

I principali fattori di rischio sono l'età, il sesso maschile e la genetica. Benché la maggior parte dei casi di DLB si manifesti sporadicamente, le mutazioni genetiche più frequenti associate alla DLB coinvolgono i geni del recettore chinasi ricco di leucina 2 (LRRK-2), dell'alfa-sinucleina e della glucocerebrosidasi A. Altre mutazioni più rare si riscontrano nei geni associati alla proteina tau, al recettore scavenger di classe B membro 2 e all'apolipoproteina E (APOE). L'allele  $\epsilon 4$  del gene APOE è un fattore di rischio genetico predisponente la demenza a corpi di Lewy <sup>[29]</sup>, mentre l'allele  $\epsilon 2$  è un fattore protettivo <sup>[1]</sup>, così come lo sono nell'AD: questo conferma l'idea che spesso vi sia una sovrapposizione nella neuropatologia della malattia di Alzheimer e della DLB. Nonostante ciò, le mutazioni del gene APOE nei pazienti con DLB sono meno comuni rispetto a quelli con AD. <sup>[29]</sup>.

Altri possibili fattori di rischio sono la presenza di storia di depressione, ansia, stroke e positività in famiglia per PD, che si è osservato essere più presenti nei pazienti con DLB rispetto ai controlli <sup>[27]</sup>.

Tra i fattori di rischio modificabili riconosciamo anche la esposizione a metalli pesanti e ad agenti chimici (quali i pesticidi), stress sociale e l'assunzione di grandi quantità di Annonaceae <sup>[30]</sup>.

L'assunzione di caffè e la dieta mediterranea sono, invece, fattori protettivi [30].

### 1.3.3 Patogenesi

#### *Corpi di Lewy*

La patogenesi della DLB (come di tutte le altre  $\alpha$ -sinucleopatie) è associata alla overespressione e aggregazione di oligomeri di  $\alpha$ -sinucleina in corpi di Lewy.

La  $\alpha$ -sinucleina è una proteina composta da 140 aminoacidi codificata dal gene SNCA (cromosoma 4) presente in abbondanza nei terminali presinaptici. È presente in tutto il cervello, ma la possiamo trovare soprattutto a livello di ippocampo, talamo e cervelletto, e in quantità minori nelle cellule gliali [28]. Con il tempo, le  $\alpha$ -sinucleine anomale vanno incontro ad una serie di processi enzimatici che favoriscono la aggregazione in fibrille, per poi venir ubiquitinate. Questo processo porta nel complesso alla formazione di inclusioni citoplasmatiche chiamate corpi di Lewy [10]. L'accumulo dei corpi di Lewy porta nel tempo ad una disfunzione e successiva segmentazione mitocondriale, che nel complesso determina una disfunzione e/o apoptosi cellulare [29].

In generale, i corpi di Lewy tendono ad accumularsi a livello del tronco encefalico, con una maggiore preferenza per la sostanza nera (tipico del PD), il nervo olfattivo, il nervo vago e il locus coeruleus.

Nella DLB e nella PDD si osserva un accumulo di  $\alpha$ -sinucleina anche a livello delle regioni limbiche (prevalentemente a livello della corteccia entorinale, cingolo e amigdala) e regioni neocorticali (corteccia temporale, parietale e frontale) [10]. Inoltre, nella DLB si possono riscontrare anche i neuriti di Lewy, neuriti anomali contenenti materiale granulare e filamenti di  $\alpha$ -sinucleina anomala [10].

Il deposito di  $\alpha$ -sinucleina si ipotizza (seguendo la teoria di Braak e colleghi per il PD) cominci a livello del sistema nervoso enterico, per poi risalire lungo il nervo vago. In questo sistema di stadiazione si ha perciò una prima deposizione dei corpi di Lewy a livello del IX-X nervo cranico e del sistema reticolare, per poi coinvolgere il tronco encefalico e il sistema limbico e dirigendosi caudalmente verso la neocorteccia [29].

Si è, però, osservato che circa il 10-15% delle autopsie fatte su pazienti over 60 mostravano cervelli con corpi di Lewy, nonostante non si avesse alcuna

sintomatologia: questo indica da un lato la presenza di una forma preclinica di queste sinucleopatie, dall'altra però identifica la formazione dei corpi di Lewy come anche una normale variante legata all'età [29].

Infine, si è osservato che nei pazienti con malattia a corpi di Lewy si possono riscontrare anche placche amiloidi e depositi di NFT [10]. Questo rende contro del fatto che la DLB è spesso un misto di sinucleopatia, amiloidopatia e taupatia [29].

#### *Neurotrasmettitori*

La neurodegenerazione mediata dai corpi di Lewy porta principalmente alla disfunzione di due neurotrasmettitori: acetilcolina e dopamina.

Un deposito di  $\alpha$ -sinucleina nei nuclei basali di Meynert porta ad una loro morte e ad un deficit di tipo colinergico [29]. Rispetto all'AD si è osservato che nella DLB si assiste ad un maggiore calo dello stimolo colinergico a livello della neocorteccia, di fronte però ad una minore atrofia cerebrale [31].

Dall'altro lato, un accumulo dei corpi di Lewy a livello della substantia nigra si associa ad un deficit dopaminergico, con una clinica di tipo parkinsoniano [29].

#### **1.3.4 Manifestazioni cliniche**

La clinica della DLB è caratterizzata dalla presenza di un progressivo calo cognitivo, a cui si associano uno o più sintomi principali: allucinazioni visive, fluttuazioni cognitive, disturbi del movimento, disturbi del comportamento nel sonno REM (RBD).

Il deficit cognitivo nel paziente con DLB riguarda principalmente la sfera attentiva, esecutiva, visuo-percettiva e visuo-spaziale.

Dal punto vista visuo-percettivo questi pazienti fanno fatica a discriminare la forma o dimensione degli oggetti e hanno difficoltà nel riconoscere figure non ben note o incomplete. La presenza di allucinazioni può, inoltre, peggiorare le funzioni visuo-percettive del paziente.

Sotto il profilo visuo-spaziale i pazienti con DLB hanno, invece, difficoltà nel percepire la profondità e le relazioni con gli oggetti [10]: alcuni esempi sono difficoltà nel parcheggiare, inciampare sui bordi del marciapiede mentre si cammina o mancare il bordo della sedia quando ci si siede [29].

Un elemento caratteristico della DLB è, inoltre, la presenza di fluttuazioni spontanee dello stato di vigilanza, dell'attenzione e delle condizioni cognitive. Questo può manifestarsi nell'arco di ore e giorni come comportamenti incongrui, discorsi privi di filo logico, confabulazioni, episodi di fissazione dello sguardo, momenti di assenza o stati di sonnolenza <sup>[10]</sup>.

I disturbi del movimento sono associati ad un deficit dopaminergico. Si manifestano spesso come tremore a riposo e sindrome acinetico-rigida. Di solito si associano anche una maggiore instabilità posturale, con frequenti episodi di caduta. A differenza del PD si può però osservare una presentazione più simmetrica dei sintomi acinetici, oltre che una minore risposta ai farmaci dopaminergici <sup>[10]</sup>.

Le allucinazioni visive sono di solito ricorrenti e si manifestano nella porzione centrale del campo visivo <sup>[10]</sup>. Sembrano essere inoltre più frequenti nel sesso femminile rispetto a quello maschile <sup>[28]</sup>.

Le allucinazioni consistono di solito nella visione di piccoli insetti, animali, persone o ombre <sup>[10]</sup>. In alcuni casi, però, il paziente può percepire la presenza di qualcuno camminare di fianco a lui o avere la sensazione di avere altre persone attorno a sé <sup>[28]</sup>.

Sono di solito i sintomi più stressanti per il paziente e i caregiver, oltre che essere difficili da trattare <sup>[29]</sup>.

Nelle fasi iniziali della malattia il paziente spesso conserva in parte le capacità critiche rispetto alle allucinazioni, mentre nelle fasi avanzate la capacità critica viene a mancare, con delle allucinazioni si associano a deliri, condizioni di paranoia e illusioni <sup>[29]</sup>.

La presenza di pareidolie (tendenza a ricondurre a forme note oggetti o profili di forma casuale) può spesso precedere la comparsa delle allucinazioni <sup>[10]</sup>.

Altri tipi di allucinazioni sono quelle uditive, meno frequenti rispetto a quelle visive: i pazienti possono riferire di sentire voci attorno a sé, passi di persone e rumore di campanelli, più raramente riferiscono di udire rumori di animali. Anche in questo caso sono più a rischio le donne rispetto agli uomini <sup>[28]</sup>.

I disturbi del movimento del sonno REM (RBD) si caratterizzano per la presenza di sogni vividi e la mancanza della atonia muscolare tipica della fase REM. Questi

pazienti spesso urlano durante il sonno e si muovono molto <sup>[10]</sup>: i partner spesso riferiscono che i pazienti tendono a dimenarsi nel letto, a calciare, tirare pugni, urlare e fare grugniti mentre dormono <sup>[29]</sup>. Questo può portare a lesioni sia a sé stessi che a chi dorme con il paziente. Questo disturbo può comparire anche anni prima dei deficit cognitivi <sup>[10]</sup> e la loro frequenza è abbastanza variabile, andando da qualche episodio al mese a più episodi in una sola notte <sup>[29]</sup>.

Altri sintomi legati al sonno includono insonnia, sonnolenza diurna, sindrome delle gambe senza riposo, incubi, risvegli notturni associati a confusione, apnea ostruttiva notturna, disturbi del respiro e sonno dissociato <sup>[28]</sup>.

Oltre ai sintomi caratteristici i pazienti con DLB possono presentare una maggiore sensibilità ai farmaci antipsicotici, portando ad una maggiore confusione e ad un peggioramento dei sintomi motori <sup>[29]</sup>, oltre che un aumento del rischio di mortalità <sup>[10]</sup>.

Come sintomi umorali nella demenza a corpi di Lewy possiamo avere apatia, ansia e depressione, che possono essere peggiorate da allucinazioni, illusioni e paranoie conseguenti <sup>[29]</sup>.

Le disfunzioni autonome sono abbastanza comuni nei pazienti con DLB, manifestandosi con ipotensione ortostatica, bradicardia, sincope, disfunzione erettile, stipsi <sup>[29]</sup>, incontinenza urinaria e instabilità posturale <sup>[10]</sup>.

Le cadute possono essere ricorrenti in questi pazienti e di solito sono associate ad una combinazione di disfunzioni motorie, autonome e deficit visuo-spaziali <sup>[29]</sup>. Infine, uno dei primi sintomi che i pazienti con DLB possono manifestare è l'iposmia, di solito anche prima rispetto ai pazienti con AD <sup>[28]</sup>.

### **1.3.5 Strumenti diagnostici**

Anche in questo caso la diagnosi di DLB è una diagnosi di probabilità, che vede una vasta gamma di metodiche diagnostiche a suo sostegno.

Innanzitutto, alla valutazione clinica vengono identificati i principali sintomi della DLB <sup>[28]</sup>. La somministrazione di test cognitivi aiuta a identificare i domini più coinvolti nella malattia: attenzione, funzioni visuo-spaziali e funzioni esecutive <sup>[32]</sup>. ADL e IADL aiutano invece a capire il grado di impedimento della condizione nell'autonomia del paziente <sup>[32]</sup>.



La RM viene usata per valutare la presenza di altre cause alla base del deficit cognitivo del paziente (masse, malattia vascolare o altre forme di neurodegenerazione). Nella DLB si può osservare una atrofia dei lobi temporali, occipitali e parietali, insieme a un lieve ingrandimento dei ventricoli laterali. Questa diminuzione del volume è, tuttavia, minore rispetto che nell'AD [29], con anche un maggiore risparmio delle aree temporo-mesiali [10].

Nei pazienti con DLB si può anche osservare un'atrofia focale del mesencefalo, dell'ipotalamo e della substantia innominata (sede del nucleo basale di Meynert). Infine, spesso gli ippocampi nei pazienti con DLB presentano dimensioni normali, a differenza dell'AD [29].

Nonostante ciò, più del 50% dei pazienti con DLB presenta anche caratteristiche dell'AD, rendendo difficile una diagnosi netta usando solo questa metodica [28].

Alla PET si può evidenziare un ipometabolismo principalmente a livello dei lobi occipitali [10]. Il cingolato posteriore risulta però preservato (invece coinvolto nell'AD): questo segno prende il nome di “segno dell'isola” e aiuta nella diagnosi differenziale (DD) con l'AD [29].

La SPECT evidenzia nei pazienti con DLB una ipoperfusione soprattutto occipitale. Il DAT-scan è una metodica scintigrafica che sfrutta marcatori dei trasportatori di dopamina per vedere il grado di uptake di questo neurotrasmettitore: in questo caso si può evidenziare una assenza di captazione di dopamina a livello del putamen, una sua riduzione a livello del caudato [29].

La scintigrafia miocardica con 123I-MIBG (23I-meta-iodobenzylguanidine) mostra un suo ridotto uptake, assente invece nell'AD. Bisogna stare, però, attenti all'esecuzione di questa metodica nei pazienti anziani, poiché si possono avere dei falsi positivi anche per altre condizioni (PD, comorbidità cardiache, uso di antidepressivi triciclici, beta bloccanti non selettivi, ecc.) [28].

La polisonnografia può essere usata per evidenziare la mancanza di atonia nella fase REM e RBD in generale [10].

L'EEG viene usato nella DD con l'Alzheimer e la demenza su base vascolare [28]. Specifico della DLB è la presenza di anomalie nelle derivazioni posteriori: si può

evidenziare un rallentamento del ritmo di fondo nelle regioni posteriori, associato ad un ritmo pre-alfa con attività periodica di tipo theta e delta. Questo pattern è molto specifico e ha un valore predittivo positivo molto alto. È correlato sia alla severità dei sintomi che alle fluttuazioni cognitive. Inoltre, si può trovare questo pattern anche nelle fasi iniziali della malattia <sup>[10]</sup>.

### 1.3.6 Diagnosi e diagnosi differenziale

Per fare diagnosi di DLB devono innanzitutto venir rispettati i criteri definiti dal DSM-5 per la definizione di DNC maggiore. A questo si vanno poi ad aggiungere la presenza di caratteristiche cliniche principali e di supporto, assieme a biomarcatori indicativi di malattia e di supporto (*Tabella 2*).

Tutto questo aiuta a definire una DLB “probabile” o “possibile”.

Una condizione di DLB probabile viene diagnosticata quando:

- A. Sono presenti due o più caratteristiche cliniche principali della DLB, con o senza la presenza di biomarcatori indicativi, oppure
- B. È presente una sola caratteristica clinica principale, ma con uno o più biomarcatori indicativi.

È importante specificare che non si può diagnosticare una DLB probabile sulla base dei soli biomarcatori.

Una condizione di DLB possibile si diagnostica nel caso in cui:

- A. Sia presente una sola caratteristica clinica principale della DLB, senza la presenza di biomarcatori di evidenza, oppure
- B. Siano presenti uno o più biomarcatori indicativi di malattia presenti, ma in assenza di caratteristiche cliniche principali <sup>[33]</sup>.

La clinica della DLB pone questa condizione in diagnosi differenziale con altre patologie, che quindi vanno considerate durante l’iter diagnostico.

Una alterazione dello stato di allerta pone la DLB in DD con il delirium, soprattutto se associato a farmaci (anticolinergici, oppioidi e farmaci psicotropi), disidratazione o infezioni. In questo caso, l’assenza di un insulto acuto, la presenza di un deterioramento cognitivo e la presenza di disfunzioni autonome e RBD supportano maggiormente la diagnosi di DLB <sup>[28]</sup>.

Va inoltre considerato che i pazienti con DLB sono più inclini ad avere eventi di delirium rispetto alle altre forme di neurodegenerazione, il che sottolinea la necessità di una diagnosi accurata.

La DLB condivide la maggior parte dei sintomi con la PDD; infatti, entrambe vengono classificate come “Lewy body dementias” (LBD). Secondo il consenso internazionale si parla di DLB nel caso in cui si manifesti un deterioramento cognitivo almeno un anno prima rispetto al parkinsonismo. Dall’altra parte, si parla di PDD nel caso in cui i sintomi motori tipici del Parkinson precedono di almeno un anno i disturbi cognitivi [28].

La DLB va posta in DD anche con l’AD, dato che tra queste due condizioni si riconoscono diverse caratteristiche cliniche in comune, soprattutto nella sfera attentiva, visuo-percettiva ed esecutiva.

Ad aiutare la diagnosi è sia la disfunzione cognitiva ai test, di solito peggiore nei pazienti con DLB che quelli con AD, che la presenza di fluttuazioni cognitive, RBD e parkinsonismi (più presenti nei pazienti con DLB).

Nonostante ciò, quasi la metà dei pazienti con DLB presentano una patologia tale da poter ricevere anche una seconda diagnosi di AD e vice versa per i pazienti con AD.

Nel caso di quadri misti, quindi, la diagnosi differenziale risulta perciò più difficile [28].

### **1.3.7 Trattamento**

Attualmente, non esistono trattamenti capaci di modificare la progressione della malattia. L’obiettivo terapeutico attuale è quindi quello di alleviare i sintomi. In generale, è consigliabile per i pazienti con DLB introdurre un solo farmaco per volta, cominciando con la dose minima e aumentandola gradualmente. Nel caso di effetti collaterali importanti o una loro inefficacia si dovrebbero scalare gradualmente, per poi venir sospesi [29].

#### *Deficit cognitivo*

Nel trattamento della disfunzione cognitiva si sono dimostrati utili gli AChEI (donepezil e rivastigmina), capaci di migliorare le funzioni cognitive, ma senza andare a influire sui sintomi motori [29].

Tra gli effetti collaterali di questi farmaci possiamo avere la comparsa o il peggioramento di ipotensione ortostatica, aritmie e sogni vividi [27].

La memantina può essere usata sia in monoterapia che in associazione con AChEI, con un buon grado di tollerabilità e dei benefici discreti [10].

### *Sintomi neuropsichiatrici*

Donepezil e rivastigmina si sono dimostrati utili nel trattamento di vari sintomi psichiatrici [28] (allucinazioni illusioni, apatia, agitazione e deliri, spesso conseguenza secondaria dei primi due sintomi [10]). In caso di una loro bassa tollerabilità la galantamina rappresenta una efficace alternativa nel trattamento dei sintomi neuropsichiatrici [28].

Nel caso di un peggioramento di questi sintomi l'impiego di neurolettici può venire considerato: tenendo conto dell'ipersensibilità a questi farmaci da parte dei pazienti con DLB si tendono a privilegiare quietiapina e clozapina, alle dosi minime efficaci e per tempi brevi [10].

Per il trattamento di ansia e depressione si possono anche utilizzare SSRI e inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI) [27]. L'uso di antidepressivi con attività anticolinergica è invece controindicato [28].

### *Disturbi del sonno*

Per andare a migliorare i disturbi legati al sonno una prima strategia vede un miglioramento dell'ambiente in cui il paziente dorme: abbassare il livello del letto o mettere il materasso per terra, rimuovere oggetti potenzialmente pericolosi dalla camera da letto e, se necessario, dormire in un letto separato rispetto al partner [34].

L'uso della melatonina risulta utile nel caso di insonnia, mentre per la sindrome delle gambe senza riposo si possono usare farmaci come ropinirolo, pramipexolo, gabapentina, pregabalina e rotigotina.

Clonazepam e pramipexolo sono opzioni ben tollerate nel caso di RBD. Altri farmaci che si sono dimostrati utili sono la rivastigmina e la memantina [28].

### *Sintomi motori*

L'impiego di dopamino simili, come carbidopa e levodopa, nella DLB ha l'obiettivo di andare a ridurre il tremore e gli altri sintomi motori tipici. Questa classe di farmaci è però meno efficace nei pazienti con DLB (32-50%) rispetto a quelli con PD (65-70%) [29]. Oltre a questo, l'uso di agonisti della dopamina si associa ad un peggioramento dei sintomi neuropsichiatrici (soprattutto le allucinazioni visive), per via di un maggiore stimolo dopaminergico a livello centrale [29].

Lo studio condotto da Lucetti et al. ha, inoltre, mostrato come ad un anno dall'inizio della terapia con dopaminergici l'efficacia di questi farmaci vada gradualmente a calare [28].

## 1.4 DEMENZA FRONTO-TEMPORALE

### 1.4.1 Definizione ed epidemiologia

La demenza frontotemporale (FTD) rappresenta un gruppo eterogeneo di malattie neurodegenerative, accomunate dalla frequente familiarità e da un frequente esordio presenile, tanto da rappresentare circa il 25% delle demenze presenili. Il coinvolgimento di solito è a livello delle regioni frontali e temporali, con una manifestazione principalmente affettivo-comportamentale, linguistica e delle funzioni esecutive, mentre la memoria e le funzioni visuo-spaziali nelle fasi iniziali sono preservate. Infine, frequente è l'associazione tra FTD e malattie del motoneurone o parkinsonismi.

Dal punto di vista epidemiologico la FTD rappresenta la terza causa di DNC maggiore su base neurodegenerativa [10]. L'incidenza si attesta sui 1.61-4.1 casi/100 mila abitanti annui, con una prevalenza di circa 10.8/100 mila abitanti.

La malattia di solito esordisce tra i 45 e i 65 anni, anche se sono stati riportati casi di manifestazioni anche a 30 anni. Inoltre, non sembra esserci una differenza di incidenza tra i due sessi [35].

La FTD rimane una condizione sottodiagnosticata, per via sia di una ridotta capacità di riconoscimento della condizione, ma anche per via dell'overlap con altre condizioni psichiatriche [35].

La sopravvivenza di questi pazienti è sui 7.5 anni, variando in base ai diversi fenotipi della malattia [36].

### 1.4.2 Fattori di rischio

La maggior parte delle FTD è su base sporadica. Dall'altra parte, però, circa il 40% dei pazienti con demenza frontotemporale riportano una storia familiare di demenza <sup>[10]</sup>. Di queste forme familiari circa il 10% presenta una trasmissione su base autosomica dominante <sup>[37]</sup>.

Circa il 60% delle forme ereditarie presenta mutazioni a carico di C9orf72, MAPT e GRN <sup>[10]</sup>. Tra queste le mutazioni a carico di C9orf72 sono le più comuni, soprattutto in Scandinavia e Nord Europa, mentre in Italia sono più frequenti le mutazioni a carico di GRN.

Mutazioni a carico di questi due geni si associano dal punto di vista fisiopatologico ad una maggiore produzione di TAR DNA binding protein 43 (TDP-43), mentre mutazioni a carico di MAPT sono associate ad una maggiore produzione di tau iperfosforilata.

Diversi studi hanno valutato la possibile associazione tra FTD e fattori modificabili. In particolare, si è osservata una maggiore associazione tra bassi livelli di educazione e malattie cardiovascolari nelle forme sporadiche di FTD <sup>[38]</sup>, così come anche la presenza di diabete, traumi cranici e malattie autoimmunitarie <sup>[39]</sup>. D'altro canto, le forme familiari sembrano essere meno influenzate da fattori di rischio modificabili, anche se è stata osservata una possibile associazione tra patologie cardiache e FTD familiari <sup>[38]</sup>. Nonostante tutto ciò, non ci sono ancora dati a sufficienza per andare a raccomandare con certezza un miglioramento dello stile di vita come prevenzione verso questa forma di demenza <sup>[39]</sup>.

### 1.4.3 Patogenesi

La patogenesi della FTD rientra nello spettro della degenerazione dei lobi frontali e temporali (FTLD), termine usato per indicare la presenza di una maggiore degradazione di queste due regioni.

Nel caso della FTD si osserva, in particolare, la presenza di una maggiore rarefazione neuronale e gliosi a livello dei lobi frontali, temporali anteriori, corteccia del cingolo anteriore e insulare. Questa degenerazione è spesso asimmetrica, ma a volte si possono avere anche forme bilaterali nelle porzioni

anteriori, definiti “a lama di coltello” [10]. Oltre a queste zone possono essere coinvolti anche i gangli della base, il tronco encefalico, talamo e cervelletto [40]. Nello spettro della FTLT rientrano anche altre patologie correlate alla FTD, come la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), la sindrome corticobasale (CBS) e forme di FTD associate a malattia del motoneurone (FTD-MND) [10].

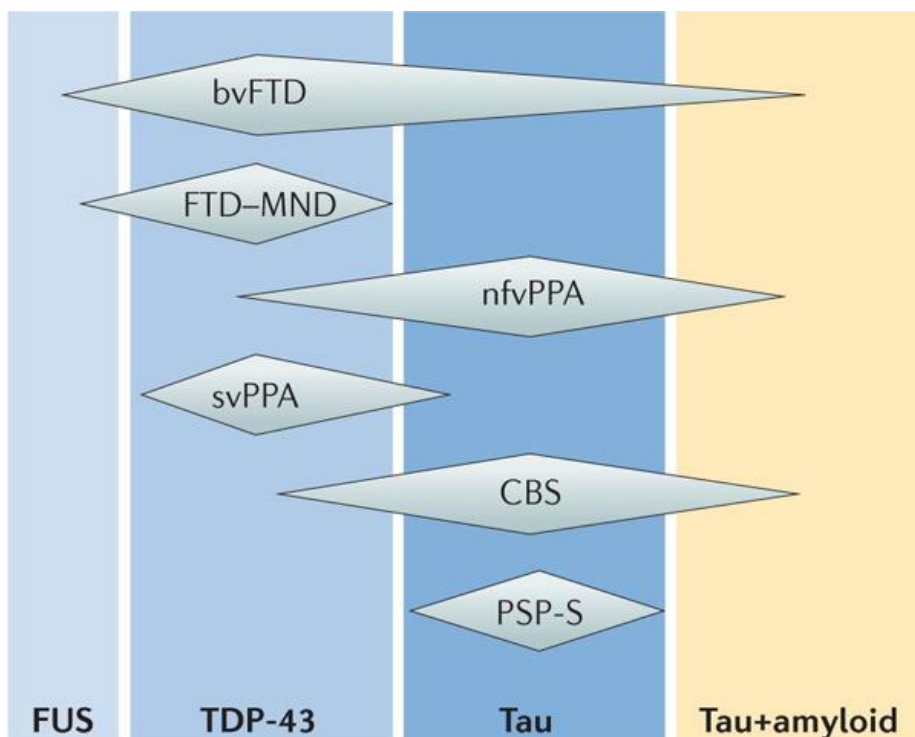
Dal punto di vista fisiopatologico, le FTLT sono proteinopatie associate alla presenza di accumuli intracellulari principalmente di tau iperfosforilata, TDP-43 e fused in sarcoma (FUS).

Nello specifico: TDP-43 è una ribonucleo-proteina coinvolta nel metabolismo dell'mRNA [10] e produzione di miRNA. Una sua aggregazione in inclusioni citoplasmatiche, fosforilazione, ubiquitinazione e successiva degradazione è alla base della fisiopatologia della FTLT [37]. FUS è, invece, una proteina di binding di DNA e RNA il cui ruolo effettivo non è ancora conosciuto, ma che si ipotizza sia simile a TDP-43 [37].

In base alle proteine che vanno a costituire le inclusioni intracellulari neuronali la FTLT viene suddivisa in tre principali tipi neuropatologici [10]:

- FTLT-Tau: Rientra nello spettro delle taupatie. Nello specifico, splicing alternativi dell'mRNA di MAPT si associano alla produzione di isoforme di tau contenenti 3 o 4 ripetizioni del dominio legante i microtubuli (3R e 4R). La FTD è una taupatia 3R, mentre la PSP e la CBD sono taupatie 4R. L'AD presenta sia forme 3R che 4R [40];
- FTLT-TDP: Caratterizzata da un accumulo di TDP-43 [10]. Assieme a FTLT-Tau rappresenta circa il 90-95% dei casi di FTLT [40]. Dal punto di vista neuropatologico la FTLT-TDP viene ulteriormente suddivisa in 4 sottocategorie (A, B, C, D) [37];
- FTLT-FET: Si riscontrano in questo caso inclusioni citoplasmatiche di proteina FUS [10]. Rappresenta circa il 5-10% di tutti i casi di FTLT [40].

Sulla base poi della diversa prevalenza di queste proteine si avranno le diverse manifestazioni cliniche presenti nello spettro delle FTLT.



**Figura 3.** Correlazione fisiopatologica delle diverse forme nello spettro della FTLD <sup>[1]</sup>.

#### *Neurotrasmettitori*

La degenerazione della FTD porta, nel complesso, ad una riduzione dello stimolo dopaminergico (manifestandosi con extrapiramidalismi e sintomi comportamentali), serotoninergico (dando sintomi cognitivi e comportamentali), glutammatergico e in quota minore GABAergico. Dall'altro lato, invece, non si hanno grosse variazioni di noradrenalina e ACh <sup>[41]</sup>.

#### **1.4.4 Manifestazioni cliniche**

La degenerazione dei lobi frontali e temporali porta nel complesso ad una disfunzione delle funzioni cognitive, comportamentali e sensomotorie. In generale, si possono osservare nella FTD deficit di tipo esecutivo e del linguaggio, con una preservazione della memoria episodica e delle funzioni visuo-spaziali. Anche queste, però, con l'avanzare della malattia, possono venir compromesse.

L'insight verso la propria condizione tende con il tempo a diminuire, andando così ad influenzare le relazioni sociali e interpersonali, ma determinando anche una minore frequenza di sintomi depressivi rispetto agli altri tipi di DNC maggiore <sup>[1]</sup>.



Le manifestazioni cliniche della FTD sono influenzate dalle proteine coinvolte nella patologia sottostante, tanto da identificare tre principali forme cliniche: FTD comportamentale (bvFTD), PPA semantica (svPPA) e PPA non fluente (nfvPPA). Questa distinzione è più evidente nelle fasi iniziali della FTD, mentre con l'avanzare della malattia risulta più complesso <sup>[10]</sup>.

#### *FTD variante comportamentale*

La bvFTD rappresenta la forma più comune (circa il 60% di tutti i casi di FTD <sup>[37]</sup>) di questa sindrome e si caratterizza dal punto di vista macroscopico da una maggiore atrofia dell'emisfero di destra <sup>[40]</sup>. Il paziente presenta sin dall'inizio cambiamenti della personalità e del comportamento, con una maggiore apatia (sia come indifferenza che come inerzia motoria), oltre che una maggiore disinibizione e irritabilità.

La disinibizione comportamentale si manifesta con atti inappropriati, disturbi della condotta personale e relazionale <sup>[10]</sup> (mancanza di decoro sociale, invasione dello spazio personale, eccessiva familiarità con sconosciuti o contatto inappropriato <sup>[37]</sup>), azioni impulsive, pericolose <sup>[10]</sup> o anche illegali, senza pensare alle conseguenze <sup>[37]</sup>.

Altri sintomi includono una tendenza all'isolamento sociale in ambienti di lavoro, attività familiari o hobbies: questi pazienti hanno spesso bisogno di incoraggiamenti per rimanere coinvolti in conversazioni, lavoretti o anche solo per muoversi <sup>[37]</sup>.

Sono altrettanto comuni anche una perdita di comprensione e di empatia verso familiari ed amici, associato anche una bassa consapevolezza della propria condizione <sup>[37]</sup>.

Altri sintomi caratteristici sono la presenza disturbi nella sfera alimentare e sessuale: i pazienti che soffrono di bvFTD sono di solito ipersessuali <sup>[10]</sup>, iperfagici e tendono a preferire cibi ricchi di carboidrati, fino anche a ingerire oggetti non edibili <sup>[37]</sup>.

Possono apparire anche perseverazioni, stereotipie, comportamenti compulsivi, spesso di carattere ritualistico (picchettare, applaudire, strofinare, pizzicare o schiacciare le labbra, raccogliere oggetti specifici da terra o camminare lungo rotte fisse). In alcuni casi pure il linguaggio può diventare stereotipato, con la ripetizione di specifici pattern <sup>[37]</sup>.

È frequente, inoltre, in questi pazienti un deficit delle funzioni esecutive, con una maggiore distraibilità e difficoltà nella programmazione e nella pianificazione <sup>[10]</sup>. Infine, una percentuale di pazienti con bvFTD può manifestare anche modificazioni della risposta al dolore <sup>[10]</sup>, mentre forme di bvFTD associate a mutazioni di C9orf72 o MND possono presentare anche allucinazioni, illusioni o ansia <sup>[42]</sup>. I disturbi del linguaggio si manifestano di solito nelle fasi avanzate della malattia, per via di una convergenza della patogenesi con le varianti linguistiche, soprattutto svPPA <sup>[42]</sup>.

#### *PPA non fluente*

In questo caso i pazienti presentano una maggiore atrofia a livello dell'emisfero sinistro <sup>[40]</sup>. La nvPPA si manifesta con un disturbo progressivo del linguaggio, caratterizzato da una riduzione della fluenza verbale, fino al mutismo, agrammatismo e parafasie fonemiche. Il discorso di questi pazienti appare laborioso, lento, esitante e con numerosi inserimenti, sostituzioni, cancellazioni, trasposizioni e distorsioni (aprassia del linguaggio).

Possono comparire anche deficit nella scrittura, lettura, ripetizione e denominazione. La comprensione del discorso (tranne che per frasi complesse) è di solito risparmiata. I disturbi del comportamento compaiono di solito più tardivamente e sono in genere di minore entità rispetto alla bvFTD <sup>[10]</sup>.

#### *PPA semantica*

Anche in questo caso il linguaggio risulta alterato ma, a differenza della nvPPA, rimane fluente, spesso pure logorroico, con un marcato deficit della comprensione. Altre caratteristiche sono la presenza di un linguaggio scarsamente comunicativo, caratterizzato da paragrammatismo, parafasie semantiche e neologismi. Possono essere talvolta presenti anche ecolalia e palilalia <sup>[10]</sup>.

I disturbi del comportamento sono più frequenti della variante non fluente e di solito sono associate ad un maggiore coinvolgimento dell'emisfero di destra <sup>[40]</sup>.

#### *Sindromi FTD correlate*

Alle tre principali forme della FTD si possono associare anche altri disturbi all'interno dello spettro della FTD: FTD-MND, PSP-S, CBS.

La comparsa di MND è documentata in circa il 10-15% dei pazienti con bvFTD e si può associare a segni di interessamento sia del primo motoneurone (ipereflessia, Babinski, spasticità), che del secondo motoneurone (atrofia, fascicolazioni) o anche del bulbo (disartria, disfagia).

La presenza di parkinsonismi atipici (PSP-S, CBS) viene descritta invece nel 20% dei casi <sup>[10]</sup>.

#### **1.4.5 Strumenti e approccio diagnostico**

Per quanto riguarda la bvFTD, la diagnosi è complessa e dipende per la maggior parte dalla clinica, visto che non si hanno al momento biomarcatori molecolari adeguati a questa condizione, tranne l'imaging. A questo si aggiunge anche l'overlap dei sintomi con alcuni disturbi psichiatrici primari (disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare, schizofrenia, disturbo ossessivo-compulsivo, autismo o disturbi della personalità). Per questi motivi, la diagnosi dalla comparsa dei sintomi si ha in media nel giro di 5-6 anni, con la metà dei pazienti con bvFTD che nel frattempo ricevono anche una diagnosi psichiatrica <sup>[43]</sup>.

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono quindi fondamentali per andare ad individuare i campi cognitivi coinvolti nel paziente (disinibizione, apatia/inerzia, stereotipie, perseverazioni, compulsioni iperoralità o variazioni nella dieta). Test cognitivi e scale di valutazione invece aiutano a indicare il grado di decadimento cognitivo (attenzione, concentrazione, funzioni esecutive e linguaggio) e l'impatto che questo ha sull'autonomia del paziente <sup>[44]</sup>.

Il neuroimaging ha l'obiettivo di andare ad escludere cause secondarie di sindromi frontali (tumori, malattia vascolare, ipertensione endocranica ecc.) <sup>[44]</sup>, oltre che di valutare il pattern tipico di degenerazione della bvFTD: atrofia dei lobi frontali e/o temporali, simmetrica o focale <sup>[10]</sup> (di solito a destra <sup>[45]</sup>).

La PET viene indicata nei casi di sospetto di bvFTD: il pattern tipico in questi casi è un ipometabolismo dei lobi frontali e/o temporali, simmetrico o focale <sup>[10]</sup>.

SPECT, PET, PET amiloide e i biomarcatori liquorali aiutano, inoltre, a differenziare la bvFTD dalle sindromi frontali da cause secondarie, AD o non-AD correlate <sup>[27]</sup>.

La genetica viene eseguita, invece, nel caso di familiarità per FTD, demenze, parkinsonismi o sclerosi laterale amiotrofica (SLA), ma anche nel caso di sospetto di forme sporadiche <sup>[44]</sup>.

L'insieme delle diverse metodiche aiuta, attraverso i criteri diagnostici revisionati nel 2011, a definire tre condizioni (*Tabella 3*):

- bvFTD possibile: Basata solamente sulla sintomatologia;
- bvFTD probabile: Necessita di una diagnosi di bvFTD possibile, con anche la conferma di un pattern specifico all'imaging e di un documentato declino funzionale;
- bvFTD con definita patologia FTLD correlata: Necessita della diagnosi di bvFTD possibile/probabile e di una conferma istopatologica (attraverso biopsia cerebrale o autopsia) o la presenza di mutazioni patologiche.

A questi criteri si affiancano anche i criteri di esclusione, che vanno ad escludere la possibilità che i sintomi frontali siano associati a condizioni psichiatriche, varianti frontali di AD o altre condizioni non neurodegenerative <sup>[46]</sup>.

Nel caso, invece, delle varianti afasiche della FTD, una volta fatta la diagnosi definitiva di PPA si va a classificare il tipo su tre diversi livelli: sulla base clinica, con il supporto imaging, con una diagnosi patologica definitiva (*Tabella 4-5*).

Per la diagnosi clinica vengono valutati, attraverso una valutazione linguistica del paziente, diversi domini: modalità di riproduzione del parlato (grammatica, aprassia motoria, errori sonori e pause per trovare le parole), ripetizioni, comprensione di singole parole e della sintassi, semantica e capacità di lettura e spelling.

Nel caso della nfvPPA si può fare diagnosi clinica quando si hanno almeno una caratteristica specifica e almeno 2 caratteristiche non specifiche di questa condizione, mentre per la svPPA ne servono almeno due specifiche e almeno 3 non specifiche.

Se alla diagnosi clinica si hanno anche dei pattern specifici all'imaging si può fare diagnosi di secondo livello <sup>[47]</sup>: è tipico, infatti, il riscontro di atrofia (su TC o RM) e ipometabolismo (PET) a carico delle regioni frontali e temporali dell'emisfero dominante nella nfvPPA, dei poli temporali nella svPPA <sup>[10]</sup>.

Nel caso in cui alla diagnosi clinica (con o senza la conferma via imaging) si abbiano anche delle conferme della presenza di mutazioni patogenetiche per lo

spettro della FTLD si può allora passare ad una diagnosi di terzo livello, ossia di diagnosi definita patologicamente [47].

#### **1.4.6 Trattamento**

Al momento non esistono trattamenti specifici per la FTD, per cui la terapia farmacologica si basa soprattutto sul controllo dei sintomi [10].

##### *Terapia farmacologica*

Per il controllo dei sintomi comportamentali e l'apatia si sono dimostrati efficaci gli SSRIs, in particolare escitalopram e citalopram [48].

I neurolettici possono essere indicati per il trattamento delle psicosi, dell'agitazione e delle compulsioni, preferendo soprattutto la quetiapina, olanzapina, aripiprazolo e risperidone. Nel caso di sintomi comportamentali severi (tra cui anche illusioni e agitazione) possono venir considerati gli antipsicotici di seconda generazione [48]. L'utilizzo dei neurolettici va tenuto comunque sotto stretto controllo, siccome questi pazienti sono a rischio di effetti avversi extrapiramidali [42].

Gli antiepilettici hanno dimostrato in alcuni studi una buona efficacia nel controllo dei sintomi comportamentali della FTD. Nonostante ciò, i numerosi effetti collaterali e gli insufficienti dati qualitativi non garantiscono una evidenza adeguata a raccomandare questa classe di farmaci [48].

Nel caso di forme motorie sono indicati farmaci modificanti la patologia, quali riluzolo, edaravone, and Relyvrio, oltre che Dextromethorphan-quinidine sulfate (Nuedexta®) e antidepressivi (SSRIs, SNRIs e triciclici) per forme bulbari.

Per i pazienti che presentano parkinsonismi atipici (PSP, CBS) la terapia con dopaminergici risulta inefficace. Nonostante ciò, si è visto che un lieve e transitorio effetto questa classe di farmaci lo ha, per cui possono venir considerati trial con carbidopa o levodopa [48].

##### *Terapia non farmacologiche*

Queste terapie si affiancano a quelle farmacologiche e hanno l'obiettivo di andare a ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita del paziente e sostenere i caregiver. Tra gli interventi sono raccomandati una dieta mediterranea, un supporto e educazione dei caregiver, lo svolgere esercizio aerobico e terapia motoria (per

migliorare la disfunzione motoria del paziente), una valutazione della deglutizione, un'ottimizzazione della sicurezza in casa, una gestione delle finanze del paziente e un'abolizione del privilegio della guida. Nel caso delle forme afasiche o sintomi linguistici è raccomandata una terapia logopedica <sup>[27]</sup>.

## **1.5 MOVIMENTO OCULARE**

### **1.5.1 FISIOLOGIA DEL MOVIMENTO OCULARE**

L'occhio è mosso da sei muscoli: quattro muscoli retti (retto superiore, inferiore, laterale e mediale) e due obliqui (superiore e inferiore). Questi muscoli sono innervati da tre nervi cranici. Il nervo trocleare innerva l'obliquo superiore, il nervo abducente innerva il muscolo retto laterale, mentre il nervo oculomotore innerva tutti gli altri.

La visione foveale è resa possibile grazie a determinati movimenti oculari: saccadi, movimento di inseguimento lento, vergenza, riflessi vestibolo-oculari, nistagmo optocinetico. Questi hanno l'obiettivo di andare a guidare la fovea verso un piano di fissazione scelto, attraverso movimenti oculari rapidi (saccadi), per poi mantenere il periodo di fissazione. Movimenti di inseguimento lento e di vergenza hanno l'obiettivo di mantenere lo sguardo foveale fisso anche nel caso ci siano spostamenti dell'oggetto. Nel caso, invece, di movimenti della testa o del capo i movimenti oculari compensatori aiutano a stabilizzare l'immagine sulla retina, con l'aiuto dei riflessi vestibolo-oculare e optocinetico <sup>[49]</sup>.

#### **1.5.1.1 Saccadi**

Le saccadi sono movimenti oculari rapidi capaci di spostare rapidamente il punto di fissazione. Questi movimenti hanno la caratteristica di essere estremamente rapidi, con ampiezze anche di 90°, ma rimanendo allo stesso tempo molto precisi. Le saccadi sono, inoltre, movimenti preprogrammati, quindi non modificabili in fase di esecuzione. La loro durata è molto limitata (30-70 ms), e nel mezzo del movimento saccadico si ha una soppressione della percezione visiva (soppressione saccadica).

Le componenti orizzontali e verticali sono codificate rispettivamente dalla formazione reticolare pontina paramediana (PPRF) e dalla formazione reticolare mesencefalica (MRF). Le due formazioni sono collegate tra di loro dal fascicolo longitudinale mediale (MLF), che consente il movimento coordinato dei muscoli oculari <sup>[49]</sup>.

Di saccadi ne esistono di differenti tipi:

- Prosaccadi ed antisaccadi: Saccadi rivolte rispettivamente verso il target o lontano da questo;
- Microsaccadi: Piccole deviazioni durante la fissazione. Si ipotizza vadano a migliorare la percezione visiva;
- Intrusioni saccadiche: Saccadi fisiologiche che si allontanano dal punto di Fissazione, seguite da una pausa e poi da una saccade di riallineamento <sup>[50]</sup>.

In base allo stimolo che le innesca, invece, riconosciamo altri due tipi di saccadi:

- Saccadi riflesse: Vengono innescate quando un oggetto in movimento appare nella periferia del campo visivo. Nello specifico, dalla retina vengono mandate afferenze ai collicoli superiori e poi a PPRF e MRF. Attraverso un riflesso di afferramento visivo l'oggetto viene messo a fuoco al centro della fovea per una sua maggiore identificazione. Anche input uditivi e somatosensoriali ai collicoli superiori, così come rumori o sensazioni tattili improvvise, possono innescare le saccadi riflesse;
- Saccadi volontarie: Sono saccadi eseguite durante l'esplorazione dell'ambiente circostante (circa 3 saccadi volontarie al secondo) e dirette verso oggetti scelti dalla corteccia cerebrale. L'esecuzione delle saccadi volontarie necessita di una attenzione visiva (mediata dalla corteccia parietale posteriore, con afferenze ai collicoli superiori e ai campi oculari frontali), con l'obiettivo di andare a cogliere i dettagli più salienti di un oggetto. Durante le saccadi volontarie sono inibite quelle riflesse <sup>[49]</sup>.

I campi oculari frontali partecipano alla pianificazione delle saccadi, ricevendo afferenze dalla corteccia parietale posteriore e mandando poi efferenze ai centri di controllo nel tronco encefalico (PPRF e MRF). Un'altra connessione eccitatoria diretta arriva ai collicoli superiori, che possono essere anche eccitati indirettamente

attraverso l'inibizione della sostanza nera reticolata, mediato dal nucleo caudato [49].

Il controllo corticale delle saccadi è mediato perciò dai campi oculari frontali (COF) e parietali (COP). Queste due aree sono in comunicazione tra di loro, con il COF che rappresenta la principale area oculomoria tra le due, venendo coinvolta nella selezione del target, decisione e inizializzazione del movimento delle saccadi volontarie. Il COP invece è maggiormente coinvolto nella genesi delle saccadi riflesse.

Nel controllo della saccade volontaria gioca un altro ruolo la corteccia prefrontale dorsolaterale (CPDL), che ha l'obiettivo di andare a inibire le saccadi riflesse. La CPDL è responsabile anche della memoria di lavoro spaziale, venendo quindi anche coinvolta del trigger delle saccadi memorizzate (rivolte verso localizzazioni memorizzate) e predittive (verso localizzazioni previste).

Il campo oculare supplementare (COS) è un'area scoperta recentemente che sembra essere altrettanto coinvolta nel movimento saccadico.

Nel cervelletto, le aree coinvolte nel movimento saccadico sono localizzate nel verme posteriore e nella porzione caudale del nucleo del fastigio, con l'obiettivo di controllare la precisione delle saccadi.

I gangli basali sono in connessione con il COF e partecipano nel controllo delle saccadi volontarie, ma anche nelle saccadi predittive e memorizzate [51].

#### **1.5.1.2 Movimento di inseguimento lento**

Anche detto pursuit, il movimento di inseguimento lento ha l'obiettivo da mantenere lo sguardo foveale fisso verso un oggetto in movimento. Il controllo del pursuit è prettamente corticale, sia perché l'oggetto messo a fuoco deve essere di interesse, ma anche perché durante l'inseguimento lento viene inibito il riflesso optocinetico, siccome questo andrebbe a influenzare la fissazione dell'oggetto [49].

Il controllo neuronale del pursuit è modulato dell'area visiva temporo mediale (MT) e temporo mediale superiore (MST), localizzate nella area visiva V5.

Questa area riceve afferenze da parte della corteccia visiva primaria, percependo il movimento dell'oggetto messo a fuoco ed elaborando lo stimolo del pursuit. MT e



MST collaborano con il lobo frontale (COF e COS), a modulare l'inizio, il mantenimento e la predizione del movimento durante il pursuit.

La CPDL e la COP si occupano, invece, del mantenimento dell'attenzione verso l'oggetto focalizzato e il suo controllo, soprattutto per oggetti con movimenti non prevedibili.

Sia V5 che la COF mandano efferenze ai nuclei pontini, che codificano sia il movimento oculare che le informazioni visive.

Il cervelletto (specialmente il flocculo, paraflocculo e il verme), infine, modula l'inizio e il mantenimento del pursuit, attraverso efferenze sia al tronco che alla corteccia frontale <sup>[52]</sup>.

### **1.5.1.3 Vergenza**

Questo movimento oculare ha l'obiettivo di andare a mantenere la visione binoculare verso un oggetto anche nel caso in cui questo si allontani o si avvicini dal soggetto: nel caso di una riduzione della distanza tra oggetto e occhi gli assi visivi devono convergere, per mantenere la visione binoculare. Il movimento di vergenza aiuta nella percezione della profondità. Questo movimento viene elaborato dalla MRF, dove sono presenti anche i nuclei di Edinger-Westphal, consentendo assieme al movimento di convergenza anche i riflessi di miosi e accomodazione, che vanno così a costituire la reazione della visione da vicino. <sup>[49]</sup>.

Diversi studi hanno evidenziato come la MST e la COF possano essere coinvolte nel controllo della vergenza, siccome lesioni in queste zone si accompagnano ad un suo deficit. Allo stesso modo anche il cervelletto (verme e nucleo del fastigio) contribuisce al controllo di questo movimento oculare.

Tra controllo corticale e cerebellare si interpongono i nuclei pontini dorsolaterali (NPDL) e il nucleo reticolare della zona tegmentale pontina (NRTP), che ricevono afferenze da parte della corteccia e mandano efferenze al cervelletto. Alla fine della via lo stimolo motorio giunge all'area sopraoculomotoria, che proietta ai muscoli retto mediale e retto laterale <sup>[53]</sup>.

### **1.5.1.4 Riflesso optocinetico**

Anche detto nistagmo optocinetico. Questo riflesso si caratterizza per la presenza di una fase di inseguimento lento, seguita poi da una fase saccadica di

riposizionamento degli occhi al centro dell'orbita, onde evitare che il movimento oculare arrivi al proprio range massimo di movimento ( $+55^\circ$ ). L'alternanza di fase lenta e veloce prende il nome di nistagmo, la cui direzione è definita dalla fase veloce.

Il riflesso optocinetico (OKN) si manifesta principalmente nel contesto in cui lo sguardo sia rivolto verso una scena in movimento (questo movimento della scena sulla retina viene definito flusso ottico), con l'obiettivo di ridurre il movimento dell'immagine sulla retina e permettere l'orientamento visivo anche durante la locomozione.

Dal punto di vista neurofisiologico, il riflesso optocinetico viene modulato dai nuclei del tratto ottico: nuclei sottocorticali che ricevono sia afferenze dirette dell'emiretina nasale controlaterale, che afferenze corticali provenienti dalla corteccia visiva omolaterale (riceve le fibre afferenti dell'emiretina temporale omolaterale), ma anche dalla corteccia visiva controlaterale, attraverso il corpo calloso <sup>[54]</sup>.

#### **1.5.1.5 Riflesso vestibolo-oculare**

Questo ultimo movimento oculare ha l'obiettivo di andare a mantenere lo sguardo fisso durante i movimenti passivi del capo, con una rotazione riflessa degli occhi in direzione opposta rispetto alla testa <sup>[49]</sup>. I movimenti passivi rotazionali del capo portano ad uno stimolo dei complessi vestibolari, che mandando afferenze al cervelletto (flocculo/paraflocculo ventrale e lobulo X) e ai nuclei vestibolari, chiamati nel complesso vestibolo-cerebello. Questo complesso riceve le afferenze dirette e indirette di tipo vestibolare, per poi mandare una risposta ai nuclei vestibolari <sup>[55]</sup>. Infine, i nuclei vestibolari vanno a coordinare i nuclei dei nervi oculomotori e consentono contro rotazioni degli occhi e una maggiore stabilizzazione dello sguardo.

Il riflesso vestibolo-oculare (VOR) viene considerato un riflesso lento: vien da sé che nel caso di uno stimolo più intenso o prolungato la risposta diventi più complessa, con l'integrazione al movimento lento anche di movimenti rapidi (saccadi riflesse). Questo insieme di movimenti oculari lenti e rapidi prende nel complesso il nome di nistagmo vestibolare. Per rendere ancora più preciso il VOR viene ad aggiungersi anche l'OKN, indotto da input visivi <sup>[49]</sup>.

### 1.5.1.6 Attenzione visiva

Nel processo di osservazione ed elaborazione degli stimoli visivi del mondo fisico partecipano due principali vie attentive: la prima viene definita “Bottom-Up”, un tipo di attenzione riferita solo a fattori esterni e stimoli che risaltano rispetto allo sfondo; la seconda via attentiva viene definita “Top-Down”, via guidata maggiormente da stimoli interni e basata sul proprio background, i propri obiettivi e piani del soggetto <sup>[84]</sup>.

#### *Bottom-Up*

Dal punto di vista neurofisiologico, la via Bottom-Up comincia dall’area visiva primaria (V1) e mandando poi afferenze sia alle aree visive accessorie (V2, V3, V4), ai lobi temporali (corteccia temporale inferiore, detta CTI, media e media-superiore, dette CMT, CMST) e alla corteccia parietale posteriore (CPP), che poi terminano a livello della corteccia prefrontale laterale, sia nella porzione ventrale (vCPFL), che dorsale (dCPFL). La via Bottom-Up ha l’obiettivo di andare ad analizzare sia le caratteristiche degli oggetti focalizzati (come forma o colore), che anche il loro movimento.

Nel processo di elaborazione visiva di questa via avviene una competizione tra gli elementi analizzati: quelli più salienti rispetto allo sfondo portano ad una maggiore attenzione e conseguente maggiore elaborazione da parte della corteccia visiva <sup>[84]</sup>.

#### *Top-Down*

La via Top-Down è un processo volontario verso uno specifico oggetto o una sua caratteristica, che risalta in base ai propri obiettivi e al proprio background. Questi oggetti o caratteristiche vengono selezionati internamente e poi analizzati. Tutto ciò porta nel complesso ad una maggiore attivazione dell’attività neuronale verso questa specifica zona, oggetto o caratteristica, rispetto agli altri stimoli irrilevanti, la cui attività neuronale viene invece soppressa.

Le aree maggiormente coinvolte nel controllo di questa via Top-Down sembrano essere la CPF, COF e la CPP, mentre le aree modulate per andare a shiftare l’attenzione verso oggetti o caratteristiche salienti sono soprattutto quelle della via Bottom-Up <sup>[84]</sup>.

## 1.5.2 MOVIMENTI OCULARI NEI DNC MAGGIORI

### 1.5.2.1 Movimenti oculari nell'AD

#### *Saccadi*

Per quanto riguarda i movimenti saccadici sono state osservate quattro principali anomalie nei pazienti con AD: Instabilità nella fissazione, latenza prolungata di saccadi riflesse e volontarie, disturbi del riflesso di “grasp” visivo ed errori non corretti nelle antisaccadi. Risulta essere molto frequente anche la presenza di ipometria, che correla con la gravità della demenza [56].

Nello specifico, diversi studi hanno dimostrato una maggiore latenza e variabilità di tempo delle saccadi nei pazienti con AD [57].

Oltre a questo, si è anche osservato in questi pazienti un maggior numero di antisaccadi non corrette e un minor numero di antisaccadi corrette (riportate verso il bersaglio), con anche un tempo di correzione maggiore rispetto ai controlli sani. Questo correla con la compromissione nell'Alzheimer della corteccia parietale e frontale, coinvolte nel processo di esecuzione delle saccadi, inibizione delle antisaccadi, attenzione visiva, esecutiva e nella memoria di lavoro (soprattutto la CPDL) [58].

Nell'esecuzione dell'antisaccade il paziente deve inibire o correggere la saccade verso il target, il che implica tenere a mente l'obiettivo del compito. Una difficoltà nell'eseguire le antisaccadi evidenzia, perciò, il coinvolgimento dell'attenzione esecutiva e della CPDL: nello specifico, viene suggerito che le alterazioni dell'antisaccade nell'AD siano dovute a danni della CPDL [76].

Per quanto riguarda le saccadi predittive, non si è osservata alcuna differenza tra soggetti sani e soggetti con AD, ma la variabilità tra i pazienti era maggiore che rispetto ai controlli. Questo significa che i pazienti erano in grado eseguire le saccadi anticipatorie, ma che queste erano più sparpagliate attorno al target [58].

Per quanto riguarda le microsaccadi, lo studio Kapoula et al. (2014) ha evidenziato come queste nei pazienti con AD presentino varie anomalie nella dinamica (durata, intervallo intersaccadico, velocità di picco ecc.) una direzione più obliqua

(normalmente le microsaccadi sono orizzontali rispetto al punto di fissazione) rispetto ai soggetti sani <sup>[59]</sup>.

Le intrusioni saccadiche sono altrettanto alterate nei pazienti con AD. Queste presentano un andamento più obliquo rispetto ai controlli <sup>[60]</sup> e con una importante correlazione con i test neurocognitivi <sup>[61]</sup>.

Microsaccadi e intrusioni saccadiche sono movimenti che si manifestano durante la fissazione e le cui alterazioni presentano due possibili cause: la prima vede il tronco encefalico responsabile sia dei movimenti saccadici che dei movimenti saccadici di fissazione <sup>[59]</sup>. La seconda teoria vede, invece, il declino cognitivo come determinante delle modificazioni della fissazione, dato che questa è influenzata da vari processi cognitivi <sup>[60]</sup>, tra cui l'attenzione e la memoria di lavoro, che se alterati portano alle anomalie descritte prima <sup>[62]</sup>.

#### *Inseguimento lento*

Dato che i circuiti neurali che controllano il movimento lento sono ampiamente condivisi con quelli per la generazione delle saccadi <sup>[63]</sup> i disturbi dell'inseguimento lento sono simili alle disfunzioni saccadiche <sup>[62]</sup>. Anche in questo caso i pazienti con AD presentano una maggiore latenza nell'avviare il movimento di inseguimento lento <sup>[64]</sup>, con i movimenti oculari che durante l'inseguimento hanno una minore accelerazione, velocità e minore incremento (rapporto tra velocità di inseguimento e velocità del bersaglio) <sup>[64; 57; 65]</sup>.

I pazienti AD spesso effettuano delle saccadi anticipatorie nella direzione del movimento del bersaglio <sup>[65]</sup>. Oltre a questo, l'inseguimento segue spesso il movimento del bersaglio, inducendo i pazienti a fare molte più saccadi compensatorie, che sembrano verificarsi più frequentemente quando le funzioni cognitive diminuiscono <sup>[66]</sup>. Nell'AD, quindi, il movimento di inseguimento lento sembra essere compromesso all'inizio della malattia, ma viene compensato dalle saccadi compensatorie (catch up saccade) <sup>[66]</sup>.

#### *Eyeblink*

Lo studio Ladas et al. 2014 ha osservato come i soggetti con MCI presentino un maggiore ammiccamento rispetto ai soggetti sani <sup>[67]</sup>. Questo studio apre la strada verso l'analisi dell'eyeblink per andare a valutare lo stimolo dopaminergico nei pazienti con MCI, anche se saranno necessari altri studi per verificarne l'efficacia.

### *Movimenti oculari nell'esplorazione di scene reali*

Lo studio di Landy et al. 2015 ha evidenziato come i pazienti con AD e DLB abbiano una preservazione nell'esplorazione a singola funzione (riconoscere un cerchio nero tra altri cerchi bianchi distraenti), mentre la capacità di rilevare le caratteristiche nel compito a funzioni congiunte (riconoscere un cerchio nero tra stimoli distraenti che condividevano una sola caratteristica saliente, come un quadrato nero o un cerchio bianco) risulta compromessa. Questo modello è coerente con il deficit cognitivo e appare mediato dalle aree corticali occipito-parietali dorsali [68].

Un altro studio ha evidenziato come il tempo di reazione e di fissazione nei pazienti con AD durante l'esplorazione visiva aumenti: i pazienti presentano una maggiore difficoltà a identificare un bersaglio centrale piuttosto che uno periferico. Questo avviene a causa del coinvolgimento precoce dei lobi parietali e temporali nella malattia, mentre i collicoli superiori (responsabili di identificare il bersaglio periferico) vengono danneggiati solo negli stadi più avanzati [69].

#### **1.5.2.2 Movimenti oculari nella DLB**

Le indagini di laboratorio sui movimenti oculari nei pazienti con DLB mostrano anomalie simili a quelle dei pazienti con PD con demenza, ovvero la presenza di una latenza prolungata per tutti i tipi di saccade orizzontale, compromissione delle saccadi predittive e soppressione delle saccadi compromesse.

L'esame dettagliato delle saccadi orizzontali e verticali in pazienti con DLB ha rilevato una ridotta tendenza di questi ad eseguire delle saccadi espresse (cioè con una latenza breve di 80-130 ms) nel compito di "Gap".

Inoltre, si è osservata anche una ridotta velocità e precisione ed una maggiore variabilità, sia nelle saccadi orizzontali che verticali.

Come nei pazienti con PD e PDD, gli individui con DLB mostrano una maggiore latenza sia nelle saccadi riflesse che, soprattutto, nelle saccadi volontarie, la cui entità è correlata alla gravità della malattia [70].

In un confronto tra AD, DLB e PDD, nei pazienti con DLB e PDD sono risultate compromesse sia le saccadi riflesse (latenze di gap e overlap) che quelle complesse (previsione del bersaglio, errori di decisione, errori nelle antisaccadi) [71]. Nei

pazienti con AD è risultata compromessa solo l'esecuzione di saccadi complesse e non le riflesse.

Questi risultati permettono di effettuare una discriminazione tra DLB e AD: le anomalie nelle saccadi riflesse sono minime nella degenerazione corticale (AD) e in quella sottocorticale (PD), mentre risultano evidenti con la combinazione delle due (PDD e DLB) <sup>[71]</sup>.

### **1.5.2.3 Movimenti oculari nella FTD**

I pazienti con FTD presentano una serie di anomalie nei movimenti oculari che dipendono dall'area cerebrale maggiormente coinvolta (rispetto alla patogenesi sottostante). Una caratteristica che differenzia la FTD dall'AD, è la capacità dei pazienti di correggere gli errori durante le saccadi <sup>[72]</sup>.

Nella FTD con compromissione dei lobi frontale e parietale, similmente a ciò che è stato evidenziato nell'AD, le saccadi sono più lente e spesso vi sono errori nell'esecuzione della saccade inibitoria.

Differenze nei movimenti oculari possono inoltre distinguere in maniera grossolana i tre fenotipi di FTD: ad esempio uno studio ha evidenziato che i pazienti con bvFTD abbiano un aumento dei tempi di reazione prima dell'esecuzione delle saccadi riflesse, ma eseguono anche un numero più elevato di saccadi anticipatorie rispetto ai controlli; nello stesso studio è emerso che i pazienti con svPPA sono gli unici ad avere un numero normale di errori nell'esecuzione delle antisaccadi (rispetto alle altre due varianti) <sup>[73]</sup>. In un altro studio si è, invece, osservato che i pazienti con bvFTD abbiano, di fronte a determinati task, deficit sia di fissazione, che nell'esecuzione di pro e antisaccadi <sup>[83]</sup>.





## *Capitolo 2*

### **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo di questo studio è stato quello di ricercare biomarcatori neurofisiologici di aiuto nella diagnosi di Alzheimer e altre demenze (demenza a corpi di Lewy e demenza frontotemporale) rispetto a soggetti anziani senza declino cognitivo.

Diversi studi sull'analisi dei movimenti oculari sono stati applicati alle malattie neurodegenerative e hanno mostrato alterazioni significative delle funzioni oculomotorie e del comportamento visivo, soprattutto nell'AD rispetto ai controlli sani. Sono stati condotti pochi studi sulla DLB e sulla FTD con questo scopo.

Nel dettaglio, quindi, lo scopo del seguente studio è quello di analizzare le differenze nelle prestazioni oculomotorie, attraverso metodologie di eye tracking, che potrebbero rappresentare un potenziale marcatore diagnostico precoce nei pazienti con AD, DLB e FTD.



## *Capitolo 3*

### **MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Criteri di inclusione ed esclusione**

I criteri di inclusione che abbiamo considerato per i pazienti sono:

1. Diagnosi di AD, DLB o FTD secondo i rispettivi criteri diagnostici (NIA-AAA, Criteri del DLB Consortium, Criteri della FTD dell'international consortium). Per l'AD un sottogruppo è stato valido con diagnosi biologica secondo il sistema ATN;
2. Valutazione del grado di deterioramento cognitivo tramite test neuropsicologico MoCA, al momento dell'esame con eye tracker;
3. Definizione delle attività funzionali di base della vita quotidiana nella quali il paziente è dipendente, tramite ADL e compromissione nelle attività strumentali della vita quotidiana, tramite IADL;
4. Capacità di compliance adeguata alla corretta esecuzione dell'esame di eye tracking.

I criteri di esclusione nei soggetti considerati sono:

1. Storia di concomitante malattia cerebrovascolare significativa (ictus), caratteristiche fondamentali di altre forme di demenza ed altre condizioni neurologiche, psichiatriche o legate all'assunzione di farmaci/droghe/abuso di alcol che potrebbero spiegare la condizione di deterioramento cognitivo;
2. Afezione oculare primaria che avrebbe potuto impedire ai partecipanti il corretto svolgimento dei compiti oculari;
3. Stadio avanzato di demenza, corrispondente ad un punteggio MoCA < 12.

I pazienti ed i soggetti sani sono stati reclutati tra i pazienti che afferiscono agli ambulatori per i disturbi della memoria della Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

La diagnosi di AD è stata elaborata in accordo ai criteri diagnostici stabiliti dal NIA-AAA <sup>[23]</sup>, quella di DLB secondo i criteri proposti dal DLB Consortium <sup>[33]</sup> e quella di FTD secondo i criteri dell'international consortium <sup>[46]</sup>.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accurata anamnesi medica, comprensiva di raccolta della storia familiare, sociale e medica ed esame obiettivo neurologico.

Oltre ai pazienti sono stati intervistati familiari e caregivers, in modo da ottenere ulteriore conferma per quanto riguarda l'attendibilità di dati ed informazioni.

### 3.2 Valutazione neuropsicologica

Al fine di ottenere una misura affidabile del grado di compromissione cognitiva a tutti i partecipanti reclutati per lo studio è stato somministrato il Montreal Cognitive Assesment (MoCA). Questo è un test di screening cognitivo a 30 items dalla durata di circa 10 minuti (*Tabella 6*). Il cut-off considerato è di 26/30: un punteggio maggiore o uguale a questo è considerato, dunque, normale.

Il MoCA arriva ad una sensibilità del 100% e specificità dell'87%, per via dell'approfondimento su compiti di funzionamento esecutivo frontale e di attenzione, che lo rende più sensibile nel rilevare la demenza non AD <sup>[74]</sup>.

Il MoCA viene somministrato prima dell'inizio dello studio a tutti i partecipanti come strumento di screening per la valutazione delle alterazioni cognitive.

<b>DOMINIO COGNITIVO</b>	<b>SINGOLE PROVE (SUBTEST)</b>	<b>PUNTEGGIO</b>
<b>Abilità visuo-spaziali ed esecutive</b>	<p><u>Trail Making Test:</u> L'esaminatore chiede al soggetto di unire con una linea una sequenza alternata di numeri (da 1 a 5) e lettere (da A a E) posizionati in ordine sparso nel foglio in ordine crescente.</p> <p><u>Abilità visuo-costruttive (cubo):</u> l'esaminatore istruisce il soggetto a copiare un cubo disegnato nel foglio.</p> <p><u>Abilità visuo-costruttive (orologio):</u> il soggetto è istruito a disegnare il contorno di un orologio, in seguito tutti i numeri delle ore nell'ordine corretto ed indicare con le lancette l'ora 11:10.</p>	5 PUNTI
<b>Denominazione</b>	Il soggetto deve riconoscere, dicendo il nome corretto, tre figure di animali disegnati nel foglio (leone, rinoceronte, cammello/dromedario).	3 PUNTI

<b>Memoria immediata</b>	L'esaminatore legge un elenco di 5 parole (con una velocità di circa una al secondo). Il partecipante deve ascoltarle attentamente e poi ripeterle (non necessariamente in ordine. La lista di parole viene ripetuta una seconda volta e il soggetto viene informato del fatto che tale lista gli verrà richiesta nuovamente dopo qualche minuto.	0 PUNTI
<b>Attenzione e memoria di lavoro</b>	<p><u>Digit Span in avanti</u>: l'esaminatore legge una sequenza di cinque numeri (scandita al ritmo di una al secondo). Il soggetto deve ripetere i numeri nello stesso ordine.</p> <p><u>Digit Span all'indietro</u>: l'esaminatore legge una sequenza di tre numeri (scandita al ritmo di una al secondo). Il soggetto deve ripetere i numeri in ordine inverso.</p> <p><u>Attenzione sostenuta</u>: l'esaminatore legge una lista di lettere (alla velocità di una al secondo). Il soggetto deve battere la mano sul tavolo alla lettera "A".</p> <p><u>Serie di 7</u>: il soggetto deve sottrarre 7 dal numero 100 e continuare a sottrarre fino a quando gli viene detto di fermarsi.</p>	6 PUNTI
<b>Linguaggio</b>	<p>Ripetizione di una frase: l'esaminatore legge una frase ed il soggetto deve ripeterla esattamente com'è stata detta. Lo stesso viene richiesto successivamente con una frase più lunga.</p> <p>Fluenza: il soggetto deve nominare il numero maggiore di parole possibili che iniziano con la lettera "F" in un minuto.</p>	3 PUNTI
<b>Astrazione</b>	L'esaminatore chiede al soggetto di spiegare cosa abbiano in comune alcune coppie di parole, cominciando con un esempio (banana/arancia).	2 PUNTI

<b>Richiamo differito</b>	Al soggetto viene chiesto di ripetere l'elenco di parole che era stato precedentemente letto Differito dall'esaminatore. Opzionale: al termine di questa prova, per ogni parola non ricordata l'esaminatore può stimolare il soggetto con l'aiuto del suggerimento contenuto nelle rispettive categorie semantiche. Se il soggetto non ricorda delle parole anche dopo questo, l'esaminatore passa alla rispettiva modalità di risposta a scelta multipla.	5 PUNTI
<b>Orientamento</b>	L'esaminatore istruisce il soggetto a riferire la data corrente, comprensiva di mese, anno e giorno della settimana, oltre alla città e il luogo preciso in cui si sta svolgendo il test.	6 PUNTI

*Tabella 6. Istruzioni per la somministrazione e punteggi del MoCA. Una volta sommati i risultati delle singole prove, viene aggiunto un punto se la persona ha 12 o meno anni di istruzione.*

In aggiunta, in alcuni casi, è stato derivato il punteggio equivalente del MMSE dal punteggio MoCA, tramite il metodo di conversione sviluppato da Roalf et al <sup>[85]</sup>.

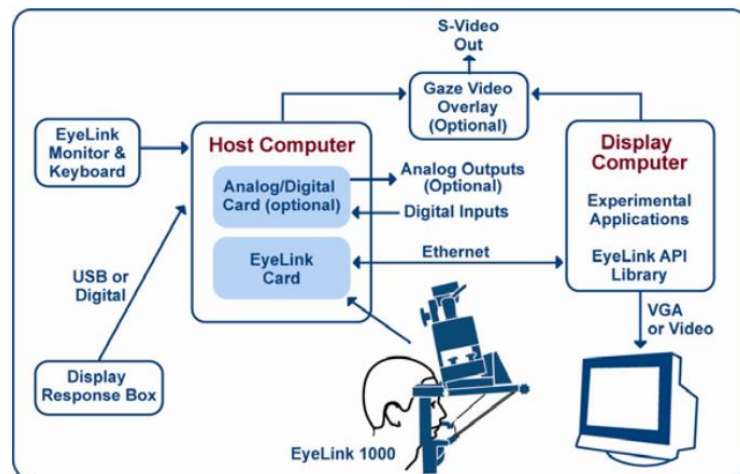
In ultima analisi, per indagare le differenti capacità nelle abitudini di vita quotidiana, il ruolo sociale e le abilità nell'effettuare differenti attività più o meno complesse, sono state utilizzate le scale di Activities of Daily Living (ADL) ed Instrumental Activities of Daily Living (IADL).

### **3.3 Eye tracker e impostazione sperimentale**

L'esperimento consiste in un compito di esplorazione visiva durante il quale i soggetti sono istruiti a guardare una serie di immagini, ad una distanza di circa 60 cm dallo schermo, senza particolari condizioni ed in maniera "libera". La durata di questo test è di circa 15 minuti per soggetto.

I movimenti oculari sono stati registrati con lo strumento EyeLink 1000 Plus (SR Research ®). Questo strumento è l'eye tracker basato su video più preciso e accurato al momento in uso, con campionamento binoculare fino a 2000 Hz ed una

risoluzione angolare dell'occhio (minimo angolo di risoluzione) di 20 secondi d'arco. È anche il più flessibile e personalizzabile, con molteplici opzioni di montaggio, lenti intercambiabili e configurazioni remote multiple a testa libera dal movimento.



*Figura 4. Configurazione Eye Link 1000.*

Il paradigma dell'esperimento è stato progettato con SR Research Experiment Builder ed è preceduto da una fase iniziale di calibrazione, seguita da un compito di esplorazione visiva. Nella fase di calibrazione viene chiesto al soggetto di seguire con lo sguardo un bersaglio in movimento che appare sullo schermo in posizioni differenti di volta in volta, permettendo all'esaminatore di mappare adeguatamente i movimenti oculari sia a livello centrale, che periferico.

Terminata la calibrazione, vengono presentate sullo schermo una serie di 20 immagini ad intervalli di 10 secondi, con l'unica istruzione di osservarle "come se stesse guardando la televisione" (senza necessità quindi di utilizzare la memoria per ricordarle).

I movimenti oculari, la fissazione, le saccadi, le aree di interesse dello sguardo ecc., sono processati utilizzando l'EyeLink Data Viewer software dell'eye tracker.

### **3.4 Selezione delle immagini**

Le 20 immagini presentate nello schermo sono selezionate da un pool di 185 immagini estratte dal Places Database sulla base della misura dell'entropia considerata per ciascuna delle immagini.

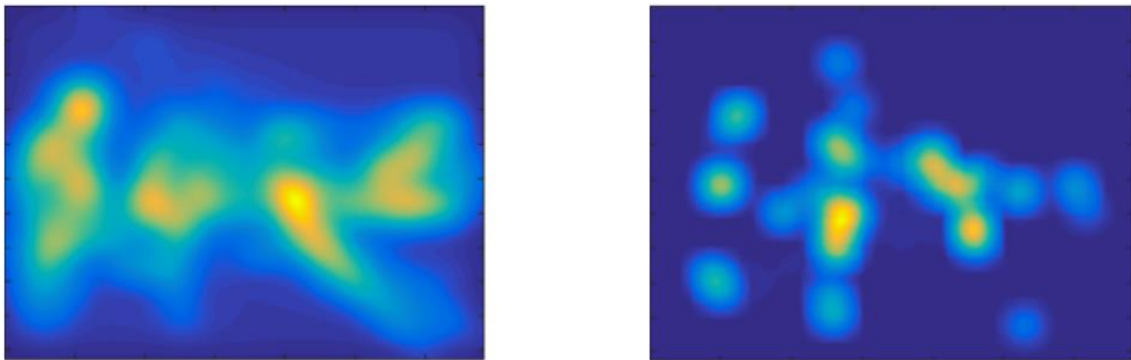
L'entropia è, in meccanica statistica, una grandezza indicativa del disordine presente in un sistema fisico. Il valore dell'entropia è calcolato per ogni immagine sulla base della distribuzione spaziale e temporale dello sguardo dei soggetti durante l'esecuzione del compito di esplorazione visiva.

È stata in seguito definita l'entropia media, confrontando la distribuzione dei valori di entropia per ogni soggetto e per ogni immagine.

La selezione finale delle immagini per il compito di esplorazione visiva ha considerato le 10 foto con l'entropia più alta e le 10 foto con l'entropia più bassa.



*Figura 5. Esempio di immagine selezionata per il compito di esplorazione visiva.*



*Figura 6. Rappresentazione della Fig. 5 tramite "mappe di calore" illustranti la distribuzione dello sguardo in due soggetti: quella a sinistra mostra un'esplorazione ad alta entropia, quella a destra a bassa entropia (sguardo maggiormente localizzato in alcune aree specifiche).*



### 3.5 Misure ottenute dall'Eye tracker

Le misure estratte per l'analisi dei movimenti oculari sono la fissazione, le saccadi, l'eyeblink ed i compiti di esplorazione visiva. Questi dati sono stati analizzati tramite il software RStudio, considerando in totale 19 variabili (*Figura 7*), per ognuna delle quali è stato costruito un modello di regressione lineare.

Nell'analisi le variabili indipendenti sono rappresentate dai predittori demografici (l'inclusione nei gruppi AD, DLB, FTD e CTRL, l'età, gli anni di scolarità ed il sesso) e variabili dipendenti, invece, sono le metriche dei movimenti oculari.

<b>Fixations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total number of fixations</li> <li>• Average number of fixations for each image</li> <li>• Standard deviation of the number of fixations for each image</li> <li>• Average fixation duration</li> <li>• Standard deviation of fixation duration</li> <li>• Fixation duration</li> <li>• Fixation rate</li> <li>• Fixations out of the Area of Interest</li> </ul>
<b>Saccades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total number of saccades</li> <li>• Average saccade amplitude</li> <li>• Standard deviation of saccade amplitude</li> <li>• Average saccade velocity</li> <li>• Standard deviation of saccade velocity</li> <li>• Number of Square Wave Jerks (SWJ)</li> <li>• Standard deviation of the average SS intervals for each trial (SDASS)</li> </ul>
<b>Blinks</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total number of blinks</li> <li>• Blink rate</li> <li>• Average number of blinks for each image</li> <li>• Standard deviation of the number of blinks for each image</li> <li>• Average blink duration</li> <li>• Standard deviation of blink duration</li> </ul>
<b>Entropy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stationary Gaze Entropy (SGE)</li> <li>• Gaze Transition Entropy (GTE)</li> </ul>

*Figura 7. Misure di valutazione dei movimenti oculari, per un totale di 23 variabili.*

La fissazione, le saccadi e l'eyeblink sono stati importati in maniera automatica tramite l'EyeLink Data Viewer alla fine di ogni test, mentre i compiti di esplorazione visiva sono stati analizzati manualmente tramite la valutazione del grado di dispersione dello sguardo per ogni immagine (Shannon entropy).

Ciò è stato possibile tramite l'estrazione di una matrice 7x7 per ogni immagine, per un totale di 49 elementi (Area Of Interest, AOI). La misura dell'entropia è stata, infine, calcolata ottenendo un "sottoinsieme" del numero di fissazioni che ogni partecipante eseguiva in ogni AOI all'interno dell'immagine.

Oltre le metriche oculari "standard" prese in considerazione, sono stati analizzati anche due altri parametri. Il primo è lo stationary gaze entropy (SGE), che esprime la complessità del pattern di esplorazione visiva e riproduce il compito di

antisaccade. Il secondo parametro è la gaze transition entropy (GTE), valore che esprime una stima dell'incertezza nella previsione della successiva fissazione, data la posizione attuale degli occhi: esprime quindi la prevedibilità dello sguardo dei pazienti <sup>[77]</sup>.

### **3.6 Analisi statistica**

Le caratteristiche demografiche dei gruppi AD, DLB, FTD e CTRL sono state comparate, attraverso l'utilizzo del Test t (t di Student) con una significatività fissata  $p < 0.05$ .

Per studiare la relazione tra predittori demografici e le metriche dei movimenti oculari è stato costruito un modello di regressione lineare.

Ognuno dei 23 modelli di regressione include una caratteristica oculomotoria che rappresenta la variabile dipendente ed una sequenza fissa di predittori demografici, che fungono da variabili indipendenti.

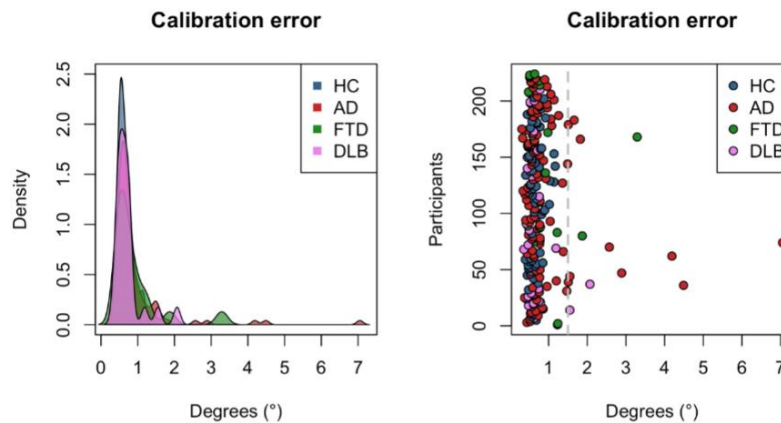


## *Capitolo 4*

### RISULTATI

#### 4.1 Reclutamento dei pazienti

Abbiamo selezionato pazienti con diagnosi di AD, DLB e FTD, oltre che controlli sani. Il campione iniziale era composto da N=220 partecipanti (74 CTRL, 97 AD, 20 FTD, 29 DLB). Di questi: 23 sono stati eliminati perché avevano dati mancanti >50% (2AD, 1 FTD), calibrazione non ottenibile (3 AD, 4 DLB, 1 CTRL) o errore medio di calibrazione dell'eyetracker >1.5° (8 AD, 2 DLB, 2 FTD).



*Figura 8. Grafici riguardanti a sinistra la densità, a destra il numero di partecipanti e il grado di errori di calibrazione dell'eyetracker.*

Il campione finale considerato è composto da 197 soggetti: 73 CTRL, 84 AD, 23 DLB e 17 FTD.

La difficoltà nelle fasi di calibrazione è stata spesso superata attraverso la regolazione dell'accuratezza delle dimensioni pupillari e corneali, ma non sempre ciò è stato possibile.

La posizione degli occhi è stata complessa da mappare in particolare per l'utilizzo degli occhiali (o lenti a contatto in alcuni casi), in quanto la luce infrarossa riflessa a livello delle tempie/sulla montatura interferisce l'eye tracker, andando ad ostacolare la corretta valutazione dei riflessi pupillari (difficoltà di calibrazione dell'eye tracker).

#### 4.1.1 Caratteristiche della popolazione in studio

Le caratteristiche demografiche della popolazione considerata sono raggruppate nella *Tabella 7* ed includono: età (espressa in anni), scolarità (espressa in anni), rapporto tra genere femminile e maschile, punteggio ottenuto tramite il MoCA e positività agli esami di secondo livello.

Nel caso dell'AD, gli esami di approfondimento mirano a valutare la presenza di amloidosi, taupatia e neurodegenerazione (tramite PET e RM), secondo la classificazione ATN <sup>[75]</sup>. Nel caso invece della DLB abbiamo considerato la positività al DaT Scan, mentre per la FTD sono stati considerati sia la positività alla PET che alla valutazione genetica.

Variabili	CTRL (M±SD)	Pazienti con AD (M±SD)	Pazienti con DLB (M±SD)	Pazienti con FTD (M±SD)
Età (anni)	70.6±7.1	74.2±8.2	76.9±7.1	68.9±10.1
Scolarità (anni)	12.4 ±5.1	9.8±4.7	8.3±4.4	12.4±5.1
Sesso (F:M)	44:28	43:37	9:13	8:9
Punteggio MoCA	24.7±2.9	14.1±4.5	13.3±4.2	18.2±4.0

*Tabella 7: Caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti. La media (M) relativa ad ogni variabile è calcolata con annessa deviazione standard (SD).*

Dalla tabella si può evincere che i pazienti con DLB presentino una maggiore età, una minore scolarità e spesso abbiano dei punteggi MoCA peggiori rispetto agli altri pazienti. Dall'altro lato, i pazienti con FTD sono spesso più giovani, con una maggiore scolarità e dei punteggi MoCA rispetto ai pazienti con AD e DLB.

Riguardo, infine, alla distribuzione fra sessi, più del doppio dei pazienti con AD sono di sesso femminile, mentre i pazienti con DLB sono soprattutto di sesso maschile. Dall'altra parte, tra i pazienti con FTD c'è una equa distribuzione tra i due sessi.

Andando a considerare nello specifico i pazienti con AD, di 84 pazienti circa 8 presentavano delle manifestazioni atipiche della malattia: 3 pazienti presentano PCA, 4 APP logopenica e 1 presenta una forma frontale.

Tra i pazienti con FTD, invece, riconosciamo otto pazienti con una forma comportamentale (di cui una con anche PPA), due pazienti con nfPPA (di cui una

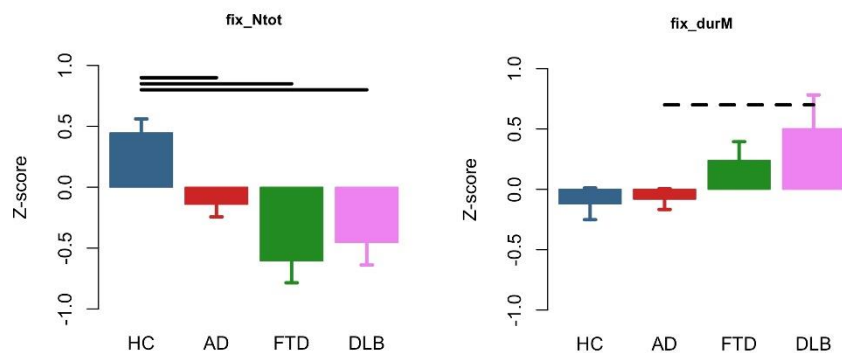
con anche SLA), e due con parkinsonismi atipici (uno con CBD e uno con PSP) e un paziente con associata malattia del motoneurone.

## 4.2 Analisi e dati dei movimenti oculari

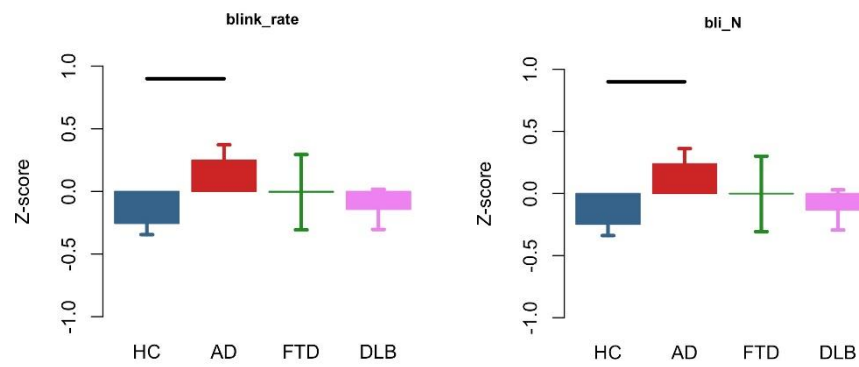
### 4.2.1 Descrizione dei risultati

I parametri analizzati in questo studio sono stati rappresentati come media nei quattro gruppi in studio, tramite i box plot.

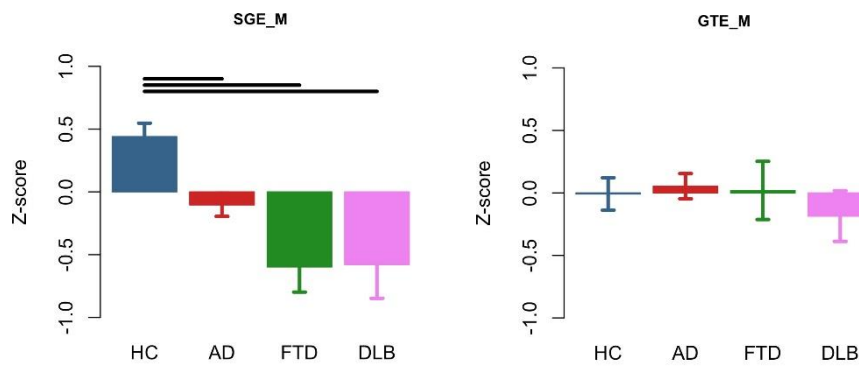
Nel complesso, sono state evidenziate differenze significative tra i gruppi diagnostici per quanto riguarda i seguenti parametri: numero di fissazioni (*Figura 9*), ammiccamento (*Figura 10*) e SGE (*Figura 11*). Sono state osservate anche differenze con una tendenza quasi significativa per quanto riguarda il numero di saccadi (*Figura 12*) e la durata delle fissazioni (*Figura 9*). Sono presenti, invece, differenze con una tendenza non significativa per quanto riguarda il GTE (*Figura 11*), ampiezza e velocità delle saccadi (*Figura 12*).



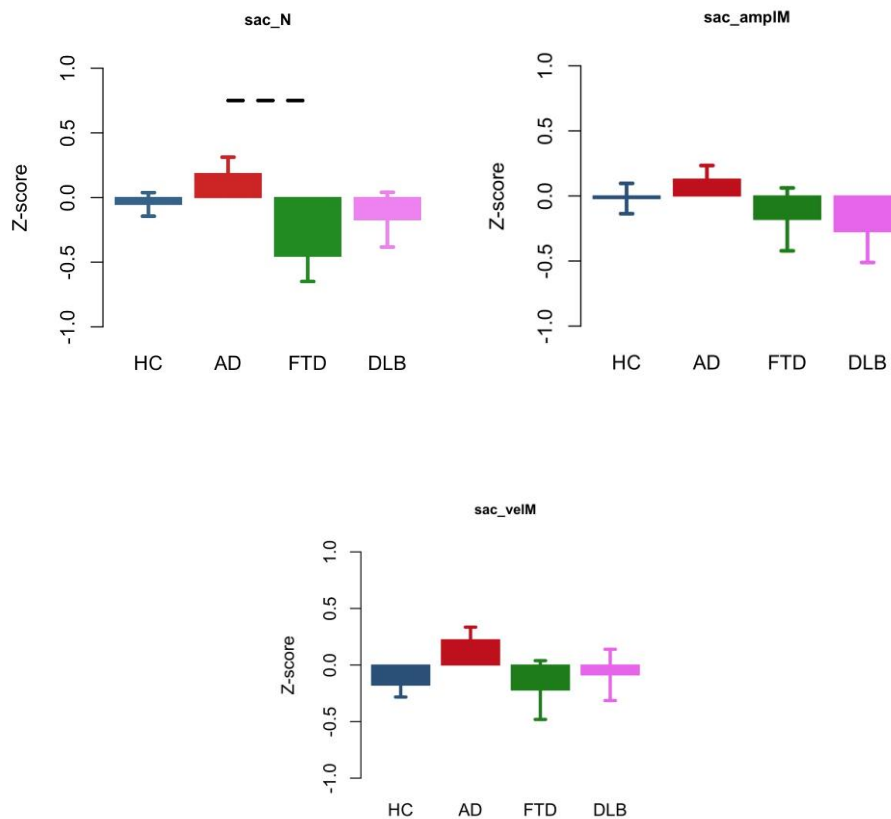
**Figura 9.** Box plot dei quattro gruppi considerati. A sinistra è mostrato il grafico del numero totale di fissazioni, a destra quello della durata media delle fissazioni.



**Figura 10.** Box plot dei quattro gruppi considerati. A sinistra è mostrato il grafico della frequenza di ammiccamento, a destra quello del numero di ammiccamenti.



**Figura 11.** Box plot dei quattro gruppi considerati. A sinistra è mostrato il grafico della media della SGE, a destra quello della media della GTE.



**Figura 12.** Grafico box plot riguardante le caratteristiche delle saccadi dei gruppi considerati. Da sinistra a destra sono mostrati rispettivamente il numero, l'ampiezza e la velocità media delle saccadi.

Si può osservare dai grafici come ci sia una differenza significativa nei quattro gruppi soprattutto per quanto concerne il numero di fissazioni, l'ammiccamento e la misura dell'entropia: Tutti e tre i gruppi di pazienti rispetto ai controlli presentano, infatti, una riduzione dell'entropia media e una riduzione del numero totale di fissazioni (entrambi i parametri con una  $p < 0.001$  per tutti e tre i gruppi), con dei valori più bassi nei gruppi DLB e FTD, rispetto all'AD. Per quanto riguarda, invece, l'ammiccamento, i pazienti con AD si caratterizzano per un aumento della frequenza di ammiccamento ( $p=0.001$ ), mentre i pazienti con DLB presentano una diminuzione di questo parametro. (se si vuole consultare il trend statistico si fa riferimento alla Tabella 8 al termine delle conclusioni)



Sotto il punto di vista della durata media delle fissazioni, possiamo osservare una differenza con una tendenza alla significatività tra i diversi gruppi, con un aumento della durata media delle fissazioni, per i gruppi FTD e DLB e una riduzione della durata media di fissazione, invece, per i pazienti con AD.

Vi è un trend significativo anche per il numero dei movimenti saccadici, caratterizzati da una diminuzione soprattutto per i pazienti con FTD e DLB, mentre i pazienti con AD presentano un aumento della media dei movimenti saccadici.

Possiamo osservare, invece, un trend non statisticamente significativo per quanto riguarda l'ampiezza e la velocità delle saccadi: l'ampiezza risulta aumentata nei gruppi AD e diminuita nei gruppi FTD e DLB, mentre la velocità delle saccadi risulta aumentata nei soggetti con AD e diminuita nei soggetti con FTD, rispetto ai controlli.



## *Capitolo 5*

### **DISCUSSIONE**

In questo studio abbiamo analizzato le caratteristiche dei movimenti oculari e dell'esplorazione visiva, nella visione libera di immagini, in pazienti con diagnosi di AD, DLB e FTD, rispetto a soggetti anziani senza deficit cognitivi.

La distribuzione tra i sessi rispecchia i dati epidemiologici che possiamo ritrovare in letteratura: tra i pazienti con AD abbiamo un rapporto F:M di 43 su 37, mentre per i soggetti con DLB è di 9 su 13, 8 su 9 nei soggetti con FTD.

L'età dei pazienti con DLB è in media maggiore (76,9 anni) rispetto sia ai soggetti con AD (74,2 anni), che FTD (68,9 anni).

Il punteggio MoCA è migliore per il gruppo FTD. Questi dati potrebbero riflettere la minore sensibilità del MoCA nell'individuare i deficit cognitivi frontali rispetto agli altri domini.

Analizzando i dati dello studio abbiamo osservato che i pazienti presentano un differente e caratteristico profilo di eye tracking, sia rispetto ai controlli sani, sia in relazione al tipo di patologia neurologica.

Nello specifico, tutti i gruppi (AD, DLB ed FTD) presentano uno sguardo libero caratterizzato da un minor numero di fissazioni e una minore entropia di visualizzazione rispetto ai controlli. L'osservazione delle immagini è risultata più povera e maggiormente prevedibile nei pazienti affetti da un disturbo cognitivo lieve-moderato rispetto al controllo sano. Questi dati suggeriscono che l'eye tracking potrebbe rappresentare una metodica utile nella diagnosi del disturbo neurodegenerativo nelle fasi iniziali di malattia, avendo come vantaggi i tempi rapidi d'esecuzione e il carico economico limitato.

Inoltre, il pattern dei movimenti oculari sembra essere disease-specifico.

I soggetti con AD si caratterizzano sia per un minore numero di fissazioni, che per una loro minore durata. A questo, si associa anche un maggiore ammiccamento (blink rate-BR).

Lo studio di Koçoğlu, K., et al ha comparato l'esplorazione visiva di pazienti con AD, MCI amnesico e controlli sani. Gli autori hanno evidenziato come i pazienti con AD presentino, rispetto agli altri soggetti, un minore numero di fissazioni e una loro minore durata, in linea con i risultati ottenuti nel nostro studio <sup>[78]</sup>. Caratteristiche simili nella esplorazione visiva sono state osservate anche nello

studio di Daffner et al., considerando come queste anomalie di fissazione possano essere correlate sia ad un deficit dell'attenzione visiva tipico di questi pazienti, che anche a sintomi di tipo comportamentale (apatia, indifferenza, passività), che possono andare a influenzare la curiosità e l'esplorazione visiva <sup>[79]</sup>.

Riguardo l'ammiccamento, l'aumento del BR è stato osservato su pazienti con MCI e AD anche nello studio di D'Antonio et al., interpretato come un tentativo di compensare il deficit amnesico, in assenza di un deficit dopaminergico. Negli stadi più avanzati dell'AD la disfunzione dopaminergica, invece, è tale che si osserva anzi un calo dell'BR <sup>[80]</sup>.

Per quanto riguarda i pazienti con DLB, si caratterizzano per una riduzione del numero di fissazioni, ma con un aumento del tempo di fissazione. Questo potrebbe essere associato ad un maggiore deficit della attenzione visiva <sup>[81]</sup>. A questo si aggiunge anche una riduzione dell'entropia, valutata dalla SGE, maggiore rispetto al gruppo AD. A questo si associa un aumento della prevedibilità dello sguardo, espressa dalla GTE, sia rispetto ai controlli sani, che rispetto ai gruppi AD e FTD; questi dati potrebbero esprimere una problematica nelle componenti "Bottom-Up" e "Top Down" dell'analisi visiva, di cui quest'ultima è strettamente correlata all'attenzione <sup>[77]</sup> e al deficit visuo-spaziale tipico di questa patologia <sup>[33]</sup>.

Infine, i pazienti con FTD si caratterizzano per un minor numero di fissazioni, ma con un maggior tempo di fissazione, simile al gruppo DLB e peggiore rispetto al gruppo AD. A questo si associa anche un calo della SGE, in linea con il gruppo DLB, ma con una prevedibilità dello sguardo, valutata dalla GTE, in linea con i controlli e il gruppo AD.

Un calo della SGE indica da un lato una maggiore casualità nella osservazione delle diverse immagini, mentre dall'altro lato può rappresentare un segno di una disfunzione della via "Top-Down", segno che il paziente si focalizza su elementi specifici della scena visiva, in maniera quasi ossessiva <sup>[77]</sup>. Questo, assieme agli altri parametri, sono una dimostrazione del coinvolgimento frontale tipico dei pazienti con FTD: maggiore inattenzione e minore inibizione degli impulsi <sup>[82]</sup>. Al contrario, una prevedibilità di sguardo più simile ai controlli potrebbe riflettere una capacità visuo-spaziale ancora conservata in questi pazienti.

I risultati di questo studio mostrano, quindi, come tutte e tre queste forme di decadimento cognitivo presentano un profilo di eye tracking non solo differente rispetto al gruppo di controllo, ma anche specifico per patologia.

Utilizzando come esempio la *Figura 13*, i pazienti affetti da AD presentano uno sguardo libero caratterizzato da una riduzione del numero di fissazioni, meno evidente che nei pazienti DLB e FTD, ma statisticamente significativo rispetto ai controlli, correlato ad un aumento del numero di ammiccamenti, conservata attenzione nelle fasi iniziali di malattia e maggior “sforzo” cognitivo. I pazienti affetti da DLB invece sono caratterizzati da una osservazione delle immagini più povera, fissa e disordinata, e questo potrebbe riflettere il profilo cognitivo tipico di questa patologia, in cui al deficit attentivo ed esecutivo si associano difficoltà visuo-spaziali e visuo-costruttive. I pazienti del gruppo FTD infine hanno un profilo di eye tracking più povero, fisso e prolungato, ma a differenza dei pazienti con DLB, meno prevedibile, in linea con il gruppo AD e dei controlli: questi dati potrebbero rappresentare il maggior coinvolgimento delle funzioni frontali di questa patologia, in assenza di significativi deficit delle funzioni cognitive posteriori nelle sue fasi iniziali.

## *Capitolo 6*

### **CONCLUSIONI**

Nello studio analizzato abbiamo osservato come le tre principali forme di demenza (AD, DLB e FTD) presentino un profilo all'eye tracker nella visione libera differente rispetto ai controlli sani e caratteristico per le diverse diagnosi primarie. I dati dello studio suggeriscono, quindi, l'utilità dell'eye tracker sia come strumento nella diagnosi di una condizione neurodegenerativa nei disturbi cognitivi lievi o in fase iniziale, che come possibile sostegno nella diagnosi differenziale di queste tre principali forme di demenza primaria. La rapidità, la facile esecuzione e l'economicità sono degli ulteriori punti di forza che favoriscono la possibile inclusione dell'eye tracker negli strumenti a nostra disposizione per la diagnosi delle demenze.

La bassa numerosità di popolazione e la differenza campionaria nei diversi gruppi al momento non permettono di giungere a conclusioni solide, soprattutto nella caratterizzazione del profilo di eye tracking nelle differenti forme di demenza analizzate. Pertanto, sarà necessario proseguire con il reclutamento dei pazienti, al fine di validare l'uso dell'eye tracker nella diagnosi del decadimento cognitivo e nella diagnosi differenziale. Infine, è nostro obiettivo proseguire lo studio di questi pazienti nel tempo, associando i dati di analisi dell'esplorazione visiva a quelli della progressione del disturbo cognitivo, per comprendere l'eventuale utilità dell'eye tracker anche come strumento prognostico di neurodegenerazione.

**Box 3**  
**2011 National Institute on Aging and Alzheimer's Association core clinical criteria for probable Alzheimer's disease dementia**

A diagnosis of probable AD dementia can be made when the patient

1. Meets criteria for dementia (see [Box 2](#))
2. Has the following characteristics
  - a. Insidious onset
 

Symptoms have a gradual onset over months to years, not sudden over hours or days
  - b. Clear-cut history of worsening of cognition by report or observation
  - c. The initial and most prominent cognitive deficits are evident on history and examination in one of the following categories
    - i. Amnesic presentation: most common syndromic presentation of AD dementia; deficits should include impairment in learning and recall of recently learned information; should also be evidence of cognitive dysfunction in at least 1 other cognitive domain (see article discussion)
    - ii. Nonamnesic presentations
      1. Language presentation: the most prominent deficits are in word-finding; deficits in other cognitive domains should be present
      2. Visuospatial presentation: the most prominent deficits are in spatial cognition, including object agnosia, impaired face recognition, simultanagnosia, and alexia; deficits in other cognitive domains should be present
      3. Executive dysfunction: the most prominent deficits are impaired reasoning, judgment, and problem-solving; deficits in other cognitive domains should be present
3. The diagnosis of probable AD dementia should not be applied when there is evidence of
  - a. Substantial concomitant cerebrovascular disease, defined by a history of a stroke temporally related to the onset or worsening of cognitive impairment; or the presence of multiple or extensive infarcts or severe white matter hyperintensity burden
  - b. Core features of dementia with Lewy bodies other than dementia itself
  - c. Prominent features of behavioral variant frontotemporal dementia
  - d. Prominent features of semantic variant primary progressive aphasia or nonfluent or agrammatic variant primary progressive aphasia
  - e. Evidence for another concurrent, active neurologic disease, or a nonneurological medical comorbidity or use of medication that could have a substantial effect on cognition

*From* McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):265–6; with permission.

*Tabella 1. Criteri diagnostici per l'AD [23].*

**Table 1** Revised<sup>1,2</sup> criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)

**Essential** for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuospatial ability may be especially prominent and occur early.

**Core clinical features (The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.)**

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.  
 Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.  
 REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline.  
 One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

**Supportive clinical features**

Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

**Indicative biomarkers**

Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.  
 Abnormal (low uptake) <sup>123</sup>Iodine-MIBG myocardial scintigraphy.  
 Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

**Supportive biomarkers**

Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.  
 Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging.  
 Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.

**Probable DLB** can be diagnosed if:

- a. Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or
- b. Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.

**Probable DLB** should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.

**Possible DLB** can be diagnosed if:

- a. Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or
- b. One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.

**DLB** is less likely:

- a. In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or
- b. If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.

DLB should be diagnosed when dementia occurs before or concurrently with parkinsonism. The term Parkinson disease dementia (PDD) should be used to describe dementia that occurs in the context of well-established Parkinson disease. In a practice setting the term that is most appropriate to the clinical situation should be used and generic terms such as Lewy body disease are often helpful. In research studies in which distinction needs to be made between DLB and PDD, the existing 1-year rule between the onset of dementia and parkinsonism continues to be recommended.

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche, biomarcatori e criteri diagnostici per la diagnosi di

*DLB* [33].



### Criteria for Behavioral Variant FTD

In 2011, an international consortium developed revised guidelines for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia based on recent literature and collective experience. The following chart delineates the new criteria for bvFTD.

#### International consensus criteria for behavioural variant FTD

- I. Neurodegenerative disease**  
The following symptom must be present to meet criteria for bvFTD  
A. Shows progressive deterioration of behaviour and/or cognition by observation or history (as provided by a knowledgeable informant).
- II. Possible bvFTD**  
Three of the following behavioural/cognitive symptoms (A–F) must be present to meet criteria. Ascertainment requires that symptoms be persistent or recurrent, rather than single or rare events.
- A. Early\* behavioural disinhibition [one of the following symptoms (A.1–A.3) must be present]:  
A.1. Socially inappropriate behaviour  
A.2. Loss of manners or decorum  
A.3. Impulsive, rash or careless actions
- B. Early apathy or inertia [one of the following symptoms (B.1–B.2) must be present]:  
B.1. Apathy  
B.2. Inertia
- C. Early loss of sympathy or empathy [one of the following symptoms (C.1–C.2) must be present]:  
C.1. Diminished response to other people's needs and feelings  
C.2. Diminished social interest, interrelatedness or personal warmth
- D. Early perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behaviour [one of the following symptoms (D.1–D.3) must be present]:  
D.1. Simple repetitive movements  
D.2. Complex, compulsive or ritualistic behaviours  
D.3. Stereotypy of speech
- E. Hyperorality and dietary changes [one of the following symptoms (E.1–E.3) must be present]:  
E.1. Altered food preferences  
E.2. Binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes  
E.3. Oral exploration or consumption of inedible objects
- F. Neuropsychological profile: executive/generation deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions [all of the following symptoms (F.1–F.3) must be present]:  
F.1. Deficits in executive tasks  
F.2. Relative sparing of episodic memory  
F.3. Relative sparing of visuospatial skills
- III. Probable bvFTD**  
All of the following symptoms (A–C) must be present to meet criteria.  
A. Meets criteria for possible bvFTD  
B. Exhibits significant functional decline (by caregiver report or as evidenced by Clinical Dementia Rating Scale or Functional Activities Questionnaire scores)  
C. Imaging results consistent with bvFTD [one of the following (C.1–C.2) must be present]:  
C.1. Frontal and/or anterior temporal atrophy on MRI or CT  
C.2. Frontal and/or anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on PET or SPECT
- IV. Behavioural variant FTD with definite FTLD Pathology**  
Criterion A and either criterion B or C must be present to meet criteria.  
A. Meets criteria for possible or probable bvFTD  
B. Histopathological evidence of FTLD on biopsy or at post-mortem  
C. Presence of a known pathogenic mutation
- V. Exclusionary criteria for bvFTD**  
Criteria A and B must be answered negatively for any bvFTD diagnosis. Criterion C can be positive for possible bvFTD but must be negative for probable bvFTD.  
A. Pattern of deficits is better accounted for by other non-degenerative nervous system or medical disorders  
B. Behavioural disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis  
C. Biomarkers strongly indicative of Alzheimer's disease or other neurodegenerative process

\*As a general guideline 'early' refers to symptom presentation within the first 3 years. Table reprinted from *Brain*; permission granted to AFTD from Copyright Clearance Center. Rascovsky K et al. *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*. *Brain*. 2011 Sep; 134(pt9): 2456-77. Epub 2011 Aug 2.

**Tabella 3. Criteri diagnostici per la diagnosi di bvFTD <sup>[46]</sup>.**

<b>Table 2</b>	<b>Diagnostic features for the nonfluent/agrammatic variant PPA</b>
<b>I. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA</b>	
At least one of the following core features must be present:	
1. Agrammatism in language production	
2. Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions (apraxia of speech)	
At least 2 of 3 of the following other features must be present:	
1. Impaired comprehension of syntactically complex sentences	
2. Spared single-word comprehension	
3. Spared object knowledge	
<b>II. Imaging-supported nonfluent/agrammatic variant diagnosis</b>	
Both of the following criteria must be present:	
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA	
2. Imaging must show one or more of the following results:	
a. Predominant left posterior fronto-insular atrophy on MRI or	
b. Predominant left posterior fronto-insular hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET	
<b>III. Nonfluent/agrammatic variant PPA with definite pathology</b>	
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:	
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA	
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLT-tau, FTLT-TDP, AD, other)	
3. Presence of a known pathogenic mutation	

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLT = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

**Tabella 4.** Criteri clinici per la diagnosi di nfvPPA <sup>[47]</sup>.

Table 3 Diagnostic criteria for the semantic variant PPA	
I. Clinical diagnosis of semantic variant PPA	
Both of the following core features must be present:	
1. Impaired confrontation naming	
2. Impaired single-word comprehension	
At least 3 of the following other diagnostic features must be present:	
1. Impaired object knowledge, particularly for low-frequency or low-familiarity items	
2. Surface dyslexia or dysgraphia	
3. Spared repetition	
4. Spared speech production (grammar and motor speech)	
II. Imaging-supported semantic variant PPA diagnosis	
Both of the following criteria must be present:	
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA	
2. Imaging must show one or more of the following results:	
a. Predominant anterior temporal lobe atrophy	
b. Predominant anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET	
III. Semantic variant PPA with definite pathology	
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:	
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA	
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLT-tau, FTLT-TDP, AD, other)	
3. Presence of a known pathogenic mutation	

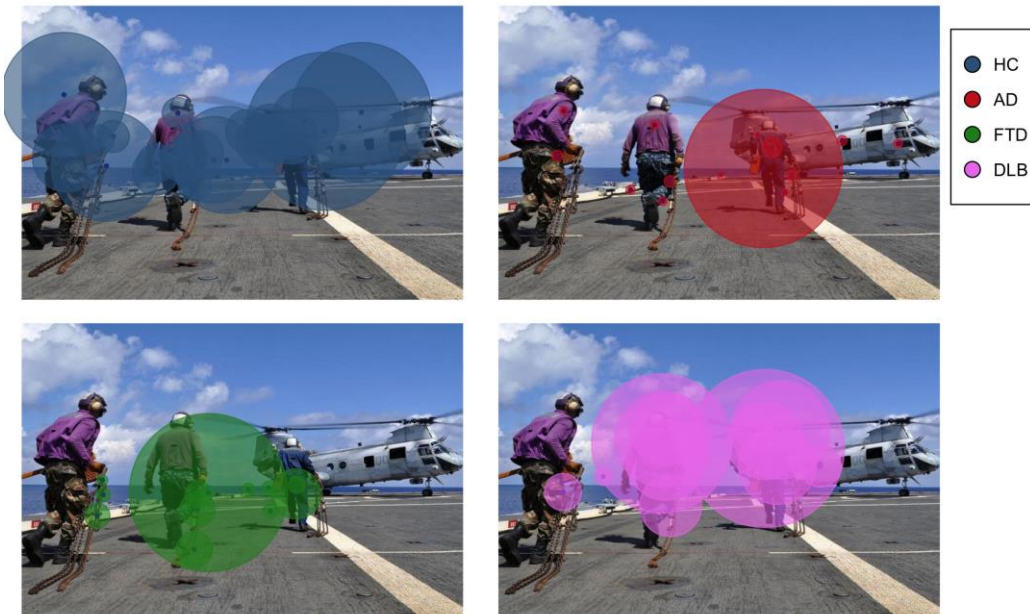
Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLT = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

**Tabella 5.** Criteri diagnostici per la diagnosi di svPPA <sup>[47]</sup>.

NUMERO DI FISSAZIONI			FIXATION RATE		
Confronto tra gruppi	T	p value	Confronto tra gruppi	T	p value
HC vs AD	3.6	<0.001	HC vs AD	3.6	<0.001
HC vs DLB	4.67	<0.001	HC vs DLB	4.67	<0.001
HC vs FTD	4.32	<0.001	HC vs FTD	4.32	<0.001
NUMERO DI AMMICCAMENTI			BLINK RATE		

Confronto tra gruppi	T	p value	Confronto tra gruppi	T	p value
Hc vs AD	-3.18	0.002	HC vs AD	-3.3	0.001
<b>SGE MEDIA</b>					
Confronto tra gruppi	T	p value			
HC vs AD	3.84	<0.001			
HC vs DLB	4.58	<0.001			
HC vs FTD	3.53	0.001			

*Tabella 8. Tabelle riguardando la significatività statistica dei parametri di fissazione, ammiccamento e SGE media.*



*Figura 13. Pattern di fissazione dei quattro gruppi considerati di fronte allo sguardo libero di una immagine ad alta entropia. Il centro del cerchio rappresenta il punto di fissazione, mentre il raggio del cerchio rappresenta il tempo di fissazione di quel punto.*



## BIBLIOGRAFIA

1. Elahi, Fanny M., and Bruce L. Miller. "A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia." *Nature Reviews Neurology* 13.8 (2017): 457-476.
2. Maj, Mario, et al. *DSM-5: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. 5. ed. R. Cortina, 2014.
3. World Health Organisation. *Risk reduction of cognitive decline and dementia*. WHO guidelines, 2019.
4. Grande, Giulia, Chengxuan Qiu, and Laura Fratiglioni. "Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale." *Ageing research reviews* 64 (2020): 101045.
5. Wimo, Anders, et al. "The worldwide costs of dementia in 2019." *Alzheimer's & Dementia* 19.7 (2023): 2865-2873.
6. Schippinger, Walter M., and Gerald Pichler. "Prävention demenzieller Erkrankungen." *Der Nervenarzt* (2024): 1-8.
7. Livingston, Gill, et al. "Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission." *The Lancet* 396.10248 (2020): 413-446.
8. Oh, Esther S.; Rabins, Peter V. (2019). *Dementia*. *Annals of Internal Medicine*, 171(5), ITC33-. doi:10.7326/AITC201909030.
9. Lane, Christopher A.; Hardy, John; Schott, Jonathan M. (2017). *Alzheimer's disease*. *European Journal of Neurology*, (), -. doi:10.1111/ene.13439.
10. *La neurologia della Sapienza / Berardelli, Alfredo; Cruccu, Giorgio*. - (2019).
11. Silva, Marcos Vinícius Ferreira, et al. "Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures." *Journal of biomedical science* 26 (2019): 1-11.
12. Zhang, X-X., et al. "The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention." *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 8 (2021): 313-321.
13. Lopez, Jose A. Soria, Hector M. González, and Gabriel C. Léger. "Alzheimer's disease." *Handbook of clinical neurology* 167 (2019): 231-255.
14. Scheltens, Philip, et al. "Alzheimer's disease." *The Lancet* 397.10284 (2021): 1577-1590.

15. Hampel, Harald, et al. "Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: emerging evidence from translational and clinical research." *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 6 (2019): 2-15.
16. Chen, Zhi-Ru, et al. "Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease." *Molecules* 27.6 (2022): 1816.
17. Chang, Chun-Hung, Chieh-Hsin Lin, and Hsien-Yuan Lane. "d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease." *International journal of molecular sciences* 21.8 (2020): 2676.
18. Hasan, SM Nageeb, et al. "Putative pathological mechanisms of late-life depression and Alzheimer's disease." *Brain Research* 1813 (2023): 148423.
19. James, Tony, et al. "Locus coeruleus in memory formation and Alzheimer's disease." *European Journal of Neuroscience* 54.8 (2021): 6948-6959.
20. Holden, Samantha K., Brianne M. Bettcher, and Victoria S. Pelak. "Update on posterior cortical atrophy." *Current opinion in neurology* 33.1 (2020): 68-73.
21. Volkmer, Anna, et al. "Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia." *Practical neurology* 20.2 (2020): 154-161.
22. Graff-Radford, Jonathan, et al. "New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers." *The Lancet Neurology* 20.3 (2021): 222-234.
23. Atri, Alireza. "The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management." *Medical Clinics* 103.2 (2019): 263-293.
24. McKhann, Guy M., et al. "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's & dementia* 7.3 (2011): 263-269.
25. Cummings, Jeffrey L., Gary Tong, and Clive Ballard. "Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options." *Journal of Alzheimer's disease* 67.3 (2019): 779-794.
26. Long, Justin M., and David M. Holtzman. "Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies." *Cell* 179.2 (2019): 312-339.
27. Erkkinen, Michael G., Mee-Ohk Kim, and Michael D. Geschwind. "Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 10.4 (2018): a033118.
28. Prasad, Sakshi, et al. "Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review." *Disease-a-Month* 69.5 (2023): 101441.

29. Sanford, Angela M. "Lewy body dementia." *Clinics in geriatric medicine* 34.4 (2018): 603-615.
30. An, Dinghao, and Yun Xu. "Environmental risk factors provoke new thinking for prevention and treatment of dementia with Lewy bodies." *Heliyon* (2024).
31. Duda, John E. "Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies." *Dementia and geriatric cognitive disorders* 17.Suppl. 1 (2004): 3-14.
32. Hershey, Linda A., and Rhonda Coleman-Jackson. "Pharmacological management of dementia with Lewy bodies." *Drugs & Aging* 36 (2019): 309-319.
33. McKeith, Ian G., et al. "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium." *Neurology* 89.1 (2017): 88-100.
34. Taylor, John-Paul, et al. "New evidence on the management of Lewy body dementia." *The Lancet Neurology* 19.2 (2020): 157-169.
35. Olney, Nicholas T., Salvatore Spina, and Bruce L. Miller. "Frontotemporal dementia." *Neurologic clinics* 35.2 (2017): 339-374.
36. Galimberti, Daniela, et al. "Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis." *Biological Psychiatry* 78.10 (2015): 684-692.
37. Olney, Nicholas T., Salvatore Spina, and Bruce L. Miller. "Frontotemporal dementia." *Neurologic clinics* 35.2 (2017): 339-374.
38. Soppela, Helmi, et al. "Modifiable potential risk factors in familial and sporadic frontotemporal dementia." *Annals of Clinical and Translational Neurology* 9.8 (2022): 1195-1205.
39. Rasmussen, Hege, Eystein Stordal, and Tor Rosness. "Risk factors for frontotemporal dementia." *Tidsskrift for Den norske legeförening* (2018).
40. Elahi, Fanny M., and Bruce L. Miller. "A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia." *Nature Reviews Neurology* 13.8 (2017): 457-476.
41. Murley, Alexander G., and James B. Rowe. "Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration." *Brain* 141.5 (2018): 1263-1285.
42. Sivasathiaseelan, Harri, et al. "Frontotemporal dementia: a clinical review." *Seminars in neurology*. Vol. 39. No. 02. Thieme Medical Publishers, 2019.



43. Zapata-Restrepo, L. M., and B. L. Miller. "Advances in Treatment of Frontotemporal Dementia." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 34.4 (2022): 316-327.
44. Boeve, Bradley F. "Behavioral variant frontotemporal dementia." *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 28.3 (2022): 702-725.
45. Younes, Kyan, and Bruce L. Miller. "Frontotemporal dementia: neuropathology, genetics, neuroimaging, and treatments." *Psychiatric Clinics* 43.2 (2020): 331-344.
46. Rascovsky, Katya, et al. "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia." *Brain* 134.9 (2011): 2456-2477.
47. Gorno-Tempini, Maria Luisa, et al. "Classification of primary progressive aphasia and its variants." *Neurology* 76.11 (2011): 1006-1014.
48. Neylan, Kyra D., and Bruce L. Miller. "New Approaches to the Treatment of Frontotemporal Dementia." *Neurotherapeutics* 20.4 (2023): 1055-1065.
49. Klinke, Rainer, et al. *Fisiologia*. 3. ed, EdiSES, 2012.
50. Molitor, Robert J., Philip C. Ko, and Brandon A. Ally. "Eye movements in Alzheimer's disease." *Journal of Alzheimer's disease* 44.1 (2015): 1-12.
51. Gaymard, B. "Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application." *Revue neurologique* 168.10 (2012): 734-740.
52. Lencer, Rebekka, and Peter Trillenber. "Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans." *Brain and cognition* 68.3 (2008): 219-228.
53. Busetini, C., R. C. Davison, and P. D. R. Gamlin. "Vergence eye movements." (2009): 75-84.
54. Zhang, Chong, Jochen Triesch, and Bertram E. Shi. "An active-efficient-coding model of optokinetic nystagmus." *Journal of vision* 16.14 (2016): 10-10.
55. Angelaki, D.E. (2009). *Encyclopedia of Neuroscience || Vestibulo-Ocular Reflex*, 139–146. doi:10.1016/b978-008045046-9.01107-4.
56. Beltrán, Jessica, et al. "Computational techniques for eye movements analysis towards supporting early diagnosis of Alzheimer's disease: a review." *Computational and mathematical methods in medicine* 2018.1 (2018): 2676409.

57. Boxer, Adam L., et al. "Medial versus lateral frontal lobe contributions to voluntary saccade control as revealed by the study of patients with frontal lobe degeneration." *Journal of Neuroscience* 26.23 (2006): 6354-6363.
58. Noiret, Nicolas, et al. "Saccadic eye movements and attentional control in Alzheimer's disease." *Archives of Clinical Neuropsychology* 33.1 (2018): 1-13.
59. Kapoula, Zoi, et al. "Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment." *Age* 36 (2014): 535-543.
60. Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL. The impact of microsaccades on vision: Towards a unified theory of saccadic function. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14:83–96.
61. Bylisma, Frederick W., et al. "Changes in visual fixation and saccadic eye movements in Alzheimer's disease." *International Journal of Psychophysiology* 19.1 (1995): 33-40.
62. Molitor, Robert J., Philip C. Ko, and Brandon A. Ally. "Eye movements in Alzheimer's disease." *Journal of Alzheimer's disease* 44.1 (2015): 1-12.
63. Krauzlis RJ. Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J Neurophysiol.* 2004; 91:591– 603.
64. Garbutt, Siobhan, et al. "Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease." *Brain* 131.5 (2008): 1268-1281.
65. Fletcher, W. A., & Sharpe, J. A. (1986). Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 20, 464–471. doi:10.1002/ana. 410200405.
66. Hutton JT, Nagel JA, Loewenson RB. Eye tracking dysfunction in Alzheimer-type dementia. *Neurology.* 1984; 34:99–10.
67. Ladas, Aristeia, et al. "Eye blink rate as a biological marker of mild cognitive impairment." *International Journal of Psychophysiology* 93.1 (2014): 12-16.
68. Landy, Kelly M., et al. "Visual search in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's disease." *Cortex* 73 (2015): 228-239.
69. Vallejo, Vanessa, et al. "Effects of Alzheimer's disease on visual target detection: a "Peripheral Bias"." *Frontiers in aging neuroscience* 8 (2016): 200.
70. Anderson, Tim J., and Michael R. MacAskill. "Eye movements in patients with neurodegenerative disorders." *Nature Reviews Neurology* 9.2 (2013): 74-85.

71. Antoniadou, C. A., and C. Kennard. "Ocular motor abnormalities in neurodegenerative disorders." *Eye* 29.2 (2015): 200-207.
72. Boxer, Adam L., et al. "Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease." *Archives of neurology* 69.4 (2012): 509-517.
73. Burrell, J. R., et al. "Saccadic abnormalities in frontotemporal dementia." *Neurology* 78.23 (2012): 1816-1823.
74. Smith, Tasha, Nadia Gildeh, and Clive Holmes. "The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting." *The Canadian Journal of Psychiatry* 52.5 (2007): 329-332.
75. Soldan, Anja, et al. "ATN profiles among cognitively normal individuals and longitudinal cognitive outcomes." *Neurology* 92.14 (2019): e1567-e1579.
76. Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 68, 327–340.
77. Shiferaw, Brook, Luke Downey, and David Crewther. "A review of gaze entropy as a measure of visual scanning efficiency." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 96 (2019): 353-366.
78. Koçoğlu, K., et al. "Visual search in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: An eye-tracking study." *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association* (2023).
79. Daffner, Kirk R., et al. "Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements." *Neurology* 42.2 (1992): 320-320.
80. D'Antonio, Fabrizia, et al. "Blink Rate Study in Patients with Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline." *Current Alzheimer Research* 18.14 (2021): 1104-1110.
81. Calderon, J., et al. "Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 70.2 (2001): 157-164.
82. Stopford, Cheryl L., et al. "Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia." *Cortex* 48.4 (2012): 429-446.
83. Russell, Lucy L., et al. "Eye movements in frontotemporal dementia: Abnormalities of fixation, saccades and anti-saccades." *Alzheimer's &*

*Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 7.1 (2021): e12218.

84. Katsuki, Fumi, and Christos Constantinidis. "Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping neural systems." *The Neuroscientist* 20.5 (2014): 509-521.
85. Roalf, David R., et al. "Bridging cognitive screening tests in neurologic disorders: A crosswalk between the short Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination." *Alzheimer's & Dementia* 13.8 (2017): 947-952.