

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Geriatria Ospedale Ca' Foncello, Treviso

Direttore: Dott. A. Rossi

TESI DI LAUREA

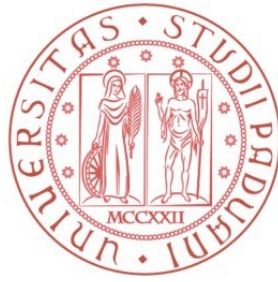
**Relazione degli indici pupillometrici con le funzioni
cognitive in una popolazione di anziani ospedalizzati**

Relatore: Prof. Marcello Rattazzi

Correlatore: Dott. Andrea Rossi

Laureanda: Alice Baruffol

Anno Accademico 2022-2023



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Geriatria Ospedale Ca' Foncello, Treviso

Direttore: Dott. A. Rossi

TESI DI LAUREA

**Relazione degli indici pupillometrici con le funzioni
cognitive in una popolazione di anziani ospedalizzati**

Relatore: Prof. Marcello Rattazzi

Correlatore: Dott. Andrea Rossi

Laureanda: Alice Baruffol

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1. Le demenze: una visione d'insieme	5
1.1 Epidemiologia delle demenze.....	5
1.2 Definizione di disturbo neurocognitivo maggiore e minore secondo il DSM-V.....	6
1.3 Quadro clinico delle demenze.....	9
1.4 Eziologia delle demenze.....	11
1.4.1 Malattia di Alzheimer.....	13
1.4.2 Demenza vascolare.....	14
1.4.3 Demenza fronto-temporale.....	15
1.4.4 Demenza a corpi di Lewy.....	16
1.5 Diagnosi e valutazione della demenza nel paziente anziano.....	18
1.6 Impatto globale delle demenze.....	24
1.6.1 I costi della demenza.....	25
2. Il riflesso pupillare e la pupillometria	27
2.1 Anatomia e fisiologia del riflesso pupillare.....	27
2.2 Valutazione del riflesso pupillare.....	31
2.3 Il pupillometro: funzionamento e valori di riferimento.....	32
2.4 Fattori confondenti l'indagine pupillometrica.....	34
2.4.1 Luce ambientale.....	34
2.4.2 Farmaci.....	35
2.4.3 Diametro pupillare a riposo ed età.....	35
2.4.4 Altri fattori confondenti.....	36
2.5 Applicazione della pupillometria.....	36
2.6 Pupillometria e funzioni cognitive.....	39
2.6.1 Pupillometria e neuroimaging.....	39
2.6.2 pupillometria e test cognitivi.....	40
2.7 Pupillometria e demenze.....	43
SCOPO DELLO STUDIO	45
MATERIALI E METODI	46
1. Partecipanti	46
2. Materiali	46
2.1 Minimental State Examination.....	46
2.2 Multidimensional prognostic index.....	50
2.3 Pupillometria.....	56
3. Metodi	57
4. Analisi statistiche	57

RISULTATI.....	59
DISCUSSIONE.....	69
- Pupillometria e variabili demografiche.....	69
- Pupillometria e declino cognitivo.....	70
- Pupillometria e outcomes secondari.....	73
- Limitazioni dello studio.....	74
CONCLUSIONE.....	75
ABBREVIAZIONI.....	76
BIBLIOGRAFIA.....	78

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Nel paziente anziano la valutazione multidimensionale è di fondamentale importanza per una corretta analisi del suo stato di salute e di benessere psico-sociale; essa però risulta essere un processo articolato che prevede l'utilizzo di varie scale di valutazione che si possono rivelare lunghe e complesse da utilizzare. La valutazione cognitiva rappresenta uno dei punti cardine di questa analisi, sia per l'impatto che il declino cognitivo ha sulla qualità di vita del paziente sia, da un punto di vista più ampio, perché le demenze si configurano come uno dei problemi sociali emergenti del mondo contemporaneo. Risulta quindi chiara l'importanza della ricerca di metodiche rapide e di facile utilizzo, da utilizzare preliminarmente alla valutazione multidimensionale dell'anziano; in questo contesto la pupillometria può rappresentare una valida alternativa in relazione dell'associazione alle funzioni cognitive superiori riportata in precedenza in letteratura

Scopo dello studio: Valutare la correlazione degli indici pupillometrici con la valutazione multidimensionale e le funzioni cognitive in una popolazione di anziani ospedalizzati.

Materiali e metodi: Lo studio è stato condotto su un campione di 118 soggetti (60 femmine e 58 maschi). Sono state misurate variabili pupillometriche, ed in particolare diametro massimo, diametro minimo, percentuale di variazione, velocità di contrazione e latenza allo stimolo. Il pupillometro è in grado di calcolare in modo automatico un indice riassuntivo, l'Npi. Tutti i soggetti sono stati valutati con test di valutazione multidimensionale geriatrica, il Multidimensional Prognostic Index (MPI) e il Mini Mental State Examination (MMSE).

Risultati: La popolazione in studio presentava età media di 86.35 ± 4.74 anni, MPI medio di 0.46 ± 0.15 e MMSE medio non corretto di 23.01 ± 4.88 .

L'indice NPI, valutato sia all'occhio destro (OD) che sinistro (OS), non ha evidenziato correlazione con MPI o MMSE.

La latenza allo stimolo dell'OS e OD è risultata direttamente correlata a MPI e inversamente correlata a MMSE, sia non corretto, che corretto per età e scolarità. Rispetto ai singoli domini di MMSE, correlazione inversa è stata osservata con i domini di attenzione e calcolo e linguaggio e prassia per l'OS e con linguaggio e prassia per l'OD.

Eseguendo delle correlazioni parziali, anche dopo aggiustamento per età e sesso, le correlazioni della latenza del riflesso dell'OS e dell'OD con MPI e MMSE si sono mantenute significative.

Da una regressione logistica stepwise nella quale sono state considerate come variabile dipendente il punteggio di MMSE grezzo e come variabili indipendenti età, sesso, latenza allo stimolo dell'OS e scolarità è stato evidenziato che la latenza allo stimolo dell'OS è in grado di spiegare il 12,3% della varianza.

In una seconda regressione logistica stepwise, considerando come variabile dipendente l'MPi con le medesime variabili indipendenti, la latenza allo stimolo dell'OS ed il sesso sono stati in grado di spiegare rispettivamente il 6,1% ed il 4% della varianza.

Conclusioni: la misurazione della latenza del riflesso pupillare allo stimolo luminoso, valutata al letto del paziente, è correlata ad indici complessi di valutazione multidimensionale quali MPI e MMSE. La varianza della funzione cognitiva spiegata dalla latenza allo stimolo dell'OS è però ridotta, quindi, i dati della presente tesi suggeriscono che tale indice pupillometrico non possa sostituire il MMSE nella valutazione cognitiva del soggetto anziano ricoverato, ma possa eventualmente essere limitato allo screening preliminare delle funzioni cognitive.

ABSTRACT

Background: multidimensional assessment is essential for a proper analysis of health status and psychosocial well-being in elderly patients; however, it turns out to be an articulated process that involves the use of various assessment scales that can be lengthy and complex to use. Cognitive assessment is one of the cornerstones of this analysis, both because of the impact that cognitive impairment has on the patient's and caregiver quality of life and, from a broader point of view, because dementia emerges as one of the social challenges of the contemporary world. Thus, the importance of exploring quick and easy-to-use methodologies that can be used during preliminary assessment of the multidimensional evaluation of the elderly becomes evident. In this context, pupillometry can represent a valid resource, considering its association with higher cognitive functions previously reported in the literature.

Purpose of the study: To assess the correlation of pupillometric indices with multidimensional evaluation and cognitive functions in a population of hospitalized elderly individuals.

Material and Methods: The study was conducted on a sample of 118 subjects (60 females and 58 males). Pupillometric variables were measured, including maximum diameter, minimum diameter, percentage of change, rate of contraction, stimulus latency. The pupillometer can automatically calculate a summary index, the NPI. All subjects were evaluated with geriatric multidimensional assessment tests, the Multidimensional Prognostic Index (MPI) and the Mini Mental State Examination (MMSE).

Results The study population had mean age of $86,35 \pm 4,74$ years, mean MPI of $0,46 \pm 0,15$ and uncorrected mean MMSE of $23,01 \pm 4,88$.

The NPI index, evaluated for both the right (OD) and left (OS) eye, showed no correlation with MPI or MMSE.

The stimulus latency of OS and OD has been found to be directly correlated with MPI and inversely correlated with MMSE, both unadjusted and adjusted for age and education.

In relation to the individual domains of the MMSE, an inverse correlation has been observed with the domains of attention and computation and language and praxis for OS and with language and praxis for OD.

When performing partial correlations, even after adjustment for age and sex, the correlations of OS and OD reflex latency with MPI and MMSE remained significant.

In a stepwise logistic regression analysis, considering the raw MMSE score as the dependent variable and age, gender, OS stimulus latency and education as independent variables, it has been observed that OS stimulus latency can explain 12,3% of the variance.

In a second stepwise logistic regression analysis, considering MPI as the dependent variable and the same independent variables as before, OS stimulus latency and gender explained 6,1% and 4% of the variance respectively.

Conclusions: the quick measurement of pupillary reflex latency to a light stimulus, evaluated at the patient's bedside, correlates with complex indices of multidimensional assessment, such as MPI and MMSE. However, the variance of the cognitive function explained by OS stimulus latency is limited. Therefore, the data from this thesis suggest that this pupillometric index cannot replace the MMSE in the cognitive evaluation of elderly hospitalized individuals, but its use could be eventually limited to the preliminary screening of cognitive functions in elderly patients..

INTRODUZIONE

1. Le demenze: una visione d'insieme

Le demenze rappresentano una delle principali sfide di salute pubblica del nostro tempo: infatti, il crescente invecchiamento della popolazione e l'allungamento dell'aspettativa di vita stanno portando ad un aumento del numero di persone affette da demenza, con rilevanti conseguenze a livello umano, sociale ed economico.

La parola demenza, dal latino *dementia*, significa letteralmente “senza mente”, cioè perdita di tutte le funzioni mentali; essa, infatti, può essere definita come una sindrome clinica caratterizzata da un deterioramento acquisito, globale e generalmente irreversibile, delle facoltà mentali, in particolar modo di quella cognitiva, in una persona precedentemente senza difficoltà, che compromette l'adempimento delle normali attività quotidiane. A ciò si affiancano una serie di disturbi non cognitivi che riguardano la sfera della personalità, dell'affettività, del comportamento, del sonno, della percezione e delle funzioni vegetative(1).

1.1. Epidemiologia delle demenze

La demenza ad oggi colpisce più di 55 milioni di persone nel mondo, di cui, secondo le stime dell'OMS, il 65% morirà per una causa demenza-correlata; essa, infatti, rappresenta la settima causa di morte e la maggiore causa di disabilità nella popolazione anziana a livello globale(2). La prevalenza della demenza nei paesi industrializzati è di circa l'8% negli ultrasessantacinquenni e sale a oltre il 20% dopo gli ottant'anni, di cui fino al 60% di essi, soffrono della malattia di Alzheimer, la forma più comune a livello globale(3). La prevalenza della demenza, e delle sue varie eziologie, nella popolazione mondiale, è però estremamente variabile e dipendente dai tassi di natalità, dall'aspettativa di vita e dalle condizioni socioeconomiche del paese in esame; si passa, infatti, da una prevalenza del 4,7% nella popolazione europea di 60 anni, al 1,1% di quella indiana(4). Un discorso analogo può essere fatto sull'incidenza, la quale vede anch'essa una grande variabilità regionale, ma con un generale raddoppio, dai 60 anni in poi, ogni 10 anni(5).

Non emerge invece, una netta differenza tra i sessi per quanto riguarda l'incidenza, ma considerando i numeri assoluti sono le donne ad essere più affette dalla demenza, in quanto rappresentano la maggior parte della popolazione ultrasessantacinquenne. Come sottolineato, dall'OMS, inoltre, sono proprio quest'ultime ad essere più "colpite" dalla demenza, sia in modo diretto, che indiretto, in quanto la gestione e la cura delle persone affette da demenza ricade per il 70% sulle donne.

Per quanto riguarda il futuro, invece, secondo un'analisi pubblicata su "The Lancet" nel 2022(6), fino al 2050 la prevalenza delle demenze aumenterà in modo rilevante a causa del costante aumento della popolazione mondiale accompagnato dall'incremento dell'aspettativa di vita, particolarmente significativo soprattutto nei paesi in via di sviluppo, e dalla riduzione della natalità che si sta riscontrando nei paesi più industrializzati; in particolare infatti sembra che la variazione maggiore della prevalenza della demenza si avrà in Africa (+357%) e in Medio Oriente (+367%). I numeri assoluti previsti dal Global Action Plan 2017-2025 dell'OMS parlano di un mondo con più di 75 milioni di persone con demenza entro il 2030 e più di 130 milioni nel 2050 con una stima dei costi che si aggira intorno al miliardo annuo e destinata a raddoppiare entro il 2030(7).

1.2. Definizione di disturbo neurocognitivo maggiore e minore secondo il DSM-V(8)

Con la pubblicazione della 5^a edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, del 2013, si è sostituito il concetto di demenza con quello di "disturbo neurocognitivo maggiore", definito come:

- 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 o cognizione sociale) basato su

- Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive;
 - Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.
- B. I deficit interferiscono con l'indipendenza nelle attività di vita quotidiana (come minimo, necessitano di assistenza delle 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 (quali un disturbo depressivo maggiore o schizofrenia).

La demenza non è quindi considerabile come una malattia di per sé, ma come una sindrome clinica che comprende più aspetti, quali l'alterazione di una o più funzioni cognitive, del tono dell'umore, della capacità di giudizio, dell'ideazione e della capacità critica; i sintomi devono durare per un certo periodo di tempo e non essere correlati a situazioni contingenti di stress o malattie organiche. Infine, non deve essere presente un'alterazione della coscienza, definita come delirium¹, nonostante episodi di tale condizione possano verificarsi nell'ambito di una demenza. Inoltre la definizione data dal DSM-V evidenzia come sia fondamentale che la riduzione della performance cognitiva sia riscontrata sia soggettivamente dai familiari, che in modo oggettivo dal personale sanitario; questo è legato al fatto che possano sussistere situazioni molto diverse tra loro: ad esempio, in individui ad alto funzionamento, una performance definita normale, rappresenta in realtà un rilevante declino delle abilità, e, al contrario può

¹ Definito come sindrome clinica con esordio improvviso e decorso breve e fluttuante, caratterizzato un'alterazione dell'attenzione e della consapevolezza e da un'ulteriore modifica di almeno una funzione cognitiva. Esso è conseguenza fisiologica diretta di un'altra condizione medica sottostante o di intossicazione da sostanze o da astinenza da esse.

essere diagnosticata una demenza in modo errato in individui che ottengono una performance bassa ai test diagnostici oggettivi, pur non avendo però mai manifestato un cambiamento rispetto alle loro performance abituali. D'altro canto, la diagnosi non può nemmeno basarsi esclusivamente sulla percezione soggettiva del paziente e dei "congiunti", in quanto tratti della personalità individuale, come scarso insight, noncuranza, o eccessiva preoccupazione, possono portare a una sotto o sovrastima del problema.

Per quanto riguarda invece la documentazione del deficit cognitivo tramite test neuropsicologici è fondamentale evidenziare come i test neuropsicologici utilizzabili siano vari e vadano scelti e utilizzati in base al tipo di demenza sospettata; in ogni caso le soglie di sensibilità di uno specifico test variano in base al test stesso, alle condizioni in cui viene svolto, alle limitazioni sensoriali del paziente e alle malattie patologiche concomitanti.

Sempre nel DSM-V, è stato affiancato al concetto di disturbo neurocognitivo maggiore, anche quello di disturbo neurocognitivo minore inteso come "una condizione clinica caratterizzata da difficoltà in uno o più domini cognitivi, che sono maggiori rispetto a quelle che le persone di pari età e istruzione potrebbero manifestare, ma che non interferiscono con il funzionamento lavorativo o con le abituali attività quotidiane(6)". Nello specifico si fa diagnosi di disturbo cognitivo minore al presentarsi di questi requisiti:

- A. Evidenza di un modesto declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:
- Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico di un lieve declino delle funzioni cognitive; e
 - Una modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza da un'altra valutazione clinica quantitativa.

B. I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es. attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci, sono conservate, ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensatorie o adattamento).

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 (per esempio, disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

La distinzione tra disturbo neurocognitivo maggiore e minore è in realtà arbitraria e i disturbi si pongono su un continuum. Il disturbo neurocognitivo minore, *Mild Cognitive Impairment*, ha una prevalenza variabile tra il 2% e il 10% a 65 anni e tra il 5% e il 25% a 85; l'aspetto rilevante è che in circa il 50% dei casi esso evolve in una demenza vera e propria; ciò evidenzia l'importanza della sua diagnosi precoce in modo da attuare interventi mirati alla sua regressione o almeno ad un suo rallentamento(8).

1.3. Quadro clinico della demenza

La demenza presenta molteplici eziologie, motivo per cui non è possibile trattare in maniera complessiva le sue manifestazioni cliniche senza fare riferimento alle singole tipologie di disturbo. Sono tuttavia identificabili due caratteristiche comuni alla maggior parte delle demenze:

- La cronicità: si può infatti agire sui sintomi della demenza, ma non sulla rimozione della causa;
- La progressività: l'esordio della patologia è spesso insidioso e graduale, ma poi, nell'arco di un periodo molto variabile di tempo, si assiste ad un progressivo peggioramento del quadro cognitivo del paziente.

Rimanendo sempre sugli aspetti comuni tra le varie demenze, le manifestazioni cliniche, seppur molto variabili, possono essere distinte in sintomi cognitivi e non cognitivi o neuropsichiatrici.

Le manifestazioni cognitive sono direttamente causate dal processo patologico a livello cerebrale e possono includere deficit della memoria, difficoltà nel linguaggio e nella comunicazione, problemi di ragionamento e di pensiero astratto, difficoltà nell'esecuzione delle attività quotidiane e problemi di orientamento spaziale e temporale. Il deficit di memoria a breve termine è spesso uno dei primi segnali delle demenze, e uno dei più facilmente individuabili sia dal paziente che dai familiari; nelle prime fasi della malattia infatti, le persone affette, cominciano a dimenticare eventi recenti o appuntamenti e impegni, chiedendo ripetizioni frequenti delle stesse informazioni. Con la progressione della demenza, il deficit di memoria si estende anche a quella a lungo termine, influenzando la capacità di richiamare ricordi di eventi passati o informazioni personali. I problemi di comunicazione che spesso si riscontrano nel paziente anziano affetto da demenza, invece, riguardano sia difficoltà nella ricerca della parola corretta da utilizzare in un determinato contesto, che problemi di comprensione del linguaggio parlato o scritto; ciò comporta una scarsa possibilità di iniziare e mantenere conversazioni in modo coerente e di conseguenza implica una riduzione delle interazioni sociali e interpersonali. Per quanto riguarda il deficit di pensiero astratto e capacità critica, esse si manifestano con la riduzione della capacità di pensare logicamente, di prendere decisioni, di organizzare e modificare le proprie attività quotidiane e di problem solving, in quanto le persone affette da demenza possono presentare difficoltà a identificare un problema o a leggere una situazione ambigua, a trovare soluzioni efficaci e a valutare le conseguenze delle proprie azioni, diventando più suscettibili a truffe e manipolazioni.

Infine, un'altra manifestazione significativa delle demenze è l'aprassia, intesa come l'incapacità di compiere movimenti volontari complessi in assenza di deficit sensitivi, motori e di comprensione; essa si manifesta con problemi nella pianificazione, nell'esecuzione e nel coordinamento delle azioni e quindi con difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana come vestirsi, lavarsi o preparare i pasti.

Accanto ai sintomi cognitivi, nelle demenze, esiste poi un'altra categoria di manifestazioni cliniche, i cosiddetti BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)(9), un gruppo eterogeneo di sintomi comportamentali e psicologici che possono accompagnare le condizioni dementigene; essi possono variare a seconda del paziente, del tipo specifico di demenza e del livello di progressione della malattia, ma clinicamente, sono rilevanti tanto quanto i sintomi cognitivi, poiché presentano una forte correlazione con il grado di compromissione funzionale del soggetto. La prevalenza dei BPSD è molto elevata, anche se varia ampiamente nei diversi studi tra il 25 e il 90% e presentano un andamento fluttuante, non sempre correlato a quello dei sintomi cognitivi(10). Essi vengono considerati anche sintomi secondari, espressione cioè del tentativo di adattamento del soggetto ai deficit cognitivi e di funzionamento causati dalla demenza stessa; essi includono alterazioni dell'umore (depressione, ansia, labilità emotiva o euforia), sintomi psicotici (deliri e allucinazioni), sintomi neurovegetativi (alterazioni del ritmo sonno veglia, dell'appetito e del comportamento sessuale), disturbi della personalità (apatia, disinibizione e aggressività) e disturbi dell'attività psicomotoria (vagabondaggio, affaccendamento e acatisia). I primi a comparire, normalmente sono quelli della sfera affettiva, mentre nelle fasi tardive della demenza si potranno manifestare disturbi percettivi e del comportamento.

Riconoscere e gestire adeguatamente questa tipologia di sintomi rappresenta oggi una complessa sfida nella presa in carico dei pazienti affetti da demenza. Infatti quanto la presenza dei BPSD aumenta il livello di disabilità del soggetto e il suo rischio di istituzionalizzazione, peggiora le sue prestazioni cognitive, ed è un fattore aggiuntivo di stress fisico e psicologico per i caregivers, riducendo quindi la qualità di vita loro e dei pazienti(10).

1.4 Eziologia delle demenze

Il progressivo declino delle funzioni cognitive e del comportamento costituisce l'essenza delle sindromi dementigene. Questo assume tuttavia

diverse sfaccettature nelle varie forme di demenza, in funzione delle specifiche localizzazioni lesionali(11). In base alle diverse cause di demenza si possono avere forme primarie, o degenerative, e forme secondarie, conseguenza cioè di un'altra patologia cerebrale o sistemica. Spesso, soprattutto nei pazienti più anziani, diverse eziologie possono coesistere e si influenzano l'un l'altra.

Le **demenze primarie** sono definite come malattie neurologiche nelle quali il deterioramento cognitivo è la caratteristica predominante del quadro clinico, tuttavia la loro eziopatogenesi risulta, ad oggi, solo parzialmente compresa. Tra esse si nominano la malattia di Alzheimer, la demenza fronto-temporale, la demenza a corpi di Lewy, la malattia di Huntington, l'atrofia multisistemica, la degenerazione cortico-basale e la paralisi soprannucleare progressiva.

Le **demenze secondarie** invece rappresentano circa il 20-22% del totale, colpiscono soprattutto soggetti al di sotto dei 70 anni, e spesso, al di sopra di quest'età spesso coesistono con forme neurodegenerative. Tra esse si annoverano la demenza vascolare, l'idrocefalo normoteso, le demenze metaboliche (ipo/ipertiroidismo, ipo/ipertiroidismo, ipo/ipercorticosurrenalismo, ipo/iperglicemia), le demenze da tossici (farmaci, alcol e metalli), le demenze da stati carenziali (deficit di B12, di acido folico e di tiamina), le demenze infettive (da *treponema pallidum*, *micobacterium tuberculosis*, herpes virus, HIV, *borrelia*, prioni), le demenze traumatiche, da sclerosi multipla e da neoplasie cerebrali(11).

A livello epidemiologico la demenza più rappresentata è quella di Alzheimer, la quale costituisce il 60% dei casi diagnosticati; segue poi la demenza vascolare, con una prevalenza stimata, in Europa, attorno al 20%, mentre la demenza a corpi di Lewy e quella fronto-temporale costituiscono meno del 20%(12). Alla luce di questi dati in questo lavoro verranno trattate e approfondite solo le principali eziologie dementigene.

1.4.1 Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer rappresenta la forma più frequente di demenza e, per il suo carattere cronico-evolutivo di lunga durata e per il suo peso epidemiologico, è riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una priorità di salute pubblica globale. Essa è definita come una malattia neurodegenerativa, clinicamente inquadrabile nell'ambito dei disturbi neurocognitivi e microscopicamente caratterizzata dalla presenza di placche senili extracellulari di B-amiloide e da degenerazione neurofibrillare da accumulo intracellulare di proteina tau iperfosforilata. Queste alterazioni anatomo-patologiche riguardano principalmente l'ippocampo, la corteccia entorinale (parte mediale del lobo temporale) e l'amigdala, motivo per cui essa esordisce normalmente con un'amnesia episodica o semantica. Con la progressione della patologia poi vengono intaccati anche le altre tipologie di memoria, il linguaggio orale e scritto, le prassie, le gnosie, l'orientamento spaziale e temporale, l'attenzione e le funzioni esecutive. Accanto ai sintomi cognitivi, come nella maggior parte delle demenze si hanno i BPSD, di solito a partire dalle fasi intermedie di malattia, quali apatia, disforia e agitazione(11). Sebbene la stragrande maggioranza dei casi di malattia di Alzheimer si verifichi in modo apparentemente sporadico, esiste una forma familiare della patologia, dovuta alla mutazione di tre possibili geni: quello codificante per la proteina precursore dell'amiloide (APP) sul cromosoma 21; quello della presenilina 1 sul cromosoma 14; quello della presenilina 2 sul cromosoma 1. Le forme geneticamente determinate sono di solito caratterizzate da un esordio precoce di malattia, tra i 30 e i 50 anni(13).

Per quanto riguarda la diagnosi della malattia di Alzheimer, alcune tra le linee guida oggi maggiormente utilizzate sono quelle proposte dal National Institute on Aging and Alzheimer's Association nel 2011 e poi aggiornate nel 2018, che spostano il focus della malattia dall'aspetto sindromico a quello biologico, concentrandosi quindi anche sulla ricerca

di biomarcatori. I criteri NIA-AA si basano quindi sull'uso di diverse modalità di valutazione de paziente(14):

- Una valutazione clinica secondo i criteri di disturbo neurocognitivo minore (MCI) e maggiore applicati all'Alzheimer, enunciati dal DSM-V(8), in cui alla loro definizione generale si aggiunge la necessità che tra i domini cognitivi coinvolti vi siano la memoria e l'apprendimento; vi sia un costante e progressivo declino delle funzioni cognitive; non vi sia evidenza di eziologia demenziale mista. Questa valutazione è quindi volta a comprendere la gravità della compromissione cognitiva.
- Un'analisi dei biomarcatori, in particolare la beta amiloide, la proteina tau iperfosforilata e biomarcatori di neurodegenerazione. Questi possono essere ricercati nel liquido cerebrospinale o tramite metodiche di imaging apposite, come la PET con tracciante specifico per l'amiloide e per la proteina tau patologica, e la RMN, per la valutazione del danno neuronale globale(14).

La malattia di Alzheimer ha un decorso progressivo ed inesorabile, valutabile con un calo di 3-4 punti annui al Mini Mental State Examination test; la speranza di vita dopo la diagnosi è di circa 8-10 anni(15).

1.4.2 Demenza vascolare

Le malattie cerebrovascolari sono la seconda causa di declino cognitivo nell'anziano dopo la malattia di Alzheimer; la demenza vascolare però non può essere considerata una singola condizione clinica, bensì una serie di quadri fisiopatologici differenti con alla base una genesi vascolare. Esistono quattro tipi principali di demenza di origine vascolare(16): demenza vascolare ischemica sottocorticale, demenza corticale multi-infartuale, demenza vascolare post-ictus e demenza mista.

La demenza vascolare sottocorticale è sottesa da patologia dei piccoli vasi, la cui causa principale è l'aterosclerosi su base ipertensiva; questa microangiopatia causa un danno cerebrale caratterizzato da alterazioni

della sostanza bianca sottocorticale e/o infarti lacunari a livello di gangli della base, capsula interna e talamo. Dal punto di vista clinico essa si manifesta con un declino cognitivo lento e progressivo, di difficile distinzione da quello delle patologie neurodegenerative(11), nonostante spesso esso colpisca inizialmente le funzioni esecutive piuttosto che la memoria.

La demenza multi-infartuale riguarda invece, i vasi sanguigni di dimensioni intermedie, i quali vengono interessati da ictus maggiori ricorrenti che producono un declino cognitivo “a gradini” con nuovi sintomi sulla base del dominio cognitivo coinvolto dall’infarto. La clinica, quindi, è strettamente legata alla sede degli ictus e vede una comparsa improvvisa dei singoli sintomi. Questo tipo di demenza vascolare vede nelle condizioni cardio-emboliche e nell’aterosclerosi dei grandi vasi le sue principali cause.

Per quanto riguarda la demenza post ictus, essa, è una condizione clinica ascrivibile all’insorgenza di un singolo evento ischemico, in zona corticale o sottocorticale, responsabile, in tutto e per tutto, della sintomatologia demenziale del paziente, e quindi a differenza della demenza multi-infartuale non si è di fronte all’effetto additivo di più lesioni in aree corticali diverse(11,16).

Per la diagnosi di demenza vascolare possono essere utilizzati vari tipi di criteri diagnostici come quelli del National Institute of Neurological Disorder and Stroke, quelli della NINDS-AIREN, quelli dell’Alzheimer’s Disease Diagnostic and Treatment Center criteria o quelli elencati nel DSM-V o lo score di Hachinski(17). Questi criteri includono sia valutazioni neuropsicologiche per la diagnosi di declino che ECG, ecocardiografia, esami ematochimici e di neuroimaging (TC, RMN o PET).

1.4.3 Demenza fronto-temporale

La demenza fronto-temporale (FTD) costituisce un gruppo eterogeneo di malattie neurodegenerative caratterizzate anatomicamente da atrofia dei

lobi frontali e temporali dell'encefalo e clinicamente da disturbi del comportamento, della personalità e del linguaggio(11). Sebbene sia molto meno frequente della malattia di Alzheimer, essa rappresenta il 40% delle demenze ad esordio precoce, quindi con insorgenza prima dei 65 anni.

La demenza fronto-temporale dal punto di vista istopatologico è considerata una proteinopatia, in quanto il meccanismo alla base della patologia vede la deposizione di proteine mal aggregate all'interno delle cellule nervose. Le due principali proteine coinvolte e responsabili di circa il 50% dei casi ciascuna, sono TDP-43, implicata nella comunicazione sinaptica; la proteina Tau, coinvolta nel trasporto assonale e nel mantenimento dell'integrità neuronale.

Dal punto di vista clinico sono state riconosciute tre varianti principali: la forma comportamentale, la demenza semantica e l'afasia progressiva non fluente. La variante comportamentale, la più comune, è caratterizzata dalla progressiva perdita delle abilità interpersonali, delle funzioni esecutive e della consapevolezza emotiva. Viene definita "comportamentale" perché il sintomo più evidente è la comparsa di atteggiamenti disinibiti e impulsivi, o, al contrario, totalmente apatici. Durante l'evoluzione della patologia spesso le manifestazioni delle diverse varianti si sovrappongono l'un l'altra e con forme di parkinsonismi atipici.

Si ritiene che la demenza fronto-temporale sia una patologia spesso sottodiagnosticata, per la sua eterogeneità e quindi per la sua difficoltà diagnostica; ad oggi sono stati elaborati dei criteri clinici per ognuna delle tre varianti della patologia, ai quali possono essere aggiunte delle valutazioni tramite neuroimaging, analisi genetiche e anatomopatologiche, per aumentare la certezza della diagnosi(18)(19).

1.4.4 Demenza a corpi di Lewy

La demenza a corpi di Lewy è la forma neurodegenerativa più frequente dopo l'Alzheimer, con cui condivide l'epidemiologia, in quanto entrambe sono più frequenti sopra i 65 anni e la loro prevalenza aumenta con l'età. Fa parte, insieme alla demenza da Parkinson e all'atrofia multisistemica,

delle alfa-sinucleopatie, un gruppo di malattie caratterizzate dalla presenza di depositi di alfa-sinucleina (i corpi di Lewy), proteina coinvolta nel rimodellamento neuronale. In particolare, in questa demenza, queste strutture si accumulano all'interno del citoplasma dei neuroni, portando a morte cellulare. I primi neuroni coinvolti sembrano essere quelli costituenti il nervo vago e il nervo olfattorio ed infatti inizialmente la malattia può manifestarsi con anosmia e costipazione, di solito anni prima rispetto alla diagnosi definitiva. Altri sintomi precoci della demenza a corpi di Lewy sono disordini del sonno REM dovuti all'accumulo di alfa sinucleina nell'ipotalamo; con il progredire della patologia, poi emergono anche un deficit cognitivo e attentivo fluttuante, allucinazioni visive e sintomi extrapiramidali.

La diagnosi di questa patologia risulta complessa, soprattutto per la distinzione con la demenza associata al Parkinson, patologia con la quale condivide numerosi aspetti sia clinici, che patologici che genetici. Al fine diagnostico è fondamentale la certificazione, tramite test neuropsicologici, della presenza di un disturbo neurocognitivo, con la presenza di almeno due sintomi caratteristici tra quelli citati in precedenza. In merito al decadimento cognitivo, esso si manifesta diversamente da quello dell'Alzheimer, infatti i principali domini coinvolti sono l'attenzione, le funzioni esecutive e le abilità visuospatiali. Per quanto riguarda il ruolo dell'imaging nella diagnosi, ad oggi è solo di accompagnamento alla valutazione clinica, in quanto, grazie a metodiche come la risonanza magnetica, la PET e la SPECT è possibile identificare quali siano le regioni interessate dalla perdita neuronale, orientando quindi la diagnosi, tuttavia non permette di distinguere in alcun modo la demenza a corpi di Lewy dalla demenza associata al Parkinson(20).

1.5 Diagnosi e valutazione della demenza nel paziente anziano

Secondo quanto riportato dal report del 2016 Aima-Censis, il percorso diagnostico dei malati di demenza dura, in media, 1,8 anni e in circa la metà dei casi, viene intrapreso da parte del caregiver o del paziente stesso, subito, alla comparsa dei primi sintomi. Nel 47,7% dei pazienti, il primo professionista sanitario ad essere interpellato è il medico di medicina generale, ma poi la diagnosi, nel 65,5% dei casi viene fatta da uno specialista pubblico, un neurologo nel 35,6%, un geriatra nel 29,9%(21).

Come evidenziato dalla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, l'approccio ad un anziano con sospetto decadimento cognitivo, deve prevedere una valutazione multidimensionale dello stesso che comprenda, oltre alla conferma del declino delle abilità cognitive, anche una valutazione dello stato funzionale del paziente, delle sue comorbidità, dei sintomi non cognitivi e depressivi eventualmente manifestati, un'attenta analisi dello stato socio-ambientale in cui egli vive; essi infatti sono tutti fattori che possono compromettere ed aggravare ulteriormente lo stato cognitivo di un anziano, indipendentemente dalla demenza di base(22).

Una volta formulato il sospetto di demenza da parte del professionista sanitario, il primo step diagnostico prevede l'esecuzione di un'accurata anamnesi riguardante in particolare la natura, l'entità e l'andamento dei sintomi: si andrà a indagare, rapportandosi sia col paziente che con un caregiver, le loro caratteristiche, la severità in funzione di un cambiamento nell'autonomia del malato, la rapidità di insorgenza e la loro progressione nel tempo; tutto ciò permette di orientarsi sia sull'eventuale presenza di una demenza che sulla sua eziologia. Accanto all'analisi dei sintomi andrà indagata anche l'anamnesi patologica remota del paziente, alla ricerca di condizioni neurologiche, e non, che possono portare all'insorgenza di una demenza; si citano, come esempio, i fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, iperlipemia, diabete e obesità) per quanto riguarda la demenza vascolare, una storia di ictus e i traumi cranici. Fondamentale sarà poi la valutazione della terapia del paziente, in quanto, in particolare nell'anziano,

alcune classi di farmaci possono dare come effetto collaterale, sintomi attribuibili anche alla demenza; esempi sono gli ansiolitici, gli analgesici e gli anticolinergici. L'ultimo step anamnestico prevede l'indagine riguardo un'eventuale presenza di demenze, soprattutto ad esordio precoce, in parenti di primo grado, elemento che può indirizzare la diagnosi verso una forma geneticamente determinata(23).

Il passo successivo prevede la valutazione delle funzioni cognitive del paziente, in particolare della presenza, della severità e della natura di un eventuale declino cognitivo. Tra i test validati con questo scopo, ad oggi quello più utilizzato nel mondo è il *Mini Mental State Examination*, nonostante ve ne siano altri con una performance diagnostica comparabile; alcuni dei quali, come il Mini-Cog test e l'ACE-R, si sono addirittura dimostrati migliori, mentre altri, come il MoCA, sono risultati più attendibile nella ricerca del *mild cognitive impaired* e nella valutazione delle sole funzioni cognitive(24). A questi test, che valutano in modo generale l'abilità cognitiva del soggetto, può essere necessario affiancarne altri più specifici (**Tabella I**), volti ad indagare dettagliatamente singoli domini cognitivi; spesso ciò accade nelle prime fasi della demenza o in pazienti con un'alta scolarità, in cui i test generali possono risultare negativi(23).

Tabella I: test cognitivi impiegati nell'ambito della diagnostica delle demenze (25).

Memoria	Digit Span (m. di lavoro) Test di Rey (m. semantica) Raccontino di Babcock (m. episodica)
Ragionamento logico	Matrici progressive di Raven
Produzione del linguaggio semantico	Fluidità verbale
Funzioni esecutive	Trail making test (A e B) Clock drawing test
Attenzione	Trail making test- parte A
Abilità visuo-spaziali	Clock drawing test
Linguaggio e comprensione	Token test
Disfunzione frontale	Frontal Assessment Battery

Un corretto iter diagnostico, inoltre, prevede anche una valutazione neurologica per oggettivare problemi neurocognitivi come afasia, aprassia e agnosia o segni neurologici e parkinsonismi, tipici di alcune eziologie di demenze. A tutti i pazienti, inoltre, vengono svolti di routine, esami ematochimici, quali il dosaggio della vitamina B12 e degli ormoni tiroidei e, se la clinica ne avvalora il sospetto, andrà valutata anche la sierologia per i patogeni possibilmente responsabili dell'insorgenza di una sindrome dementigena.

Ad oggi nell'inquadramento diagnostico di un paziente con demenza, è compresa anche un'indagine di neuroimaging, tramite l'uso di TAC, RMN, PET o SPECT, nonostante non sia possibile, per ora, fare diagnosi basandosi esclusivamente su queste metodiche. La TAC e la RMN sono utilizzate per identificare anatomicamente il danno neuronale, quindi l'atrofia, permettendo di orientarsi tra le varie eziologie, e per escludere forme secondarie di

demenza, come lesioni ischemiche, patologie infiammatorie, tumori o idrocefalo normoteso. Le metodiche di imaging funzionale, invece sono considerate un esame di secondo livello con delle indicazioni specifiche; ad esempio la PET cerebrale con ^{18}F FDG può essere utile nell'ambito di un sospetto di malattia di Alzheimer, in quanto presenta dei pattern radiologici specifici; la SPECT cerebrale con traccianti per il trasportatore presinaptico della dopamina, invece, può avere un ruolo nella diagnosi differenziale tra demenza a corpi di Lewy e di Alzheimer; infine la PET con tracciante per amiloide viene utilizzata in casi di diagnosi incerte di malattia di Alzheimer, tenendo però conto del fatto che con l'invecchiamento i depositi di B-amiloide sono presenti anche in una quota considerevole di pazienti sani e quindi questa metodica, con l'avanzare dell'età del paziente perde di appropriatezza.

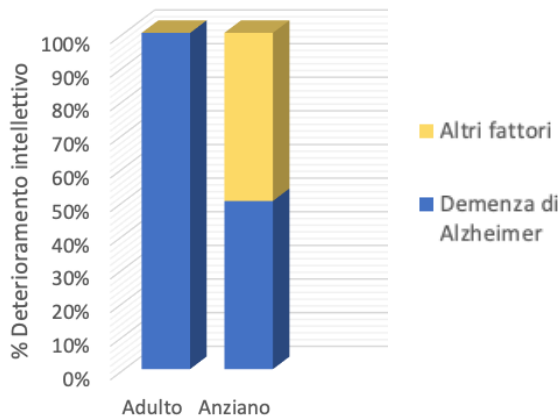
Indagini ulteriori vengono fatte in casi specifici in cui emergano degli elementi che facciano sospettare particolari eziologie di demenza; si citano l'analisi del liquido cerebro rachidiano nella diagnosi di Alzheimer e nell'ambito delle demenze infettive; indagini genetiche, in caso di demenze a esordio precoce; ECG, ecocardiografia ed ecografia dei tronchi sovraortici, quando si sospetta un'eziologia cardiovascolare(23).

Come già precedentemente affermato, nel paziente anziano fondamentale è poi una valutazione multidimensionale (VDM) volta ad indagare in toto il quadro clinico del soggetto. Infatti, in questa categoria di pazienti, più che in altri, elementi di contorno al decadimento cognitivo, possono essere fattori aggravanti o addirittura la causa; risulta quindi molto importante agire su tutto ciò che è potenzialmente trattabile e reversibile.

Questa valutazione prevede, in primis, l'identificazione di eventuali deficit neurosensoriali, quali sordità ed ipo-visus, i quali oltre a rendere impossibile la completa esecuzione di alcuni test cognitivi e neuropsicologici, concorrono nella determinazione e nell'aggravamento del deterioramento mentale. Altro aspetto considerato nella VMD è la comorbilità, fattore che, al pari dei deficit

neurosensoriali, contribuisce all'insorgenza e all'aggravamento del declino cognitivo (**Figura 1**) e che però, anche in questo caso può essere parzialmente corretto.

Figura 1: Rapporto tra multimorbilità e deterioramento cognitivo nell'adulto e nell'anziano(26).



Utile nella determinazione dell'entità totale delle comorbidità del paziente è la CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*)(27), uno strumento standardizzato che prevede che il medico valuti la severità clinica in funzione di 14 categorie di malattia, definendo, per ognuna, un livello di gravità da assente a molto grave, corrispondente a punteggi da 1 a 5.

Nel paziente anziano, inoltre, è tipica la sovrapposizione tra deterioramento cognitivo e depressione, quadro definito di pseudodemenza, condizione medica in cui la depressione si manifesta quasi esclusivamente con un declino cognitivo, tanto da essere scambiata per demenza. La sua corretta diagnosi risulta quindi essere fondamentale, in quanto il trattamento dello stato depressivo permette la regressione anche dei sintomi cognitivi(26).

Una volta esclusa questa condizione, risulta comunque centrale, sia nella fase diagnostica che di programmazione terapeutica, la valutazione dei sintomi non cognitivi del paziente anziano affetto da demenza; esistono diversi test validati con questo scopo, primo tra cui l'NPI, l'UCLA Neuropsychiatric Inventory, applicabile a pazienti con diverse eziologie dementigene(28). Tale

scala si compone di 12 items quali i deliri, le allucinazioni, l'aggressività, la depressione, l'ansia, l'euforia, l'apatia, la disinibizione, la labilità, l'attività motoria aberrante, disturbi del sonno e dell'alimentazioni; per ognuno di questi vengono valutati frequenza, gravità e stress emotivo che provocano nel caregiver. L'NPI può essere utilizzato ad ogni livello di gravità della demenza. Nonostante esso consideri anche l'aspetto depressivo, alle volte è consigliato un suo approfondimento tramite la GDS (*Geriatric Depression Scale*), per i pazienti con demenza lieve o tramite la Cornell Scale for Depression in Dementia, per le situazioni più gravi(29).

Un altro momento fondamentale nell'inquadramento diagnostico del paziente anziano con demenza è la valutazione dello stato funzionale, per cui sono state elaborate una serie di scale che coprono sia le funzioni di base che quelle strumentali; le più utilizzate sono le IADL (Instrumental Activity of Daily Living), le ADL (Activity of Daily Living) e la scala di Barthel. Le IADL, in particolare, rappresentano un buono strumento indicativo di deterioramento cognitivo, in quanto l'esecuzione delle attività elencate in questa scala (preparazione dei pasti, assunzione dei farmaci, gestione del denaro, uso del telefono, spostamenti, gestione dei lavori domestici e del bucato), richiedono una complessa organizzazione neuropsicologica del paziente(30).

Ultimo aspetto da considerare al momento della diagnosi è il contesto socio-ambientale del paziente, poiché fattori quali solitudine e povertà, possono alterare la funzionalità cognitiva del soggetto tramite quadri di depressione e malnutrizione(25).

In conclusione, quindi, nel paziente anziano con deterioramento cognitivo, è importante affiancare la diagnostica tradizionale, basata su test cognitivi, neuropsicologici e neuroimaging, a una valutazione a 360° del paziente che tenga in considerazione la sua autonomia residua, le comorbidità e il suo stato socio-economico.

1.6 Impatto globale della demenza

Come già precedentemente affermato, la demenza è stata dichiarata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una priorità di salute pubblica a livello mondiale, tanto da aver redatto il “*Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025*”. Questo documento invita i governi a raggiungere precisi obiettivi sul fronte della demenza, in merito ad una maggior consapevolezza, una riduzione dei rischi, un miglioramento della diagnosi e dell'assistenza ai malati e ai caregivers e della ricerca(31). Il piano, ribadendo che la demenza non è l'inevitabile conseguenza dell'invecchiamento, affronta quindi i principali problemi della politica sulla gestione della demenza, con l'obiettivo di ridurre l'impatto sociale sia a livello locale che globale.

L'impatto della demenza può essere analizzato su tre livelli diversi: il primo riguarda le persone affette da questa condizione, che sperimentano quindi la malattia con conseguente disabilità, peggioramento della qualità di vita e riduzione dell'aspettativa di quest'ultima; il secondo sono poi tutte le persone colpite indirettamente dalla demenza, quindi tutti coloro che circondano il malato, e che rappresentano il suo supporto principale. Infine, vanno anche considerati gli effetti che questa malattia produce sulla società, che comprendono la spesa sanitaria statale in questo campo, ma anche i costi sostenuti dai familiari e dalle comunità per prendersi cura di questi malati, in tutti gli aspetti della loro vita quotidiana(7).

Come per tutte le condizioni patologiche, anche l'impatto globale della demenza, viene valutato tramite il GBD (*Global Burden Disease*), una misura complessiva del carico di malattia, inteso sia come disabilità che mortalità, calcolata dalle principali istituzioni di salute pubblica a livello globale, in particolare dall'OMS e dall'Istituto per la Misura e la Valutazione della Salute (IHME). Il GBD usa come misura dell'impatto di una determinata patologia un'unità chiamata DALY (*Disability Adjusted Life Year*), che è la

somma di YLD (*Years Lived with Disability*), gli anni vissuti in condizioni di disabilità, e di YLL (*Years of Life Lost*), gli anni persi per mortalità prematura, quindi degli effetti della malattia sulla “quantità” e “qualità” di vita. Nonostante variazioni nelle modalità di calcolo dei parametri e, in generale, dei valori stessi, dal 1990 ad oggi il DALY della demenza ha sempre raggiunto dei valori tali da mantenere questa patologia nella top ten delle condizioni cliniche con maggior carico di malattia nelle persone con più di 60 anni; in particolare, considerando la fascia d’età superiore ai 75 anni, le demenze sono sempre rimaste al quarto posto(32). Analizzando nello specifico i valori, nel corso degli ultimi trent’anni, dal 1990 al 2019, si è visto un incremento del DALY standardizzato per età da 9,66 milioni di anni (95% UI, 4,23-21,37) a 25,28 milioni (95% UI, 11,2-54,56)(33). Di questi, la quota maggioritaria è da attribuirsi al valore del YLD, che risulta essere preponderante rispetto a quello del YLL; questo al contrario della maggior parte delle patologie, in particolare di quelle che precedono le demenze nella classifica del GBD (cardiopatie ischemiche, ictus e BPCO) per le quali il YLD è molto maggiore del YLL.

1.6.1 I costi della demenza

Secondo le ultime stime del 2019, i costi annuali della demenza si aggirano attorno a 1 miliardo 300 milioni di dollari, corrispondenti in media a quasi 24 mila dollari a persona; di questa somma il 74% è attribuibile ai paesi ad alto reddito, nonostante in essi viva solo il 39% dei pazienti affetti da demenza. Gli studi hanno anche evidenziato un graduale ma consistente aumento della spesa annuale per le demenze, che tra il 2010 e il 2019 è cresciuta del 62% e, nel futuro, secondo le nuove stime, seguirà lo stesso trend(34).

I costi attribuibili alle demenze possono essere classificati in tre tipologie: i costi sanitari diretti, come quelli per le cure ospedaliere, per i farmaci e per le visite ambulatoriali, i costi sociali diretti, cioè quelli per tutti quei servizi formali di assistenza necessari al paziente, ma che non riguardano l’aspetto medico (assistenza domiciliare, RSA ecc) e i costi indiretti, i quali

fanno riferimento all'assistenza informale fornita dai familiari e alle perdite produttive dovute alle demenze.

A livello globale i costi indiretti rappresentano il 50% del totale, ma ciò riflette una percentuale del 44% appartenuta ai paesi ad alto reddito ed un 85% attribuibile ai paesi a basso reddito, contro un 40% del totale per i costi sociali diretti nei paesi primi e un 10% nei secondi(34).

Vi è stata anche una significativa variazione della distribuzione dei costi tra i paesi ad alto reddito e quelli a basso e medio reddito, dovuto principalmente a due fattori: l'aumento del numero di persone con demenza nei paesi a basso e medio reddito a causa del più rilevante invecchiamento della popolazione in questi paesi e l'aumento dei costi associati alle cure informali.

Nei paesi ad alto reddito, la sfida per il futuro riguarda la ricerca di finanziamenti sufficienti alla presa in carico globale di questi pazienti, mentre nei paesi a basso e medio reddito la questione è spesso molto più fondamentale: creare delle infrastrutture assistenziali adeguate alle esigenze della popolazione; ciò è strettamente collegato allo sviluppo economico del paese in questione.

2. Il riflesso pupillare e la pupillometria

L'occhio, e più nello specifico la pupilla, fin dall'antichità ha sempre suscitato un grande interesse nell'uomo. Già al tempo dei romani, infatti, Galeno aveva compreso come alcune piante potessero dilatare la pupilla e quindi essere utili durante i trattamenti chirurgici di cataratta, mentre durante il Medioevo, questo effetto veniva sfruttato dai cortigiani per risultare più attraenti. Nel corso dei secoli poi, medici e scienziati hanno elaborato strumenti sempre più avanzati per misurare in modo accurato il diametro pupillare e le sue variazioni, passando da semplici cilindri di carta a strumenti di eye-tracking come il pupillometro moderno.

2.1 Anatomia e fisiologia del riflesso pupillare

Il riflesso pupillare, o fotomotore regola il diametro della pupilla in risposta agli stimoli luminosi che giungono alla retina; esso è il prodotto di due vie, una parasimpatica e l'altra ortosimpatica che governano, rispettivamente i muscoli costrittore e dilatatore della pupilla, i quali sono responsabili dei fenomeni di costrizione e dilatazione pupillare.

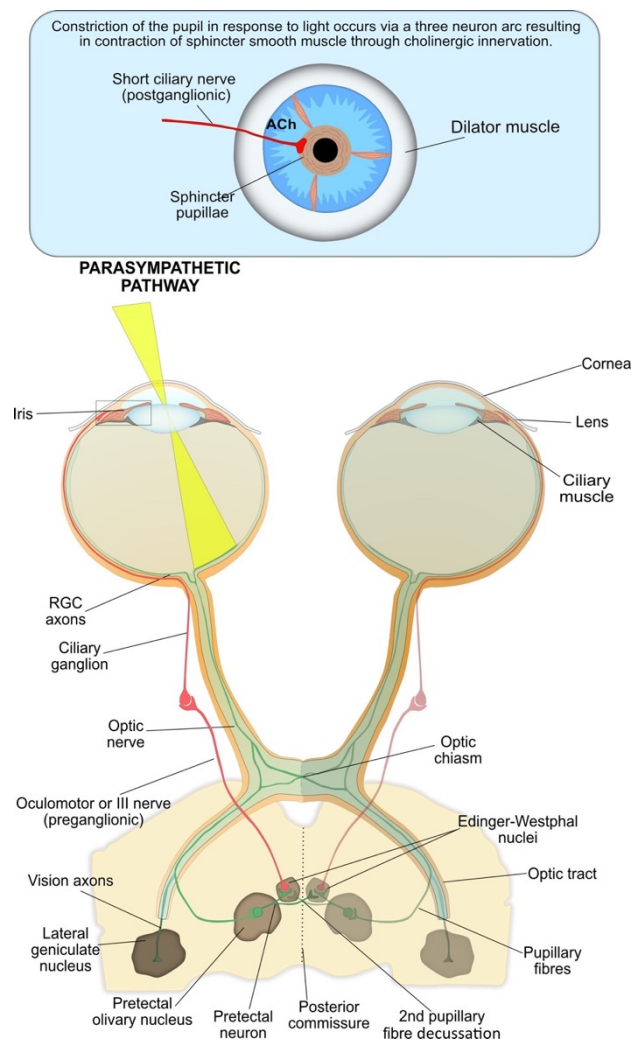
La costrizione pupillare, o miosi, è un processo mediato dal sistema nervoso parasimpatico, e attivato dal riflesso di accomodazione o dal riflesso alla luce; entrambe le vie utilizzano come neurotrasmettitore l'acetilcolina e convergono nel nucleo di Edinger-Westphal e poi nel ganglio ciliare, situato alla base dell'orbita.

Per quanto riguarda il riflesso alla luce, di maggior interesse in relazione alla pupillometria, la sua componente afferente origina dalla retina, dove sono presenti i coni e i bastoncelli e le cellule gangliari intrinsecamente fotosensibili, i quali mediano rispettivamente, la fase precoce e la fase tardiva, protratta nel tempo, del riflesso pupillare alla luce. Tramite il nervo ottico, poi, il segnale luminoso viene trasferito al nucleo olivare pretettale ipsilaterale, da cui dipartono proiezioni dirette ai nuclei di Edinger-Westphal sia omo che controlaterali; questa bilateralità rende conto della consensualità del riflesso pupillare.

La componente efferente del riflesso miotico vede il suo primo neurone nel nucleo di Edinger-Westphal, situato nel mesencefalo rostrale, e prosegue attraverso le fibre del III nervo cranico, il quale raggiunge il seno cavernoso, si impegna nella fessura orbitaria superiore e arriva a fare sinapsi nel ganglio ciliare, nella regione inferiore dell'orbita. Da qui, le fibre parasimpatiche, tramite i nervi ciliari brevi, raggiungono il muscolo sfintere dell'iride o costrittore della pupilla.

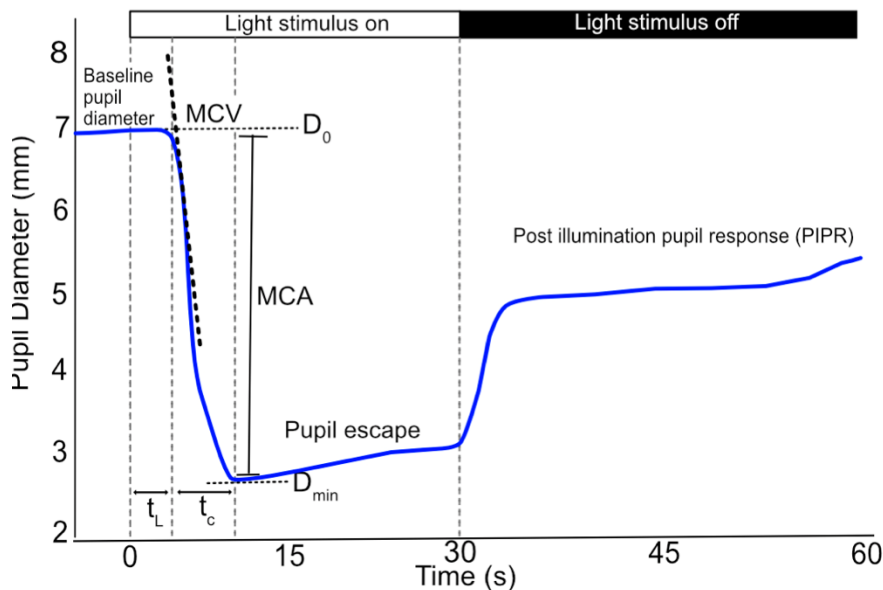
La dilatazione pupillare, o midriasi, è realizzata tramite la contrazione del muscolo dilatatore della pupilla, innervato dal sistema nervoso simpatico; la via, quindi, utilizza la noradrenalina come neurotrasmettitore. Il riflesso si configura come un sistema a tre neuroni: i primi neuroni hanno il loro corpo cellulare nei nuclei arcuato e paraventricolare dell'ipotalamo ipsilaterale e inviano i loro assoni, attraverso il tronco encefalico e il midollo spinale cervicale, a fare sinapsi con i neuroni presenti a livello del nucleo ciliospinale di Budge; tuttavia, esso riceve afferenze anche da altri neuroni, inclusi quelli che mediano i cambiamenti nel tono simpatico in risposta alla veglia e al dolore. Il nucleo di Budge si estende da C8 a T2; gli assoni di queste cellule nervose escono dal midollo spinale e attraversano la parte superiore del torace fino a raggiungere l'arteria succlavia, a cui aderiscono, per dirigersi poi verso la carotide comune, a livello del bulbo carotideo, in prossimità del quale si trova il ganglio cervicale superiore, contenente il corpo degli ultimi neuroni della via. Da qui gli assoni proseguono fino a innervare i muscoli tarsali di Muller, il dilatatore della pupilla e le ghiandole sudoripare del viso; le fibre che giungono ai primi due bersagli, responsabili della dilatazione pupillare, aderiscono alla carotide interna, raggiungono il seno cavernoso ipsilaterale e seguono l'arteria oftalmica verso l'orbita. Le fibre simpatiche, a questo livello, entrano a far parte dei nervi ciliari brevi e del nervo ciliare lungo, ramo della branca oftalmica del trigemino (**Figura 2**).

Figura 2: Anatomia del riflesso pupillare (35).



La dinamica del riflesso pupillare presenta un pattern fisso, costituito da quattro fasi consecutive: la fase latenza di risposta, quella di costrizione, la fase di escape e infine la fase di recupero, le quali possono essere tutte influenzate dalla durata, dall'intensità e dal tipo di stimolo luminoso (**Figura 3**).

Figura 3: Rappresentazione schematica del PLR e associazione con i parametri pupillometrici(35).



Lo stimolo luminoso al tempo zero comporta una rapida riduzione del diametro pupillare. La latenza (t_L) è calcolata come il tempo trascorso tra l'inizio dello stimolo luminoso e l'inizio della costrizione. La pupilla poi riduce rapidamente il suo diametro (velocità di costrizione massima, MCV) dal valore basale (D_0) a quello minimo (D_{min}); il tempo di costrizione (t_C) e la massima ampiezza di costrizione (MCA) sono definite come l'intervallo di tempo e la differenza tra questi due valori, rispettivamente. Alla cessazione dello stimolo luminoso durante la stimolazione luminosa sostenuta, la pupilla va incontro a un periodo di rapida ridilatazione o escape pupillare per poi giungere a uno stato parzialmente costretto. In seguito la pupilla lentamente torna al suo stato basale.

La fase di latenza pupillare descrive il ritardo nella costrizione della pupilla a seguito dello stimolo luminoso ed è dovuta alla ritardata contrazione del muscolo sfintere dell'iride e, in maniera minore, alle dinamiche temporali dello stimolo nervoso; le tempistiche della fase di latenza si riducono man mano che l'intensità luminosa aumenta(36). Questa fase è seguita da un periodo di rapida costrizione pupillare in cui la velocità aumenta fino al raggiungimento della massima velocità di costrizione (MCV), dopo cui essa inizia a diminuire, fino a che viene raggiunto il diametro pupillare minimo; la MCV varia in base all'intensità dello stimolo luminoso, alla durata, al tipo di luce. Dopo questa fase di costrizione, segue una rapida ridilatazione pupillare, definita fase di escape, che prevede il raggiungimento di uno stato parzialmente contratto della pupilla, il quale perdura per tutto il

mantenimento dello stimolo luminoso. Dopodiché, pian piano il diametro pupillare torna al suo valore basale.(37)

In aggiunta a ciò bisogna considerare che la PIPR (risposta pupillare post illuminazione, fenomeno ascrivibile alla presenza delle cellule gangliari intrinsecamente fotosensibili), che, nonostante abbia un tempo di latenza maggiore di quella sostenuta da coni e bastoncelli, può essere mantenuta fino a tre minuti dopo lo spegnimento dello stimolo luminoso, in quanto questo tipo di cellule presenta un tempo di ripolarizzazione molto più lento(37)

Le prime due fasi del PLR, la latenza e la fase di costrizione, sono ascrivibili al sistema nervoso parasimpatico, quindi all'azione dell'acetilcolina rilasciata dai terminali sinaptici della via. Le fasi di escape e quella di recupero, invece, sono a carico delle efferenze simpatiche noradrenergiche. Tra le due però l'apporto maggiore al riflesso pupillare alla luce (PLR) è dato dalla via colinergica, quindi una sua alterazione si rifletterà in una maggiore variazione dei parametri pupillometrici rispetto a quella eventualmente dovuta ad un danno al sistema simpatico.(38)

2.2 Valutazione del riflesso pupillare

La valutazione del riflesso pupillare è utilizzata per verificare il funzionamento del tronco encefalico, del II, del III nervo cranico e delle strutture di integrazione intermedie; essa può essere eseguita in numerosi modi, con o senza l'utilizzo di strumentazioni specifiche. L'approccio più semplice, e maggiormente utilizzato nella pratica clinica, prevede l'utilizzo di una luce tascabile per stimolare un occhio, mentre si posiziona una mano a livello della linea mediana in modo tale da schermare l'occhio non illuminato dalla luce.

Pur essendo un sistema molto semplice, esso presenta una chiara serie di limitazioni strutturali: non è infatti possibile effettuare una misurazione diretta dei diametri pupillari, che possono essere solo approssimati utilizzando un calibro pupillare, né tantomeno una misurazione precisa delle tempistiche della dinamica del riflesso: gli intervalli di tempo, nell'ordine dei

decimi di secondo, sono infatti troppo rapidi per poter essere adeguatamente misurati tramite un semplice cronometro manuale.

Anche la letteratura sottolinea come questa tecnica sia inadeguata per un'analisi approfondita della via nervosa coinvolta, ed infatti dal 1950 sono stati sviluppati degli strumenti in grado di misurare in modo più oggettivo e preciso la dinamica pupillare; il più utilizzato, al giorno d'oggi, è il pupillometro della NeuroOptics modello NPi-200(39). La superiorità di questo strumento rispetto alla valutazione manuale è stata dimostrata tramite il confronto degli LoA (Level of Agreement) delle due metodiche: quello della manuale si è rivelato essere ampio il doppio rispetto a quello del pupillometro, e quindi meno preciso. Il confronto dei rispettivi coefficienti di correlazione, inoltre ha dimostrato che l'affidabilità intra- e interoperatore è più bassa per la valutazione manuale(40). La misurazione automatica vanta quindi una maggiore riproducibilità e ripetibilità.

La superiorità della pupillometria automatica rispetto a quella manuale si riscontra anche nei soggetti anziani, quindi con diametro pupillare fisiologicamente ridotto(41): seppur la precisione dello strumento in questi contesti sia minore, poiché pupille piccole hanno movimenti relativamente minori e quindi più difficili da captare, essa è comunque superiore a quella della pupillometria manuale nei medesimi contesti. La pupillometria automatica ha infine dimostrato un'affidabilità eccellente nella misurazione della reattività pupillare anche sotto sedazione, a differenza della tecnica manuale(40).

2.3 Il pupillometro: funzionamento e valori di riferimento

Ad oggi esistono varie tipologie e vari modelli di pupillometri, con tecniche di misurazioni differenti e diversi parametri valutati, ma a prescindere dal tipo, si possono riconoscere una serie di elementi comuni tra tutti: una fonte di luce per stimolare il riflesso, un sistema di cattura delle immagini basata sulla tecnologia ad infrarossi che permette di ottenere una registrazione della

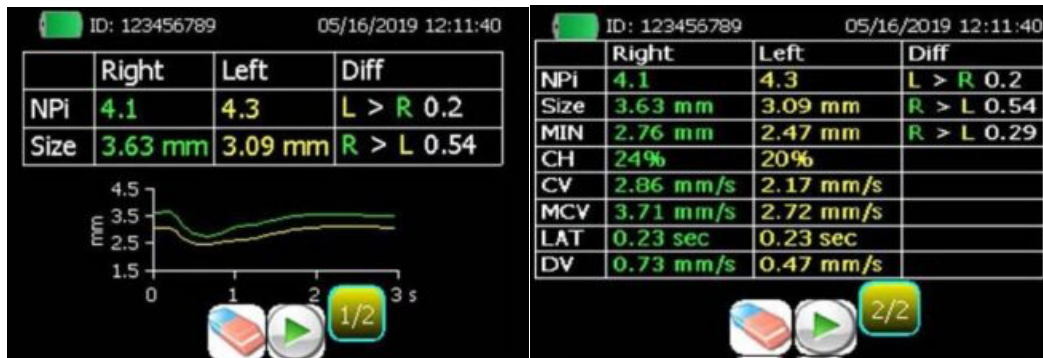
pupilla durante l'intero ciclo del riflesso e un processore che elabora i dati(42).

La valutazione quantitativa del riflesso pupillare, eseguita tramite strumentazione della NeuroOptics (**Figura 4**), divide la reattività nei parametri di (**Figura 5**):

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

Figura 4: pupillometro NeuroOptics N200



Figura 5: esempio di schermata del pupillometro

La reattività può essere riassunta dal Neurological Pupil Index, o NPi, ottenuto mediante un algoritmo di proprietà del produttore che tiene conto di tutti i precedenti parametri. L'NPi è un numero puro che può andare da 0 (assenza completa di riflesso pupillare) a 5,0, ed è l'unico indice per cui esiste un consenso in letteratura in termini di cut off: si considera patologico un valore inferiore a 3,0.(40)

Esistono poi alcuni studi che indicano i seguenti cut off per i restanti indici:

- CH: il valore minimo fisiologico è 15%(40);
- Il diametro pupillare è compreso tra 1 e 9 millimetri(40);
- La latenza del riflesso è mediamente di 0,2 secondi(43);
- Un singolo studio suggerisce l'adozione di un valore di cut off di 0,8 mm/s per il CV(44).

2.4 Fattori confondenti l'indagine pupillometrica

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

2.4.1 Luce ambientale

La luce ambientale è uno dei fattori che più può intaccare la correttezza della misurazione pupillometrica, in quanto essa può alterare la sensibilità retinica alla luce del paziente che quindi risponderà in modo anomalo al

fascio luminoso emesso dallo strumento(45). In particolare l'aumento della luce ambientale comporta una diminuzione lineare del diametro pupillare fino a quando la pupilla non raggiunge le dimensioni di 2,5-3,0 mm, momento in cui le proprietà meccaniche dell'iride limitano ulteriori costrizioni (46).

Per ridurre questo confondente si possono applicare degli accorgimenti quali l'utilizzo di una coppetta opaca posizionata sull'occhio del paziente qualche secondo prima della misurazione e la copertura dell'occhio controlaterale per evitare di alterare la misura evocando un riflesso consensuale alla luce(45).

2.4.2 Farmaci

Varie classi di farmaci che interferiscono con il sistema nervoso simpatico e parasimpatico e con il rilascio di alcuni neurotrasmettitori sono in grado di alterare l'entità e la dinamica del riflesso pupillare. Gli oppioidi sono notoriamente dei farmaci in grado di indurre miosi, tuttavia, il loro effetto è ben più complesso: essi riducono l'ampiezza e la velocità della dilatazione, senza però alterare la velocità o l'entità della costrizione pupillare. Gli anestetici intravenosi o inalatori, invece, non alterano la velocità di dilatazione, e il propofol, nonostante non deprima il riflesso o riduca la velocità, ne altera l'ampiezza. Gli antiemetici della classe degli inibitori del recettore D2 per la dopamina, quali il droperidolo o la metoclopramide, hanno dimostrato di deprimere significativamente il riflesso di dilatazione, mentre farmaci quali l'ondansetron non hanno manifestato tali effetti. I bloccanti neuromuscolari infine, non alterano la dinamica del riflesso(45).

2.4.3 Diametro pupillare a riposo ed età:

Molti studi hanno dimostrato che il diametro a riposo della pupilla tende a diminuire con l'età, una tendenza presente in ogni condizione di illuminazione(41,47); la miosi età-correlata si ritiene possa essere dovuta

all'atrofia para-fisiologica del dilatatore della pupilla unita al calo del tono simpatico tipico dell'anziano.

Se le informazioni sui diametri pupillari sono ben assodate in letteratura, meno certezze si hanno invece in merito al cambiamento, con l'età, degli indici pupillometrici dinamici; esiste uno studio che suggerisce che anche CV e DV siano ridotte nell'anziano ($p < 0,001$, $r = -0,47$ e $p < 0,001$, $r = -0,34$). La latenza del riflesso presenta una correlazione moderata con l'età ($p = 0,002$, $r = 0,29$). L'ampiezza della contrazione pupillare, la durata della contrazione, la latenza della dilatazione e la durata della dilatazione non sembrano invece essere correlati con l'età(48).

2.4.4 Altri fattori confondenti

Sesso, etnia, livello di istruzione(49), colore degli occhi(50) e cataratta(51) non alterano la dinamica del riflesso e nemmeno anomalie della rifrazione dell'occhio quali miopia, ipermetropia, astigmatismo o presbiopia sembrano interferire con qualche indice pupillometrico. Al contrario, patologie che colpiscono le strutture anatomiche e funzionali preposte alla genesi del riflesso sono in grado di alterare la valutazione pupillometrica; alcune tra queste condizioni sono: la sindrome di Horner, la pupilla di Argyll Robertson, la pupilla di Adie, lesioni mesencefaliche e pontine e patologie oculari quali uveiti ed endoftalmiti e glaucoma(45,52) (53).

Anche l'alcol si è dimostrato essere un fattore interferente con la dinamica pupillare, in particolare con l'ampiezza del riflesso e la sua velocità, anche se in modo dipendente alla dose ingerita e al tempo trascorso dall'ingestione(52).

2.5 Applicazione della pupillometria

Data la rapidità d'esecuzione, la non invasività e la maneggevolezza dello strumento, la pupillometria è, ad oggi, una metodica che presenta applicazioni in numerosi campi della medicina. La terapia intensiva neurochirurgica è, tra

tutti, l'ambito in cui questa valutazione viene maggiormente utilizzata: grazie allo studio del riflesso pupillare, infatti, si può rapidamente ricavare informazioni sulla salute delle strutture implicate nella genesi del riflesso e sulla pressione intracranica, oltre che sull'efficienza del meccanismo di autoregolazione cerebrale; chiaramente, la pupillometria può anche essere utilizzata nella valutazione dell'efficacia della terapia dell'ipertensione endocranica. Park et al hanno dimostrato che l'NPi può servire come predittore di scarsa prognosi a 1 mese nei pazienti con emorragia subaracnoidea, ictus ischemico, emorragia intraparenchimale e traumi cranici. Altri contesti di utilizzo del pupillometro sono la valutazione della sindrome di Horner, la paralisi del nervo oculomotore e la valutazione neurologica del paziente rianimato dopo arresto cardiaco; anche in questo contesto, NPi elevati correlano con una migliore prognosi. Infine, l'assenza del riflesso pupillare indagato tramite pupillometria può costituire un criterio di diagnosi per la morte encefalica(54).

Anche l'oftalmologia può giovare dell'utilizzo di questa metodica, in particolare per quanto riguarda l'esame delle strutture oculari primariamente implicate nella risposta alla luce e per il monitoraggio pre- e postoperatorio di interventi quali la chirurgia refrattiva o di cataratta. Un ulteriore ambito di applicazione può essere la misurazione del diametro pupillare in corso di patologie quali glaucoma, neuropatia ottica o disturbi dell'iride(55).

Un interessante campo di applicazione della valutazione pupillometrica è quello della valutazione del dolore e dello stress: esiste una relazione tra diametri pupillari e livello di dolore percepito; il dolore, infatti, è in grado di evocare una risposta ortosimpatica che, a sua volta, induce un riflesso di dilatazione pupillare rilevabile tramite lo strumento. I risvolti di questa valutazione sono potenzialmente molto vari e traslabili sia nell'ambito della terapia del dolore, ad esempio nel monitoraggio della terapia, che dell'anestesia, per valutare la gestione intraoperatoria dell'analgesia e per prevedere il livello di dolore postoperatorio(56).

Per quanto riguarda l'utilizzo della pupillometria nella valutazione dello stress, i risultati più significativi sono stati ottenuti nello studio dei soggetti affetti da disturbo da stress post-traumatico: quando è stato chiesto loro di rievocare il ricordo del trauma, essi hanno manifestato dilatazioni pupillari maggiori rispetto ai soggetti non affetti da PTSD che ricordano un medesimo episodio. Il substrato fisiologico alla base di questa correlazione va ricercata, ancora una volta, nelle alterazioni dell'equilibrio ortosimpatico-parasimpatico; alcuni autori suggeriscono addirittura l'uso della valutazione pupillometrica per individuare i soggetti che dopo l'esposizione ad un medesimo trauma sviluppano PTSD(57).

Nel campo della neuropsichiatria infantile, invece, la pupillometria si è rivelata molto efficace nello studio dei processi cognitivi, permette, infatti, di superare la difficoltà data dalla barriera linguistica. Sono state osservate alterazioni pupillometriche significative durante la reazione del bambino alla vista di comportamenti sociali inadeguati(58), il riconoscimento del genitore che ricopre il ruolo di caregiver principale(59) e in episodi che nell'adulto avrebbero suscitato empatia(60). La pupillometria si è dimostrata rilevante anche per studiare disturbi del neurosviluppo quali i disturbi dello spettro autistico (ASD): è emerso, infatti, che i bambini affetti da ASD tendono ad avere maggiori dilatazioni pupillari durante i compiti di ricerca visiva, mentre i bambini sani hanno diametri pupillari a riposo maggiori(61,62); ulteriori evidenze hanno dimostrato che sussistono anche altre alterazioni in questi bambini, come un aumento della latenza, una riduzione dell'entità della dilatazione e una riduzione della velocità di contrazione pupillare(63).

Un ulteriore campo di applicazione della pupillometria è lo screening tossicologico di alcol e droghe. Un suo maggiore utilizzo in questo campo potrebbe dimostrarsi in futuro molto proficuo in termini di tempi e costi, in quanto andrebbe a sostituire esami del sangue e delle urine; sembra infatti che questa metodica, sia estremamente accurata nell'individuare soggetti sotto influenza di sostanza stupefacenti o alcol(64,65).

Per quanto riguarda l'alcol la pupillometria potrebbe entrare nella pratica clinica sia per quanto riguarda la diagnosi di un'intossicazione acuta che nel monitoraggio dei pazienti durante il percorso di disintossicazione; è stato infatti dimostrato che nei soggetti che hanno assunto alcool con concentrazione alcolica nell'esprio $> 0,25$ mg/L, si ha un aumento dell'entità della costrizione e del diametro pupillare a riposo. Al contrario invece, in caso di assunzione di alte dosi di alcol, >1 g/kg si è evidenziato una riduzione del diametro pupillare a riposo, dell'entità della costrizione e della velocità del riflesso. Ciò potrebbe essere il riflesso dell'inibizione del parasimpatico dose dipendente, che esita nella predominanza dell'attività della via simpatica(66).

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

2.6 Pupillometria e funzioni cognitive

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

2.6.1 Pupillometria e neuroimaging

Per quanto riguarda la prima affermazione, è stato verificato come esista una correlazione tra dilatazione pupillare e aumento dell'attività del locus coeruleus (LC) e della corteccia cingolata anteriore, indagate tramite il segnale BOLD allo studio di risonanza magnetica funzionale (fMRI); questo costituisce quindi una prova empirica di quello che, fino ad allora, era solo un legame supposto teoricamente. Queste due aree sono

funzionalmente legate in quanto entrambe coinvolte nella focalizzazione dell'attenzione: la corteccia cingolata anteriore è infatti in grado di individuare, tra tutti gli stimoli a cui l'encefalo è sottoposto, quelli degni di attenzione e invia proiezioni eccitatorie al locus coeruleus; esso a sua volta, invia efferenze eccitatorie in modo diffuso, che raggiungono anche regioni frontali e parietali importanti nelle funzioni cognitive(67)(68).

Sempre tramite l'utilizzo della fMRI metodica BOLD, sono state dimostrate ulteriori correlazioni tra diametro pupillare e attivazioni di altre aree cerebrali implicate nell'attenzione selettiva, nell'analisi della rilevanza di uno stimolo e nel processo decisionale; queste regioni includono, oltre al locus coeruleus anche il talamo, la corteccia cingolata e paracingolata, la parte anteriore della corteccia dell'insula destra e la corteccia orbitofrontale(69).

2.6.2 Pupillometria e test cognitivi

Prima ancora della scoperta di una correlazione tra pupillometria e neuroimaging, già dagli anni '60, questa metodica era stata sfruttata nella valutazione della performance cognitiva in varie tipologie di test. Hess e Polt(70), nel 1964, dimostrarono per primi che sussisteva una variazione del diametro pupillare in risposta all'attività cognitiva svolta dal paziente; due anni dopo Kahneman and Beatty(71) evidenziarono come l'aumento del diametro pupillare fosse correlato linearmente all'aumento della difficoltà del compito di memoria di lavoro richiesto.

Sulla base di questi lavori si è quindi iniziato a utilizzare la risposta pupillare come indice di sforzo cognitivo nell'ambito della memoria, dell'attenzione, della percezione e del linguaggio(72).

Vari esperimenti sono stati realizzati a supporto della tesi per cui l'alterazione degli indici pupillometrici fosse correlata allo sforzo cognitivo. Per quanto riguarda la memoria a breve termine, ad esempio, Piquado et al dimostrarono l'esistenza di un incremento progressivo del diametro pupillare durante l'ascolto di una lista sempre più consistente di

numeri da ricordare; dall'esperimento emerse inoltre che la variazione delle dimensioni pupillari è maggiore in senso assoluto nel campione di individui più giovani, mentre normalizzando i dati per diametro medio a riposo (si ricorda essere ridotto negli anziani), i più anziani hanno dimostrato un'entità di incremento maggiore rispetto ai giovani, rispecchiando un maggiore sforzo cognitivo nello svolgimento il compito. Ciò dimostra come nell'anziano la memoria episodica (applicata a singole cifre o vocaboli) subisca delle alterazioni, ed infatti questo dominio cognitivo è proprio il primo ad essere intaccato in vari tipi di demenze. Altre funzioni cognitive invece, quali ad esempio quella linguistica, si sono dimostrate nell'anziano maggiormente conservate, come evidenziato, sempre da Piquado et al, tramite un ulteriore esperimento in cui ad una maggiore complessità sintattica di frasi di senso compiuto fatte leggere e ricordare a dei pazienti anziani, non è corrisposto un incremento del diametro pupillare, quindi un maggiore sforzo cognitivo; questo probabilmente a fronte di una più grande esperienza d'uso rispetto a quella del giovane(72).

Sempre nell'ambito del dominio della memoria a breve termine, un ulteriore studio (E. Granholm et al 1996) ha dimostrato come la dilatazione pupillare correla con lo sforzo cognitivo di tipo mnemonico solo fino al raggiungimento delle massime possibilità cognitive del soggetto; quando la richiesta va al di sopra delle sue possibilità, infatti, si assiste ad una fase di mantenimento del diametro seguita da una costrizione pupillare, come se il soggetto indagato rinunciasse all'esecuzione del compito(73).

Laeng e Sirolis invece indagarono per primi la correlazione tra pupillometria e le funzioni cognitive dell'attenzione e della percezione; il loro esperimento consiste nel mostrare a dei partecipanti una serie di immagini bistabili, a cui è quindi possibile dare due interpretazioni differenti che oscillano nel tempo (illusione faccia-vaso, illusione coniglio-oca), monitorandoli tramite pupillometria per un determinato periodo di tempo. Da ciò è emerso come i cambi di interpretazione

dell'immagine dichiarati dai soggetti tramite l'utilizzo di un bottone, fossero associati a dilatazioni del diametro pupillare, suggerendo un legame tra pupillometria e switching dell'attenzione, inteso come quel momento in cui uno stimolo viene considerato rilevante e si traduce in consapevolezza, mentre altri stimoli vengono considerati come ignorabili(74).

La correlazione tra pupillometria e sforzo cognitivo è stata avvalorata anche da esperimenti nell'ambito della fluenza verbale. M. El Haj et al mediante un esperimento in cui veniva richiesto ai partecipanti di pronunciare quante più parole possibili aventi per iniziale la lettera P, dimostrarono l'esistenza di un incremento nel diametro pupillare durante l'esecuzione della prova; questa correlazione veniva meno quando i partecipanti commettevano varie tipologie di errori. Ciò a riprova dell'esistenza di uno sforzo cognitivo, correlato alla dilatazione pupillare, durante il compito di fluenza verbale, espressione di vari processi cognitivi, quali la memoria semantica, la capacità di processazione di uno stimolo e le funzioni esecutive(49). Ulteriori studi inerenti il dominio del linguaggio hanno evidenziato un incremento del diametro pupillare anche durante test incentrati sulla complessità semantica(75), l'ambiguità di significato, l'interpretazione di parole desuete(76) e la traduzione simultanea(77).

In conclusione, si può affermare che l'utilità della pupillometria nell'ambito della valutazione neurocognitiva sia riconducibile essenzialmente a tre sue caratteristiche: la capacità di misurare uno sforzo cognitivo, inteso come reclutamento di funzioni esecutive, in modo più sensibile di quanto non facciano i test comportamentali o le segnalazioni del paziente stesso; la capacità di misurare un marcatore posto al di fuori del controllo volontario del paziente, eliminando potenziali confondenti e la capacità di fornire queste misurazioni in maniera molto meno invasiva e costosa di tecniche di neuroimaging quali fMRI e PET(78).

2.7 Pupillometria e demenze

A fronte della dimostrata correlazione tra funzioni cognitive e pupillometria, dai primi anni novanta è stato intrapreso un filone di studi volto a valutare se essa potesse essere sfruttata nella diagnostica e nel monitoraggio di patologie che comportano un deterioramento cognitivo, quali le demenze; data l'epidemiologia, già precedentemente discussa, è facile comprendere come i maggiori sforzi siano stati indirizzati allo studio della malattia di Alzheimer e quindi, ad oggi le principali evidenze di correlazione tra declino cognitivo e pupillometria derivano da pazienti affetti da questa patologia.

Vari studi hanno concluso che la pupillometria potesse avere un ruolo nella diagnostica dell'Alzheimer a fronte della dimostrata alterazione di più indici pupillometrici, sia di quelli correlati alla fase di costrizione pupillare che di quelli implicati nella dilatazione; in particolare nella fase di costrizione si annoverano l'aumento del tempo di latenza del PLR, la diminuzione dell'entità assoluta e percentuale della costrizione pupillare (CH e DIAMIN), una riduzione della velocità media e massima di costrizione (CV e MCV) e un aumento dei tempi impiegati a raggiungere MCV e MIN. Per quanto riguarda la fase di ridilatazione vi è una riduzione del tempo in cui avviene questo fenomeno e un aumento del diametro pupillare a seguito della cessazione dello stimolo luminoso rispetto a quello basale della pupilla in questione(38,79–81).

Le basi fisiopatologiche che sostengono questa correlazione vedono nella disfunzione autonoma presente nel paziente affetto da vari tipi di demenza e *Mild cognitive impairment* il loro punto cardine; in particolare con riferimento all'Alzheimer è stata osservata una consistente perdita neuronale sia in nuclei colinergici, quali quello di Edinger-Westphal, quello di Meynert e dell'area paraippocampale, che in quelli noradrenergici del Locus Coeruleus(38). L'accumulo di neurofibrille e proteina tau nel nucleo di EW sembra essere una delle prime manifestazioni della patologia(82), di conseguenza, in futuro, la valutazione dei suoi effetti sul PLR potrà

rappresentare un tassello importante nell'ambito della diagnosi precoce delle demenze(38); queste alterazioni colinergiche sembrano addirittura insorgere nelle fasi precliniche della patologia, rendendo così il pupillometro un possibile strumento di screening per l'individuazione di soggetti a rischio di insorgenza di malattia di Alzheimer(79).

Come già precedentemente affermato, il contributo del sistema nervoso parasimpatico nella genesi del PLR è maggiore rispetto a quello dato dalla via noradrenergica; per questo motivo si sono riscontrate maggiori alterazioni degli indici pupillometrici ascrivibili a cambiamenti nell'omeostasi dei centri parasimpatici, piuttosto che di quelli ortosimpatici(81).

SCOPO DELLO STUDIO

Questa tesi si è posta come obiettivo la valutazione di una possibile associazione tra la pupillometria e le funzioni cognitive superiori nei pazienti anziani ospedalizzati, avendo chiara l'importanza della ricerca di metodiche rapide e di facile utilizzo, che si inseriscano come prescreening nell'ambito della valutazione multidimensionale dell'anziano. In particolare, data la crescente prevalenza del declino cognitivo nella popolazione anziana, si è voluto valutare se la pupillometria potesse costituire una valida metodica di supporto nell'ambito della diagnostica delle demenze.

MATERIALI E METODI

1. Partecipanti

Lo studio è stato realizzato su un campione di soggetti ricoverati nella U.O.C. di Geriatria dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso tra marzo e giugno 2023; complessivamente sono stati valutati 118 pazienti, di cui 60 femmine e 58 maschi con un'età media di $86,35 \pm 4,74$ anni.

Sono stati inclusi nello studio pazienti ricoverati per patologie non neurologiche o infettive, mentre sono stati esclusi pazienti che hanno manifestato uno stato confusionale acuto o ipertensione, insorti durante il ricovero e soggetti con pregressa diagnosi di demenza o che per problemi fisici non sono stati in grado di svolgere alcuni items dei test proposti.

2. Materiali

2.1. Mini-Mental State Examination

Per la valutazione cognitiva dei soggetti in esame è stato utilizzato il Mini Mental State Examination (MMSE), ad oggi il test neuropsicologico maggiormente utilizzato a livello mondiale nella diagnosi del declino cognitivo. Esso presenta una sensibilità di 0,81 e una specificità di 0,89 nell'identificazione del decadimento cognitivo(83), nonostante non dia alcun tipo di informazione sull'eziologia del disturbo eventualmente presente. La sua somministrazione è stata effettuata al letto del paziente ed ha necessitato di circa 10-15 minuti, sebbene non vi fossero limitazioni temporali.

Il test è strutturalmente diviso in due parti, la prima delle quali indaga l'orientamento spazio-temporale e i domini della memoria e dell'attenzione e del calcolo, mentre la seconda riguarda il linguaggio e le prassie. Le due sezioni valgono, rispettivamente 21 e 9 punti, con un punteggio massimo di 30; la prima parte, in questa tesi è stata ulteriormente suddivisa nei vari domini in essa compresi, l'orientamento, il cui punteggio massimo ottenibile è di 10 punti, la memoria, che vale 6 punti, e l'attenzione e calcolo che aggiunge ulteriori 5 punti (**Figura 6**).

Figura 6: Mini-Mental State Examination

AREE INDAGATE	PUNTEGGIO
ORIENTAMENTO	
Il paziente sa riferire: giorno del mese, anno, mese, giorno della settimana e stagione.	(0) (1) (2) (3) (4) (5)
Il paziente sa riferire: luogo in cui si trova, a quale piano, città, regione, stato	(0) (1) (2) (3) (4) (5)
MEMORIA	
L'esaminatore pronuncia ad alta voce tre termini (casa, pane, gatto) e chiede al paziente di ripeterli immediatamente. L'esaminatore deve ripeterli fino a quando il paziente non li abbia imparati (max 6 ripetizioni). Tentativi n. _____	(0) (1) (2) (3)
ATTENZIONE E CALCOLO	
Partendo da 100 far contare sottraendo 7 all'indietro fermandosi dopo le prime cinque risposte. In caso di difficoltà di calcolo far scandire al contrario la parola "mondo" ("odnom").	(0) (1) (2) (3) (4) (5)
RICHIAMO DELLE TRE PAROLE (RICHIAMO ALLA MEMORIA)	
Richiamare i tre termini precedentemente imparati.	(0) (1) (2) (3)
LINGUAGGIO	
Il paziente deve riconoscere due oggetti. Come si chiama questo (matita)? Come si chiama questo (orologio)?	(0) (1) (2)

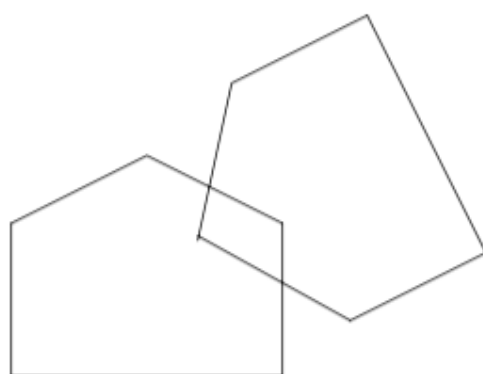
Il paziente deve ripetere la frase "TIGRE CONTRO TIGRE"	(0) (1)
Il paziente deve eseguire un compito su comando: a) prenda un foglio con la mano destra, b) lo pieghi a metà; c) e lo butti dal tavolo/metta sul pavimento.	(0) (1) (2) (3)
Far eseguire al paziente il comando scritto "CHIUDA GLI OCCHI"	(0) (1)
Far scrivere al paziente una frase di senso compiuto formata almeno da soggetto e verbo. N.B. conservare il materiale	(0) (1)
Far copiare al paziente un disegno (pentagoni intersecati). N.B. conservare il materiale	(0) (1)
Totale complessivo	_____/30
Totale complessivo aggiustato	_____/30

CHIUDA

GLI

OCCHI

DISEGNO



Il punteggio grezzo realizzato dal soggetto è stato poi corretto sulla base di due variabili, l'età e la scolarizzazione, secondo quanto elaborato da E. Magni nel 1996(84) (**Tabella II**). Nell'analisi dei dati poi sono stati valutati sia il punteggio grezzo che quello corretto. Il cut off utilizzato per distinguere i soggetti con declino cognitivo da quelli sani è 23: si parla di declino cognitivo lieve se il punteggio di MMSE corretto è compreso tra 18 e 23 e di declino cognitivo severo al di sotto di 18 punti (85).

Tabella II: Coefficienti di correzione del punteggio grezzo di MMSE sulla base di età e scolarità

Classi d'età	65-69 anni	70-74 anni	75-79 anni	80-84 anni	85-89 anni
Istruzione 0-4 anni	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5-7 anni	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8-12 anni	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13-17 anni	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

2.2. Multidimensional Prognostic Index (MPI)

I soggetti inclusi nello studio, sono stati valutati anche da un punto di vista più globale rispetto alla sola funzione cognitiva, tramite l'utilizzo del Multidimensional Prognostic Index. Esso è un indice prognostico di mortalità, non legato ad una malattia specifica, ma costruito attraverso un approccio multidimensionale al paziente anziano; tale approccio prende in considerazione gli aspetti funzionali, cognitivi, nutrizionali, la presenza di comorbidità, i farmaci assunti e informazioni di carattere sociale, permettendo di identificare gli anziani più fragili per fornire loro piani di intervento mirati e personalizzati (86).

In tutti i contesti clinici in cui è stato applicato, l'MPI ha dimostrato un'eccellente accuratezza prognostica per la mortalità a breve (1 mese) e a lungo termine (1 anno), significativamente superiore rispetto al valore prognostico dei singoli test utilizzati al suo interno, a dimostrare che la

multidimensionalità è il criterio più importante nel definire l'outcome clinico del paziente anziano(87).

Il valore dell'MPI viene calcolato grazie ad un algoritmo che include informazioni riguardanti il paziente per un totale di 63 domande, divise in 8 sezioni, una per dominio della valutazione multidimensionale: lo stato funzionale è valutato tramite le scale delle *Activities of Daily Living (ADL)* (Katz, Downs, Cash e Grotz 1970)(88) (**Figura 7**) e delle *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)* (Lawton e Brody 1969)(89) (**Figura 8**); lo stato cognitivo tramite lo *Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)* (Pfeiffer, 1975)(90) (**Figura 9**); lo stato nutrizionale è indagato tramite il *Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)* (Rubenstein, Harker, Salva, Guigoz e Vellas, 2001)(91) (**Figura 10**); il rischio di sviluppo di piaghe da decubito dal *Exton Smith Scale (ESS)* (Bliss, McLaren e Exton-Smith, 1966)(92) (**Figura 11**); le comorbidità vengono esaminate nella *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)* (Linn, Linn e Gurel, 1968)(93) (**Figura 12**); infine vengono inseriti anche il numero di farmaci assunti dal paziente e il suo stato abitativo.

Per ciascun item viene utilizzata una scala a tre livelli (0=nessun problema, 0,5=problemi lievi, 1=problemi gravi), basata su cut-off derivati dalla letteratura riguardanti le singole scale di valutazione(94). Il punteggio finale calcolato dall'algoritmo varia tra 0, assenza di rischio, e 1, rischio massimo di mortalità. Il risultato del test può anche essere espresso in tre livelli di rischio: MPI-1 rischio basso (MPI<0,33), MPI-2 rischio moderato (MPI tra 0,34 e 0,66) e MPI-3 rischio alto (MPI>0,66)(86). L'esecuzione dell'MPI può essere svolta al letto del paziente e richiede tra i 15 e i 25 minuti.

Figura 7: Scala delle ADL

A) <u>FARE IL BAGNO</u> (vasca, doccia, spugnature)	Punteggio
1) Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo).	1
2) Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso).	1
3) Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo.	0
B) <u>VESTIRSI</u> (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)	
1) Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza.	1
2) Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe.	1
3) Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito.	0
C) <u>TOILETTE</u> (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)	
1) Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino).	1
2) Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda.	0
3) Non si reca in bagno per l'evacuazione	0
D) <u>SPOSTARSI</u>	
1) Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore).	1
2) Compie questi trasferimenti se aiutato.	0
3) Allettato, non esce dal letto.	0
E) <u>CONTINENZA DI FECI ED URINE</u>	
1) Controlla completamente feci e urine.	1
2) "Incidenti" occasionali.	0
3) Necessità di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente	0
F) <u>ALIMENTAZIONE</u>	
1) Senza assistenza.	1
2) Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane.	1
3) Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale.	0
PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F)	
/6	

Figura 8: Scala delle IADL

A) USARE IL TELEFONO	1) Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero e lo compone	1
	2) Compone solo alcuni numeri ben conosciuti	1
	3) E' in grado di rispondere al telefono, ma non compone i numeri	1
	4) Non è capace di usare il telefono	0
B) FARE LA SPESA	1) Si prende autonomamente cura di tutte le necessità di acquisti nei negozi	1
	2) E' in grado di effettuare piccoli acquisti nei negozi	0
	3) Necessita di essere accompagnato per qualsiasi acquisto nei negozi	0
	4) E' del tutto incapace di fare acquisti nei negozi	0
C) PREPARARE IL CIBO	1) Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati	1
	2) Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti	0
	3) Scalda pasti preparati o prepara cibi ma non mantiene dieta adeguata	0
	4) Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti	0
D) GOVERNO della CASA	1) Mantiene la casa da solo o con occasionale aiuto (ad es. lavori pesanti)	1
	2) Esegue solo compiti quotidiani leggeri ma livello di pulizia non suffic.	1
	3) Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa	0
	4) Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa	0
E) FARE IL BUCATO	1) Fa il bucato personalmente e completamente	1
	2) Lava le piccole cose (calze, fazzoletti)	1
	3) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	0
F) MEZZI di TRASPORTO	1) Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto	1
	2) Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici	1
	3) Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato	1
	4) Può spostarsi solo con taxi o auto e solo con assistenza	0
	5) Non si sposta per niente	0
G) ASSUNZIONE FARMACI	1) Prende le medicine che gli sono state prescritte	1
	2) Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate	0
	3) Non è in grado di prendere le medicine da solo	0
H) USO DEL DENARO	1) Maneggia le proprie finanze in modo indipendente	1
	2) E' in grado di fare piccoli acquisti	1
	3) E' incapace di maneggiare i soldi	0
PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F+G+H)		/8

Figura 9: Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

	SI	NO
Qual è la data di oggi (giorno, mese, anno)?	0	1
Che giorno della settimana ?	0	1
Qual è il nome di questo posto ?	0	1
Qual è il suo numero di telefono ? (oppure) Qual è il suo indirizzo ?	0	1
Quanti anni ha ?	0	1
Quando è nato ?	0	1
Chi è il presidente della repubblica?	0	1
Chi era il presidente precedentemente ?	0	1
Qual era il cognome di sua mamma prima di sposarsi?	0	1
Sottragga 3 da 20 e da ogni numero fino in fondo	0	1

Numero totale di errori /10

0-2: assenza di deterioramento cognitivo;

3-4: deterioramento cognitivo lieve;

5-7: deterioramento cognitivo moderato;

8-10: deterioramento cognitivo grave

Figura 10: Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)

ITEMS		PUNTEGGIO
SCREENING		
A	L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi tre mesi a causa di perdita di appetito, problemi digestivi o difficoltà di masticazione o deglutizione?	0 = Grave calo dell'apporto alimentare 1 = Moderato calo dell'apporto alimentare 2 = Nessun calo dell'apporto alimentare
B	Perdita di peso involontaria negli ultimi 3 mesi?	0 = Calo ponderale superiore a 3 kg 1 = Non sa 2 = Calo ponderale compreso tra 1 e 3 kg 3 = Assenza di calo ponderale
C	Mobilità?	0 = Costretto a letto o su una poltrona 1 = In grado di alzarsi dal letto/ dalla poltrona, ma non di uscire 2 = In grado di uscire
D	Il paziente ha sofferto di stress psicologici o malattie acute negli ultimi tre mesi?	0 = Sì 1 = No
E	Problemi neuropsicologici?	0 = Demenza o depressione grave 1 = Depressione moderata 2 = Nessun problema psicologico
F	Indice di massa corporea (IMC)? (peso in kg/statura in m ²)	0 = IMC inferiore a 19 1 = IMC compreso tra 19 e 21 2 = IMC compreso tra 21 e 23 3 = IMC pari o superiore a 23
VALUTAZIONE SCREENING (totale parziale max 14 punti)		12-14 = stato nutrizionale normale 8-11 = rischio malnutrizione 0-7 = malnutrito

Figura 11: Exton Smith Scale (ESS)

Condizioni	Punteggio
Condizioni generali	
Pessime	1
Scadenti	2
Discrete	3
Buone	4
Incontinenza	
Doppia	1
Abituale	2
Occasionale	3
Assente	4
Stato Mentale	
Stuporoso	1
Confuso	2
Apatico	3
Lucido	4
Mobilità	
Immobile	1
Molto limitata	2
Leggermente limitata	3
Normale	4
Deambulazione	
Allettato	1
Sedia a rotelle	2
Si aiuta	3
Normale	4

Punteggio /20

(20-15: rischio assente; 14-13: rischio lieve; 12-5: rischio elevato)

Figura 12: Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

1) Patologie cardiache (solo cuore)	①	②	③	④	⑤
2) Ipertensione	①	②	③	④	⑤
si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente					
3) Patologie vascolari sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico	①	②	③	④	⑤
4) Patologie respiratorie polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe	①	②	③	④	⑤
5) O.O.N.G.L. occhio, orecchio, naso, gola, laringe	①	②	③	④	⑤
6) Apparato GI superiore esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas	①	②	③	④	⑤
7) Apparato GI inferiore intestino, ernie	①	②	③	④	⑤
8) Patologie epatiche solo fegato	①	②	③	④	⑤
9) Patologie renali solo rene	①	②	③	④	⑤
10) Altre patologie genito-urinarie ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali	①	②	③	④	⑤
11) Sistema muscolo-scheletro-cuti muscoli, scheletro, tegumenti	①	②	③	④	⑤
12) Patologie sistema nervoso sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza	①	②	③	④	⑤
13) Patologie endocrine-metaboliche include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici	①	②	③	④	⑤
14) Patologie psichiatriche-comportamentali include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi	①	②	③	④	⑤

①: assente; ②: lieve; ③: moderato; ④: grave; ⑤: molto grave

Indice di severità: _____

Indice di comorbidità: _____

2.3. Pupillometria

Per la valutazione del riflesso pupillare è stato utilizzato un pupillometro portatile a infrarossi della NeurOptics Npi®-200 (NeurOptics®, Irvine, CA, USA). Lo strumento, posizionato ad una distanza predefinita dall'occhio del paziente, produce uno stimolo luminoso di intensità fissa (1000Lux) e di durata di 3,2 secondi; grazie alla presenza di una camera ad infrarossi, vengono valutati una serie di parametri pupillometrici dinamici in risposta allo stimolo luminoso.

La valutazione quantitativa del riflesso pupillare, effettuata in entrambi gli occhi, suddivide la sua reattività in diversi parametri, tra cui la latenza di costrizione (LAT, secondi), la variazione percentuale del diametro pupillare (%CH), la velocità media e massima di costrizione (CV e MCV, mm/s) e la velocità di dilatazione successiva (DV, mm/s), oltre alle dimensioni massime

e minime della pupilla (Dia e MIN, mm). La reattività pupillare viene riassunta dal Neurological Pupil Index (NPI), un valore che varia da 0 a 5, calcolato da un algoritmo di proprietà dell'azienda produttrice che include tutti gli altri parametri. Tutti i parametri vengono misurati automaticamente dallo strumento e salvati nella memoria della SmartGuard del pupillometro. Dei parametri misurabili tramite pupillometria, in questa tesi sono stati analizzati Npi, Dia, MIN, %CH, CV e LAT sia dell'occhio destro che del sinistro.

3. Metodi

Lo studio è stato svolto valutando i pazienti direttamente nel loro letto ospedaliero in condizioni di silenzio e tranquillità; prima dell'esecuzione dei test è stato richiesto il consenso informato alla partecipazione allo studio.

Il protocollo di valutazione dei soggetti ha previsto, per prima cosa, la valutazione cognitiva tramite somministrazione di MMSE, in modo da garantire la massima concentrazione del soggetto durante l'analisi della performance cognitiva. Il test non è stato eseguito in soggetti che avessero stato di confusione mentale acuta, ipertensione o sepsi in fase acuta. Successivamente è stata condotta la valutazione pupillometrica: le condizioni ambientali, in termini di illuminazione, sono state mantenute costanti tra i diversi partecipanti tenendo le persiane alzate e spegnendo la luce posta sulla testiera del letto; l'esame pupillometrico è stato eseguito sequenzialmente prima sull'occhio destro e poi sul sinistro. Infine, l'iter di valutazione è stato completato con il calcolo di MPI, tramite l'analisi delle cartelle cliniche e tramite la somministrazione dei questionari previsti ai pazienti o ai caregivers.

4. Analisi statistiche

I dati sono stati analizzati inizialmente attraverso statistiche descrittive e presentati in tabelle come valore medio \pm deviazione standard, prima relative alla popolazione generale, poi distinte per sesso.

In un campione di 11 soggetti è stata calcolato l'indice di riproducibilità intra ed inter-operatore relativo al pupillometro; a tal fine è stato calcolato il test alfa di Cronbach.

È stata calcolata la prevalenza di soggetti con MMSE indicativo di decadimento intellettuale assente, lieve e severo e la prevalenza di soggetti con MPI indicativo di rischio basso, moderato e alto.

Il t-test per dati non appaiati è stato utilizzato per verificare se vi fossero differenze significative tra i soggetti di sesso maschile e femminile rispetto alle principali variabili in studio.

Analisi di correlazione sono state usate per valutare il grado di associazione tra variabili pupillometriche e le altre variabili in studio, in particolare MPI e MMSE, considerando anche i singoli domini valutati dal test.

Una regressione multipla stepwise è stata utilizzata per testare il valore predittivo della latenza del riflesso pupillare allo stimolo luminoso rispetto al punteggio di MMSE non corretto e del MPI, considerando sesso, età e scolarità quali variabili indipendenti.

Il livello di significatività statistica è $p < 0.05$ per tutte le variabili in studio. Tutte le analisi sono state effettuate tramite il pacchetto statistico SPSS 25.

RISULTATI

L'analisi di questa tesi è stata condotta su un campione di 118 soggetti (60 femmine e 58 maschi) con età media di $86,35 \pm 4,74$ anni, ricoverati presso l'U.O.C di Geriatria dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. I principali motivi di ricovero dei pazienti in esame sono esposti in **Figura 13**; le patologie cardiovascolari rappresentano la più comune causa di accesso al reparto, con il 41% dei casi.

Le principali caratteristiche alla valutazione basale della popolazione in studio (media \pm DS) sono presentate in **Tabella III**. L'MPI medio è risultato di $0,46 \pm 0,15$ ed il MMSE medio non corretto di $23,01 \pm 4,88$.

In **Tabella IV** sono confrontate le principali caratteristiche nei soggetti di sesso maschile e femminile. I soggetti di sesso femminile hanno presentato valori di MPI significativamente più elevati e punteggio nel task di attenzione e calcolo minore rispetto ai soggetti di sesso maschile. Al contrario nessuna differenza significativa è stata evidenziata rispetto ai valori di MMSE grezzi e corretti per età e scolarità, né nelle variabili pupillometriche.

Nella **Tabella V** sono riportati i coefficienti di correlazione relativi al pupillometro intra-classe ed inter-classe calcolati secondo Alpha di Cronbach sulla media di due misure per ciascuno dei due operatori (A e F) su un totale di 11 soggetti. I dati mostrano un alto livello di riproducibilità intra ed inter-individuale per tutti i parametri ($>0,8$) ad eccezione della latenza dell'occhio destro, per il quale il coefficiente di correlazione intra e inter operatore risulta compreso tra 0,7 e 0,8.

In **Figura 14** è mostrata la prevalenza di decadimento intellettivo in relazione ai valori di MMSE, suddividendo la popolazione in soggetti con MMSE >23 (assenza di decadimento intellettivo), MMSE compreso tra 18 e 23 (decadimento intellettivo lieve) e MMSE < 18 (decadimento intellettivo severo). La prevalenza delle tre condizioni è stata rispettivamente dell'14,4 %, del 21,2% e del 64,4 %. In **Figura 15** è mostrata la popolazione in studio è stata suddivisa sulla base dei valori di MPI, MPI $< 0,33$ (rischio basso), MPI compreso tra 0,34 e 0,66 (rischio

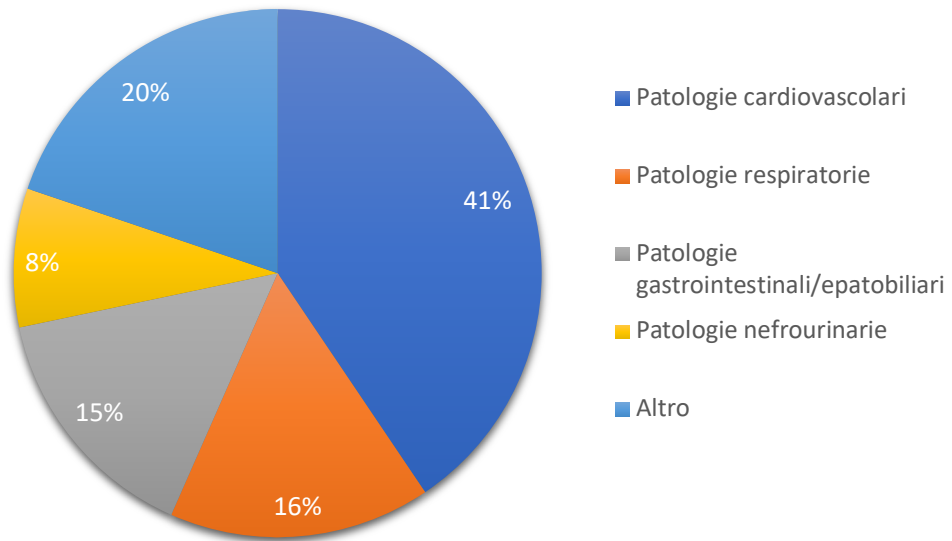
Figura 13: Principali motivi di ricovero dei soggetti in esame

Tabella III: Caratteristiche della popolazione in esame

	N	Media \pm DS	Minimo	Massimo
Età	118	86,35 \pm 4,74	77	98
MPI	116	0,46 \pm 0,15	0,13	0,88
MMSE grezzo	118	23,01 \pm 4,88	8	30
MMSE corretto	118	23,78 \pm 4,63	10	30
Orientamento spazio-temporale	118	7,77 \pm 2,11	1	10
Memoria	118	4,63 \pm 1,23	1	6
Attenzione e calcolo	118	3,05 \pm 1,75	0	5
Linguaggio e prassie	118	7,53 \pm 1,38	4	9
Npi OD	117	4,42 \pm 0,43	2,5	4,9
Dia OD (mm)	117	3,47 \pm 0,89	1,88	6,02
MIN OD (mm)	117	2,45 \pm 0,59	1,35	4,2
CH OD (%)	117	29,54 \pm 6,99	6	45
CV OD (mm/s)	117	1,81 \pm 0,68	0,18	4,09
LAT OD (sec)	117	0,25 \pm 0,05	0,13	0,40
Npi OS	117	4,40 \pm 0,44	2,3	4,9
Dia OS (mm)	117	3,60 \pm 0,84	1,77	6,11
MIN OS (mm)	117	2,49 \pm 0,52	1,27	4,12
CH OS (%)	117	30,13 \pm 7,65	7	44
CV OS (mm/s)	117	1,99 \pm 0,71	0,39	3,59
LAT OS (sec)	117	0,26 \pm 0,04	0,20	0,43

MPI: multidimensional prognostic index, MMSE grezzo: Mini-Mental State Examination punteggio grezzo, MMSE corretto: Mini-Mental State Examination punteggio corretto, Npi OD: Neurological Pupil Index dell'occhio destro, Dia OD: diametro pupillare massimo dell'occhio destro, MIN OD: diametro pupillare minimo dell'occhio destro CH OD: variazione percentuale del diametro pupillare dell'occhio destro, CV OD: velocità di costrizione dell'occhio destro, LAT OD: latenza dell'occhio destro allo stimolo luminoso, Npi OS: Neurological Pupil Index dell'occhio sinistro, Dia OS: diametro pupillare massimo dell'occhio sinistro, MIN OS: diametro pupillare minimo dell'occhio sinistro, CH OS: variazione percentuale del diametro pupillare dell'occhio sinistro, CV OS: velocità di costrizione dell'occhio sinistro, LAT OS: latenza dell'occhio sinistro allo stimolo luminoso.

Tabella IV: Caratteristiche della popolazione in esame distinte per sesso

	Soggetti m ± DS	Uomini m ± DS	Donne m ± DS
Età¹	86,35 ± 4,74	85,97 ± 5,02	86,72 ± 4,48
MPI²	0,46 ± 0,15	0,42 ± 0,14	0,49 ± 0,15*
MMSE grezzo¹	23,01 ± 4,88	23,60 ± 4,53	22,43 ± 5,16
MMSE corretto¹	23,78 ± 4,63	24,17 ± 4,24	23,40 ± 4,97
Orientamento spazio-temporale¹	7,77 ± 2,11	8,03 ± 1,84	7,52 ± 2,33
Memoria¹	4,63 ± 1,23	4,43 ± 1,27	4,82 ± 1,17
Attenzione e calcolo¹	3,05 ± 1,75	3,41 ± 1,62	2,70 ± 1,82*
Linguaggio e prassie¹	7,53 ± 1,38	7,69 ± 1,31	7,37 ± 1,43
Npi OD³	4,40 ± 0,44	4,46 ± 0,32	4,34 ± 0,52
Dia OD (mm)³	3,47 ± 0,88	3,41 ± 0,89	3,54 ± 0,88
MIN OD (mm)³	2,43 ± 0,59	2,39 ± 0,62	2,47 ± 0,56
CH OD (%)³	29,56 ± 6,98	29,64 ± 7,07	29,46 ± 6,96
CV OD (mm/s)³	1,81 ± 0,68	1,74 ± 0,61	1,88 ± 0,74
LAT OD (sec)³	0,25 ± 0,05	0,26 ± 0,05	0,25 ± 0,06
Npi OS⁴	4,40 ± 0,44	4,46 ± 0,32	4,34 ± 0,52
Dia OS (mm)⁴	3,60 ± 0,84	3,49 ± 0,78	3,70 ± 0,88
MIN OS (mm)⁴	2,49 ± 0,52	2,41 ± 0,47	2,56 ± 0,57
CH OS (%)⁴	30,13 ± 7,65	30,26 ± 7,65	30,0 ± 7,70
CV OS (mm/s)⁴	1,99 ± 0,71	1,99 ± 0,71	1,99 ± 0,71
LAT OS (sec)⁴	0,26 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,26 ± 0,04

¹: numerosità=118 (58 uomini e 60 donne), ²: numerosità=116 (56 uomini e 59 donne),

³: numerosità=117 (58 uomini e 59 donne), ⁴: numerosità=117 (57 uomini e 60 donne)

MPI: multidimensional prognostic index, MMSE grezzo: Mini-Mental State Examination punteggio grezzo, MMSE corretto: Mini-Mental State Examination punteggio corretto, Npi OD: Neurological Pupil Index dell'occhio destro, Dia OD: diametro pupillare massimo dell'occhio destro, MIN OD: diametro pupillare minimo dell'occhio destro CH OD: variazione percentuale del diametro pupillare dell'occhio destro, CV OD: velocità di costrizione dell'occhio destro, LAT OD: latenza dell'occhio destro allo stimolo luminoso, Npi OS: Neurological Pupil Index dell'occhio sinistro, Dia OS: diametro pupillare massimo dell'occhio sinistro, MIN OS: diametro pupillare minimo dell'occhio sinistro, CH OS: variazione percentuale del diametro pupillare dell'occhio sinistro, CV OS: velocità di costrizione dell'occhio sinistro, LAT OS: latenza dell'occhio sinistro allo stimolo luminoso
*: Differenze significative rispetto agli uomini: p < 0,05

Tabella V: Indici di riproducibilità intra e interoperatore relativi al pupillometro

	Coefficiente di correlazione intra-classe, operatore 1	Coefficiente di correlazione intra-classe, operatore 2	Coefficiente di correlazione inter-classe
Npi OD	0,81	0,95	0,85
Dia OD (mm)	0,97	0,97	0,94
MIN OD (mm)	0,95	0,98	0,94
LAT OD (sec)	0,75	0,70	0,73
Npi OS	0,92	0,96	0,86
Dia OS (mm)	0,96	0,96	0,93
MIN OS (mm)	0,95	0,91	0,95
LAT OS (sec)	0,87	0,85	0,86

Npi OD: Neurological Pupil Index dell'occhio destro, Dia OD: diametro pupillare massimo dell'occhio destro, MIN OD: diametro pupillare minimo dell'occhio destro, ioreLAT OD: latenza dell'occhio destro allo stimolo luminoso, Npi OS: Neurological Pupil Index dell'occhio sinistro, Dia OS: diametro pupillare massimo dell'occhio sinistro, MIN OS: diametro pupillare minimo dell'occhio sinistro, LAT OS: latenza dell'occhio sinistro allo stimolo luminoso.

Figura 14: Distribuzione delle classi di decadimento intellettivo sulla base dei valori di MMSE corretto nella popolazione in esame

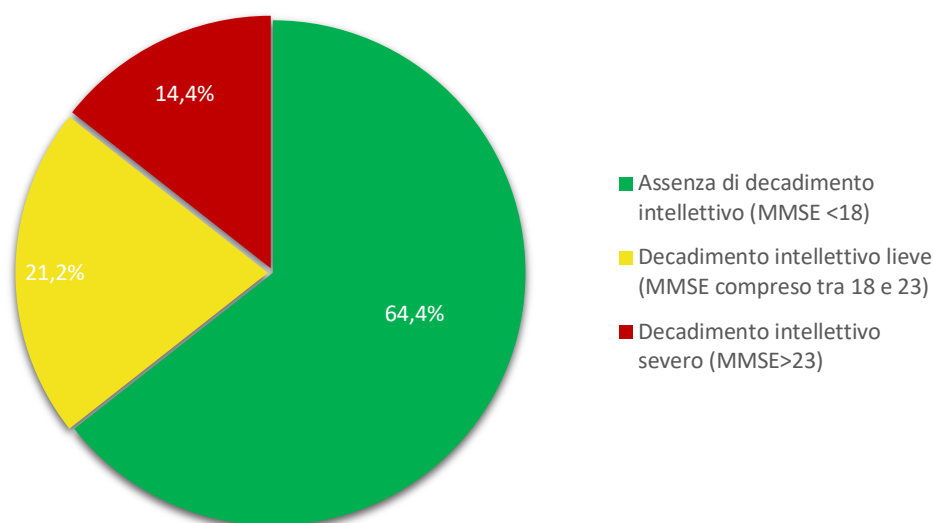
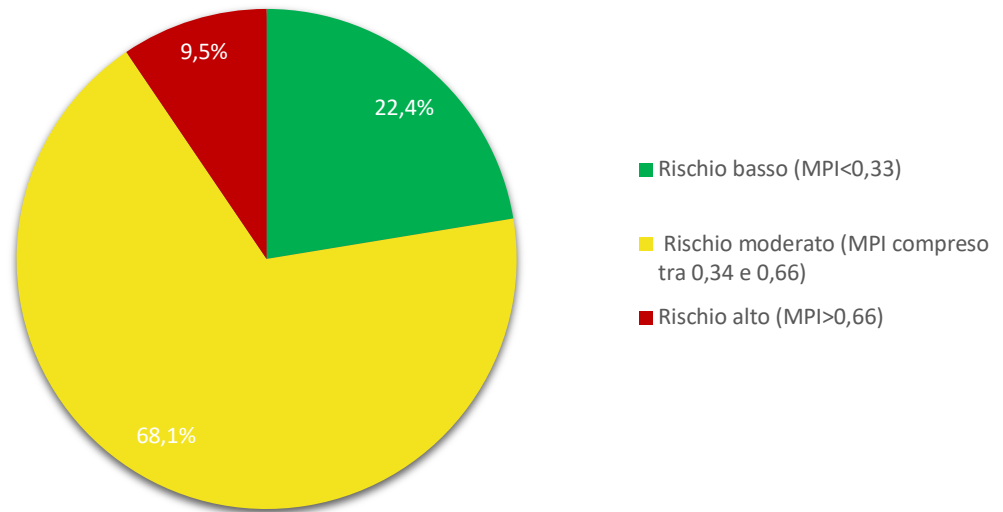


Figura 15: Distribuzione delle classi di rischio sulla base dei valori di MPI nella popolazione in esame



moderato) ed $MPI > 0,66$ (rischio alto). La prevalenza delle tre condizioni è stata rispettivamente del 22,4%, del 68,1% e del 9,5 %.

In **Tabella VI** sono mostrate le correlazioni tra le principali variabili in studio. L'indice Npi, valutato sia all'occhio destro (OD) che sinistro (OS), non ha evidenziato correlazione con MPI o MMSE, né con i diversi domini indicati dal MMSE. I valori di Latenza dell'occhio sinistro e destro hanno mostrato buon grado di correlazione tra loro ($R^2=0,552$ $p<0,001$). La velocità di contrazione OS è risultata direttamente correlata ai task di linguaggio e prassia valutati con MMSE.

L'indice Npi e la percentuale di variazione del diametro pupillare dell'OS presentano una correlazione inversa con l'età, cosa non evidenziata per l'OD.

La latenza allo stimolo dell'OS è risultata direttamente correlata ad età ed MPI ed inversamente correlata al MMSE, sia non corretto, che corretto per età e scolarità (**Figura 16**, **Figura 17** e **Figura 18**). Risultati simili sono stati osservato per l'OD.

Rispetto ai singoli domini di MMSE, correlazione inversa è stata osservata con i domini di memoria, attenzione e calcolo e linguaggio e prassia per l'OS e con linguaggio e prassia per l'OD.

Eseguendo delle correlazioni parziali, anche dopo aggiustamento per età e sesso, le correlazioni della latenza del riflesso dell'OS e OD con MPI e MMSE si sono mantenute significative.

Da una regressione logistica stepwise nella quale sono state considerate come variabile dipendente il punteggio di MMSE grezzo e come variabili indipendenti età, sesso, latenza allo stimolo dell'OS e scolarità è stato evidenziato che la latenza allo stimolo dell'OS è in grado di spiegare il 12,3% della varianza.

In una seconda regressione logistica stepwise, considerando come variabile dipendente l'MPI con le medesime variabili indipendenti, la latenza allo stimolo dell'OS ed il sesso sono stati in grado di spiegare rispettivamente il 6,1% ed il 4% della varianza.

Tabella VI: Matrice di correlazione tra le principali variabili dello studio

	<i>Età'</i>	<i>MPI</i>	<i>MMSE corretto</i>	<i>MMSE grezzo</i>	<i>Orientamento temporo-spaziale</i>	<i>Memoria</i>	<i>Attenzione e calcolo</i>	<i>Linguaggio e prassie</i>	<i>Npi OD</i>	<i>Dia OD (mm)</i>	<i>MIN OD (mm)</i>	<i>CH OD (%)</i>	<i>CV OD (mm/s)</i>	<i>LAT OD (sec)</i>	<i>Npi OS</i>	<i>Dia OS (mm)</i>	<i>MIN OS (mm)</i>	<i>CH OS (%)</i>	<i>CV OS (mm/s)</i>	<i>LAT OS (sec)</i>	
Età	1,00																				
MPI	0,25	1,00																			
MMSE corretto	-0,12	-0,47	1,00																		
MMSE grezzo	-0,21	-0,49	0,99	1,00																	
Orientamento temporo-spaziale	-0,17	-0,50	0,84	0,85	1,00																
Memoria	-0,18	-0,15	0,61	0,62	0,41	1,00															
Attenzione e calcolo	-0,09	-0,35	0,75	0,76	0,49	0,25	1,00														
Linguaggio e prassie	-0,19	-0,42	0,68	0,70	0,48	0,31	0,40	1,00													
Npi OD	0,04	-0,00	-0,05	-0,06	-0,07	0,02	-0,02	-0,00	1,00												
Dia OD (mm)	-0,08	0,06	0,03	0,04	-0,01	0,01	0,00	0,08	-0,68	1,00											
MIN OD (mm)	-0,05	0,05	0,03	0,03	0,00	-0,00	0,00	0,05	-0,88	0,93	1,00										
CH OD (%)	-0,07	0,03	0,03	0,05	-0,06	0,02	0,10	0,12	0,38	0,32	-0,03	1,00									
CV OD (mm/s)	-0,02	0,02	0,10	0,12	0,01	0,09	0,07	0,15	-0,21	0,68	0,48	0,63	1,00								
LAT OD (sec)	0,16 ⁴	0,36 ³	-0,19 ¹	-0,19 ¹	-0,16	-0,11	-0,09	-0,26 ²	-0,24	0,06	0,20	-0,36	-0,18	1,00							
Npi OS	-0,21 ¹	0,00	-0,06	-0,05	-0,02	0,06	-0,09	-0,00	0,58	-0,39	-0,52	0,27	-0,19	-0,21	1,00						
Dia OS (mm)	0,04	0,10	0,03	0,04	0,00	0,01	-0,04	0,13	-0,52	0,81	0,75	0,30	0,66	0,02	-0,48	1,00					
MIN OS (mm)	0,14	0,07	0,07	0,07	0,02	-0,02	0,03	0,12	-0,66	0,74	0,78	-0,00	0,47	0,13	-0,80	0,88	1,00				
CH OS (%)	-0,22 ¹	0,04	-0,03	0,00	0,00	0,06	-0,08	0,07	0,14	0,32	0,11	0,65	0,51	-0,23	0,50	0,41	-0,05	1,00			
CV OS (mm/s)	-0,13	-0,05	0,11	0,13	0,08	0,10	0,01	0,24 ²	-0,07	0,53	0,34	0,55	0,67	-0,28	0,12	0,68	0,36	0,78	1,00		
LAT OS (sec)	0,21 ¹	0,27 ¹	-0,19 ¹	-0,22 ¹	-0,13	-0,18 ¹	-0,20 ¹	-0,17 ⁴	-0,09	-0,09	0,00	-0,34	-0,27	0,55 ³	-0,23	-0,12	0,05	-0,40	-0,47	1,00	

¹: $p < 0,05$ ²: $p < 0,01$ ³: $p < 0,001$

⁴: $0,05 < p < 0,10$ (bordeline)

MPI: multidimensional prognostic index, MMSE grezzo: Mini-Mental State Examination punteggio grezzo, MMSE corretto: Mini-Mental State Examination punteggio corretto, Npi OD: Neurological Pupil Index dell'occhio destro, Dia OD: diametro pupillare massimo dell'occhio destro, MIN OD: diametro pupillare minimo dell'occhio destro CH OD: variazione percentuale del diametro pupillare dell'occhio destro, CV OD: velocità di costrizione dell'occhio destro, LAT OD: latenza dell'occhio destro allo stimolo luminoso, Npi OS: Neurological Pupil Index dell'occhio sinistro, Dia OS: diametro pupillare massimo dell'occhio sinistro, MIN OS: diametro pupillare minimo dell'occhio sinistro, CH OS: variazione percentuale del diametro pupillare dell'occhio sinistro, CV OS: velocità di costrizione dell'occhio sinistro, LAT OS: latenza dell'occhio sinistro allo stimolo luminoso

Figura 16: Correlazione tra LAT OS (sec) ed età (anni)

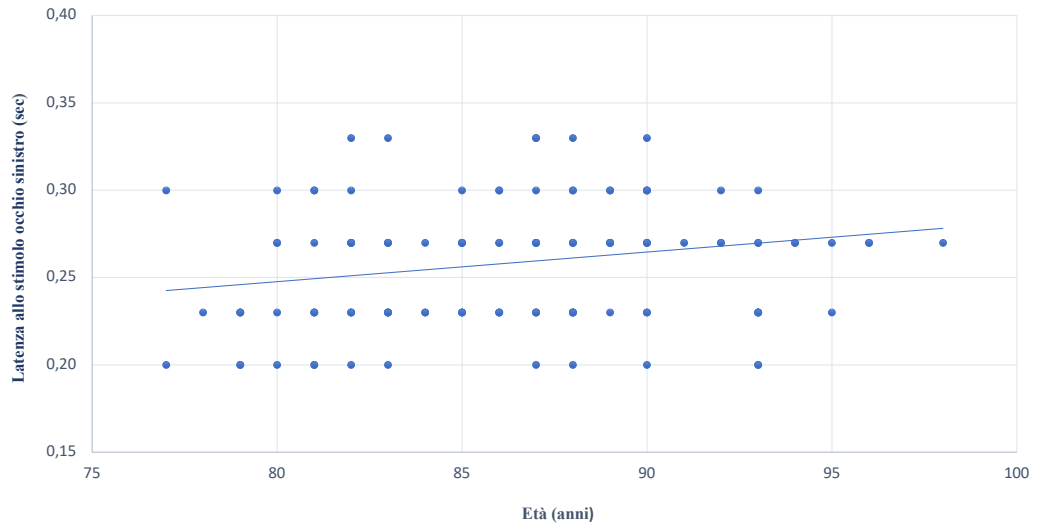


Figura 17: Correlazione tra LAT OS (sec) e MPI

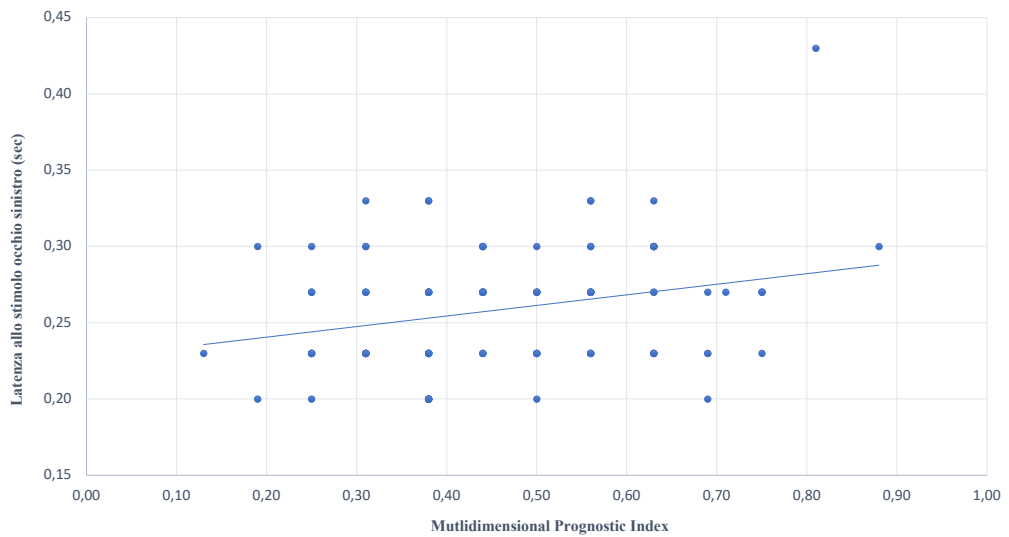
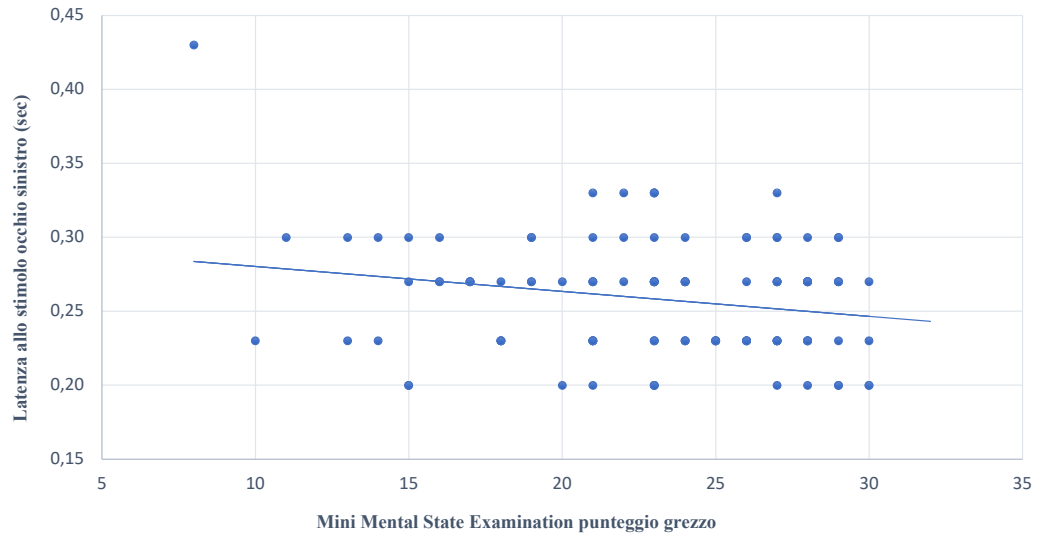


Figura 18: Correlazione tra LAT OS (sec) e MMSE grezzo

DISCUSSIONE

Questa tesi si è posta come obiettivo quello di valutare la relazione tra le principali variabili pupillometriche e le funzioni cognitive nei pazienti anziani, con il fine di ricercare una metodica rapida e di facile utilizzo per la valutazione preliminare del declino cognitivo tipico dell'anziano e più in generale della sua valutazione multidimensionale.

Da questa analisi, le principali associazioni emerse sono una correlazione inversa della latenza allo stimolo luminoso sia dell'OS che dell'OD con il MMSE sia corretto che non ed una correlazione diretta con MPI.

Pupillometria e variabili demografiche

Le variabili demografiche considerate in questa tesi sono state età e sesso.

Per quanto riguarda l'età è stata evidenziata una sua correlazione diretta con la latenza allo stimolo luminoso sia dell'OS che dell'OD. Inoltre, l'età risulta essere inversamente correlata anche con Npi e la variazione percentuale del diametro pupillare (%CH) dell'OS.

Da sottolineare è il fatto che, al contrario della correlazione tra età e latenza, riscontrata per entrambi gli occhi, quelle tra età e Npi e %CH sono state evidenziate solo per l'OS. Nonostante non siano chiari i motivi di questo risultato, analizzando gli indici di riproducibilità intraoperatore, generalmente molto buoni (**Tabella V**), la variabilità intraoperatore non sembra essere in grado di spiegare la mancata concordanza di risultati tra OS e OD osservata nel presente studio.

Sebbene gli studi in letteratura siano pochi, emergono delle evidenze a favore di una correlazione diretta e moderata della latenza allo stimolo luminoso di entrambi gli occhi con l'età(48), dato che viene confermato in questa tesi. Al contrario questo lavoro si discosta dalla letteratura, per quanto riguarda la velocità di costrizione (CV): gli studi indicano l'esistenza di una correlazione inversa tra essa e l'età(48), che invece non trova conferma dai dati da noi raccolti.

L'ampiezza di dilatazione pupillare, dagli studi più recenti non sembra essere correlata all'età(48), tuttavia in questa tesi invece viene evidenziata una correlazione inversa che andrà verificata in casistiche più ampie.

Altro aspetto che emerge dalla letteratura è una diminuzione del diametro medio pupillare con l'avanzare dell'età(41,47), dato non valutato in questo lavoro, sebbene l'analisi dei valori massimi e minimi del diametro pupillare a seguito dello stimolo luminoso non abbiano mostrato correlazione con l'età.

Per quanto riguarda il sesso la letteratura sostiene che esso non influenzi in alcun modo gli indici pupillometrici, elemento confermato anche dai nostri dati (**Tabella IV**), in quanto nessuna delle differenze riscontrate tra i valori medi delle diverse variabili pupillometriche nelle donne e negli uomini risulta essere statisticamente significativa.

Pupillometria e declino cognitivo

L'associazione tra la pupillometria e le funzioni cognitive emerge dalla letteratura fin dagli anni '60 in cui si è stata dimostrata, per la prima volta, una correlazione tra il diametro pupillare e lo sforzo cognitivo svolto dal soggetto; questo poi è stato più volte riconfermato da vari studi nell'ambito di diversi domini cognitivi, quali la memoria(72), l'attenzione, la percezione(74) e il linguaggio(49).

Questa tesi si discosta dalla maggior parte degli studi precedentemente citati in quanto volta a ricercare un'associazione non tra la pupillometria e lo sforzo cognitivo nel suo attuarsi, ma più in generale tra essa e le funzioni cognitive globali del soggetto anziano a riposo valutate con MMSE.

Come indicatore generale delle funzioni cognitive è stato utilizzato il MMSE per il quale si è stata evidenziata una correlazione inversa con la latenza allo stimolo luminoso sia dell'OS che dell'OD. Tale relazione è stata confermata sia con il punteggio corretto per età e scolarità secondo Magni, che con quello grezzo del MMSE.

La forza della correlazione tra latenza di entrambi gli occhi e il MMSE è stata supportata anche dall'esecuzione di correlazioni parziali che hanno visto il mantenersi della significatività anche dopo l'aggiustamento per età e per sesso. D'altra parte, però l'esecuzione di una regressione logistica stepwise, nella quale sono state considerate come variabile dipendente il punteggio di MMSE grezzo e come variabili indipendenti età, sesso, latenza allo stimolo dell'OS e scolarità, ha messo in evidenza come la varianza della funzione cognitiva spiegata dalla latenza allo stimolo dell'OS sia ridotta, circa il 12%, sottolineando però la forza della relazione anche inserendo altre variabili confondenti.

Un elemento di novità di questo studio rispetto alla letteratura, ed elemento di novità rispetto alla letteratura, è la ricerca di una correlazione tra gli indici pupillometrici e i singoli domini cognitivi indagati dal MMSE, con il fine di comprendere se la correlazione individuata tra latenza e MMSE sia da attribuirsi ad un'associazione con precisi domini cognitivi.

Da questo lavoro è emersa una correlazione inversa tra la latenza dell'OS e il punteggio medio ottenuto dal campione in esame nei domini di memoria, attenzione e calcolo e linguaggio e prassie. Per quanto riguarda la latenza dell'OD essa ha evidenziato una correlazione con il dominio di linguaggio e prassie. Anche in questo caso, come già evidenziato per l'età, sembra esserci una miglior correlazione degli indici pupillometrici dell'OS, rispetto all'OD, sebbene tale dato non abbia conferma in letteratura, né vengano sottolineate delle motivazioni fisiologiche o ambientali che possano giustificare tali differenze. Ulteriori studi in materia permetteranno di comprendere se sia un fenomeno riconducibile ad un'effettiva asimmetria fisiologica o se sia attribuibile alle modalità legate alla misurazione delle variabili pupillometriche.

Si fa notare inoltre, come i dati raccolti non evidenzino alcuna correlazione tra Npi e MMSE grezzo e corretto, né con i singoli domini del MMSE; l'Npi rappresenta l'indice pupillometrico principalmente utilizzato in ambito neurointensivistico, riassuntivo di tutti gli altri parametri. Il calcolo di tale parametro è tuttavia automatico e l'algoritmo utilizzato non è stato pubblicato

dalla casa produttrice. Il fatto di non conoscere in che modo avvenga tale calcolo, rende difficile analizzare il contributo relativo apportato dai singoli parametri pupillometrici; l'unica supposizione possibile, quindi, sulla base dei dati emersi da questa tesi, è che le funzioni cognitive non siano correlabili tanto alla reattività pupillare considerata nella sua globalità, espressa dall'Npi, quanto piuttosto a specifici parametri che descrivono il PLR, in particolare la latenza.

Alla luce di questi dati si riportano alcune evidenze dalla letteratura che forniscono un ulteriore elemento a sostegno di una correlazione tra la dinamica pupillare regolata da vie sottocorticali e le funzioni cognitive superiori.

Alcuni studi di neuroimaging, infatti, tramite l'applicazione della metodica BOLD allo studio di risonanza magnetica, hanno dimostrato una correlazione diretta tra il diametro pupillare e il segnale BOLD relativo all'attivazione di specifiche aree cerebrali, quali il Locus Coeruleus (LC), la corteccia cingolata anteriore(67,68) e il talamo, la corteccia paracingolata, la corteccia dell'insula destra e la corteccia orbitofrontale(69).

Ciò ad indicare come vi siano sempre più evidenze a favore di un legame anatomico tra i circuiti sottocorticali coinvolti nel PLR e le funzioni cognitive superiori, nonostante la via neuronale precisa non sia ancora stata individuata.

I risultati di questa tesi, se confermati da ulteriori studi su campioni più ampi, quindi, suggeriscono come la pupillometria potrebbe, in futuro essere impiegata come test di screening su ampie popolazioni per una valutazione cognitiva preliminare del soggetto anziano.

Ulteriori evidenze presenti in letteratura, riguardanti la demenza più comune, l'Alzheimer, inoltre, sostengono che nel corso della patologia si verificano delle alterazioni degli indici pupillometrici, in particolare l'aumento del tempo di latenza, la riduzione del %CH, del Dia e del MIN(74,77-79).

In questa tesi non sono stati coinvolti pazienti con demenza diagnosticata, quindi, la correlazione tra la latenza e le funzioni cognitive sembra sussistere oltre che in caso di declino cognitivo, anche nelle fasi precliniche o lievi della

demenza. Il fatto che, invece, il %CH, il Dia e il MIN non correlino con il MMSE potrebbe sottointendere una loro alterazione solo in caso di demenza manifesta.

Le basi fisiopatologiche che giustificano queste alterazioni sembrano attribuibili alla disfunzione autonoma presente in vari tipi di demenza(38), che, sempre con riferimento alla malattia di Alzheimer, paiono addirittura manifestarsi nelle fasi precliniche della patologia, rendendo potenzialmente la pupillometria una metodica di screening per l'individuazione di soggetti a rischio di insorgenza della malattia(79). Tuttavia, allo stato attuale, l'eventuale utilizzo degli indici pupillometrici nell'ambito della diagnostica delle demenze deve essere considerato con cautela, e necessita di ulteriori studi con numerosità più ampie.

Pupillometria e outcomes secondari

Oltre alla valutazione di una correlazione tra la pupillometria e le funzioni cognitive volta alla ricerca di una metodica di facile utilizzo per la valutazione cognitiva del paziente anziano, questa tesi si è posta l'obiettivo secondario di indagare anche una possibile associazione tra la pupillometria e un solido indice geriatrico di valutazione multidimensionale del soggetto anziano, l'MPI.

Dai dati raccolti è emersa una correlazione diretta, statisticamente significativa, tra la latenza allo stimolo luminoso sia dell'OD che dell'OS. Ciò, quindi, mette in relazione la fragilità dell'anziano con il tempo in cui si manifesta il riflesso di costrizione pupillare in seguito ad uno stimolo luminoso.

Tale risultato precedentemente non descritto in letteratura, si configura come un elemento di novità rispetto alle attuali conoscenze sul tema della valutazione multidimensionale, di fondamentale importanza nel paziente anziano.

Tuttavia, quale dominio di MPI sia maggiormente correlato con gli indici pupillometrici non è stato oggetto di questa tesi e sarà considerato in analisi future su popolazioni più ampie.

Tuttavia, proprio per il fatto che MPI è un indice complesso, e di lunga esecuzione, questo risultato, se confermato da ulteriori studi su campioni più ampi ed eterogenei, potrebbe confermare i dati preliminari di questa tesi, a supporto dell'utilizzo della latenza, e quindi della pupillometria, come indagine

di screening per l'individuazione dei pazienti più fragili e quindi più meritevoli di un approfondimento geriatrico.

Limitazioni dello studio

Alcune limitazioni metodologiche del presente studio vanno riconosciute.

Per quanto riguarda la valutazione cognitiva dei pazienti si sottolinea come il contesto del ricovero ospedaliero non sia ottimale in virtù della condizione morbosa di cui soffre in quel momento il paziente e dello stato d'ansia ad essa associato; i risultati del MMSE quindi potrebbero essere sottostimati.

Per quanto riguarda invece la valutazione pupillometrica, questo studio presenta una serie di limiti, in quanto non sono state prese in considerazione delle variabili in grado di alterare la dinamica pupillare. Con ciò si fa riferimento a patologie oculari, come glaucoma, uveiti ed endoftalmiti (45,52) (53), sebbene negate dal paziente al momento della valutazione e non riferite in anamnesi, e alla terapia assunta dai pazienti, in quanto farmaci di uso comune, come oppioidi e antiemetici, hanno dimostrato di alterare la dinamica pupillare(45). Infine, un'ulteriore limitazione dello studio è dovuta alla mancanza di linee guida, in letteratura, che standardizzino la metodica di acquisizione dei dati e che permettano di correggere fisiologiche costrizioni della pupilla che si verificano a seguito di eventuali movimenti oculari o di chiusura della palpebra; anche la possibile distorsione della forma della pupilla, che si realizza quando il soggetto non guarda frontalmente il pupillometro, e che ne altera le dimensioni, non è stata corretta(95).

CONCLUSIONI

In conclusione, questa tesi evidenzia come una misura rapida quale la misurazione della latenza del riflesso pupillare allo stimolo luminoso, valutata al letto del paziente, sia correlata ad indici complessi di valutazione multidimensionale quali MMSE ed MPI. La pupillometria, quindi, si è dimostrata essere correlata alle funzioni cerebrali superiori, con un singolo parametro valutato, la latenza e non invece con il suo indice principale, l'Npi, un algoritmo ampiamente utilizzato nell'ambito del monitoraggio dei pazienti critici in terapia intensiva, in particolare soggetti post trauma cranico o post ictus.

Nella nostra analisi, tuttavia, la varianza della funzione cognitiva spiegata dalla latenza allo stimolo dell'OS è ridotta, quindi i dati della presente tesi, sembrano indicare che tale indice pupillometrico non possa essere sostitutivo di MMSE per valutare la funzione cognitiva del soggetto anziano ricoverato, sebbene i dati di regressione logistica confermino che questa relazione sia indipendente rispetto ai principali fattori confondenti.

Questi dati preliminari nel caso vengano confermati in campioni più ampi potrebbero incoraggiare l'impiego della pupillometria quale test di screening preliminare per valutare la funzione cognitiva del soggetto anziano in ampie popolazioni, in relazione alla rapidità di esecuzione, all'elevata riproducibilità e allo scarso training per gli operatori.

Serviranno ulteriori studi su casistiche più ampie ed eterogenee per determinare se gli indici pupillometrici, ed in particolare la latenza allo stimolo luminoso, possano essere utilizzati quale test di screening per la valutazione delle funzioni cerebrali del paziente anziano e se possano essere correlati anche ad indici di valutazione multidimensionale più articolati quale MPI.

INDICE DELLE ABBREVIAZIONI

ACE-R: Addenbrook's Cognitive Examination Revised

ADL: Activities of Daily Living

APP: Proteina precursore dell'amoiloide

ASD: Disturbi dello spettro autistico

BOLD: Blood Oxygenation Level Dependent

BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale

CH: Constriction Percentage

CV: Constriction Velocity

DALY: Disability Adjusted Life Year

Dia: Initial Diameter

DV: Dilatation Velocity

ESS: Exton Smith Scale

GDS: Geriatric Depression Scale

GBD: Global Burden Disease

IADL: Instrumental Activities of Daily Living

IHME: Institute of Health Metrics and Evaluation

LAT: Latenza

LC: Locus coeruleus

NIA-AA: National Institute on Aging e la Alzheimer's Association

NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN)

MCI: Mild Cognitive Impairment

MCV: Maximum Constriction Velocity

MIN: diametro pupillare minimo

MMSE: Mini Mental State Examination

MNA-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form

MPI: Multidimensional Prognostic Index

MoCa: Montreal Cognitive Assessment

Npi: Neurological Pupil Index

OD: occhio destro

OS: occhio sinistro

PIPR: Post Illumination Pupil Response

PLR: Pupillar Light Reflex

PTSD: Post Traumatic Stress Disorder

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire

TDP43: TAR-DNA binding protein 43

VDM: valutazione multidimensionale

YLD: Years Lived with Disability

YLL: Years of Life Lost

BIBLIOGRAFIA

1. Bianchetti A., Trabucchi M. La malattia di Alzheimer e i punti critici in ambito diagnostico-terapeutico-assistenziale. *J Gerontol.* maggio 2013;
2. WHO. Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
3. Istituto Superiore di Sanità. Ministero della salute. Dati epidemiologici. Portale demenze. <https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp?lingua=italiano&id=2402&area=demenze&menu=vuoto>.
4. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia.* gennaio 2013;9(1):63.
5. O. L. Lopez, L. H. Kuller. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. Vol. 167. Elsevier; 2019.
6. Gauthier, S, Reisberg, B., Zaudig M, Petersen R, Ritchie K, Belleville S, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367:1262–70.
7. Alzheimer's Disease International (ADI), Ali G, Guerchet M, Prina M, Prince M, Wimo A, et al. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015.
8. Biondi M, Bersani FS. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali DSM-5®. Milano: R. Cortina; 2014.
9. Finkel SI, Costa E Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia: A Consensus Statement on Current Knowledge and Implications for Research and Treatment. *Int Psychogeriatr.* maggio 1997;8(S3):497–500.
10. UOC Accreditamento e Controlli Strutture Socio Sanitarie, Regione Lombardia. I sintomi comportamentali e psicologici della demenza. 2010.
11. Gambina G., Pasetti C. Introduzione alla malattia di Alzheimer e alle altre demenze. Dalla clinica alla bioetica. Cortina (Verona); 2008.
12. Demenze. Società Italiana di Neurologia. <https://www.neuro.it/web/eventi/NEURO/patologia.cfm?p=demenze>.
13. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* gennaio 2018;25(1):59–70.

14. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. aprile 2018;14(4):535–62.
15. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Doody RS. Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(3):16.
16. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia*. giugno 2017;13(6):624–33.
17. T Wetterling, Kanitz R. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*. 27(1).
18. Sivasathiseelan H, Marshall C, Agustus J, Benhamou E, Bond R, Van Leeuwen J, et al. Frontotemporal Dementia: A Clinical Review. *Semin Neurol*. aprile 2019;39(02):251–63.
19. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*. gennaio 2018;8(1):33–48.
20. Sanford AM. Lewy Body Dementia. *Clin Geriatr Med*. novembre 2018;34(4):603–15.
21. Fondazione Censis. L'impatto economico e sociale della malattia di Alzheimer: rifare il punto dopo 16 anni. 2016.
22. ITEM 4 Illustra e differenzia la presentazione clinica di delirium, demenza e depressione. *Manuale di Competenze in Geriatria* [Internet]. Disponibile su: https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Item-4_Clinica-di-demenza-depressione-e-delirium.pdf
23. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*. 22 ottobre 2019;322(16):1589.
24. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 settembre 2015;175(9):1450.
25. Società italiana di Gerontologia e Geriatria. ITEM 7 Valuta la performance cognitiva di un anziano che presenta problemi di memoria o di funzione. *Manuale di Competenze in Geriatria* [Internet]. Disponibile su: https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Item-7_Valutazione-delle-performance-cognitive.pdf

26. Società italiana di Gerontologia e Geriatria. ITEM 5 Formula la diagnosi differenziale e proponi la rilevanza della iniziale valutazione in un paziente che presenta delirium, demenza o depressione. Manuale di Competenze in Geriatria [Internet]. Disponibile su: https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Item-5_Valutazione-e-diagnosi-differenziale-della-compromissione-cognitiva.pdf
27. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a Geriatric Residential Population. *J Am Geriatr Soc.* febbraio 1995;43(2):130–7.
28. Binetti G, Mega MS, Magni E, Padovani A, Rozzini L, Bianchetti A, et al. Behavioral Disorders in Alzheimer Disease: A Transcultural Perspective. *Arch Neurol.* 1 aprile 1998;55(4):539.
29. Regione Emilia Romagna. Strumenti per la valutazione del paziente con demenza. 2020.
30. Società italiana di Gerontologia e Geriatria. ITEM 9:Valuta e stabilisci le capacità funzionali dell’anziano (IADL, ADL) e quelle dei suoi organi di senso raccogliendo la sua storia clinica da fonti diverse; l’esame obiettivo conferma quanto individuato con l’anamnesi. Manuale di competenze in geriatria [Internet]. Disponibile su: https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Item-9_IADL-e-ADL-valutazione-degli-organ-di-senso-la-disabilità-e-il-recupero.pdf
31. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 [Internet]. World Health Organization; 2017. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259615>
32. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* ottobre 2020;396(10258):1204–22.
33. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer’s disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci.* 10 ottobre 2022;14:937486.
34. Wimo A, Seeher K, Cataldi R, Cyhlarova E, Dielemann JL, Frisell O, et al. The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimers Dement.* 8 gennaio 2023;alz.12901.
35. Hall C, Chilcott R. Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in Neurodiagnostics. *Diagnostics.* 13 marzo 2018;8(1):19.
36. Ellis CJ. The pupillary light reflex in normal subjects. *Br J Ophthalmol.* 1 novembre 1981;65(11):754–9.

37. Kawasaki A, Kardon RH. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *J Neuro-Ophthalmol*. 2007;27(3):195–204.
38. Chougule PS, Najjar RP, Finkelstein MT, Kandiah N, Milea D. Light-Induced Pupillary Responses in Alzheimer’s Disease. *Front Neurol*. 12 aprile 2019;10:360.
39. Pinheiro HM, Da Costa RM. Pupillary light reflex as a diagnostic aid from computational viewpoint: A systematic literature review. *J Biomed Inform*. maggio 2021;117:103757.
40. Nyholm B, Obling L, Hassager C, Grand J, Møller J, Othman M, et al. Superior reproducibility and repeatability in automated quantitative pupillometry compared to standard manual assessment, and quantitative pupillary response parameters present high reliability in critically ill cardiac patients. Schäfer A, curatore. *PLoS ONE*. 28 luglio 2022;17(7):e0272303.
41. Koch DD, Samuelson SW, Haft EA, Merin LM. Pupillary and Responsiveness. *Ophthalmol*. luglio 1991;98(7):1030–5.
42. Martínez-Ricarte F, Castro A, Poca MA, Sahuquillo J, Expósito L, Arribas M, et al. Pupilometría por infrarrojos. Descripción y fundamentos de la técnica y su aplicación en la monitorización no invasiva del paciente neurocrítico. *Neurología*. gennaio 2013;28(1):41–51.
43. Sirois S, Brisson J. Pupillometry. *WIREs Cogn Sci*. novembre 2014;5(6):679–92.
44. Shoyombo I, Aiyagari V, Stutzman SE, Atem F, Hill M, Figueroa SA, et al. Understanding the Relationship Between the Neurologic Pupil Index and Constriction Velocity Values. *Sci Rep*. 3 maggio 2018;8(1):6992.
45. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review. *Can J Anesth/J Can Anesth*. aprile 2021;68(4):566–78.
46. Rollins MD, Feiner JR, Lee JM, Shah S, Larson M. Pupillary Effects of High-dose Opioid Quantified with Infrared Pupillometry. *Anesthesiology*. 1 novembre 2014;121(5):1037–44.
47. Winn B, Whitaker D. Factors Affecting Light-Adapted Pupil Size in Normal Human Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(3).
48. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. *Clin Exp Optom*. 1 settembre 2018;101(5):659–65.

49. El Haj M, Moustafa AA, Allain P, Chapelet G. The talking eyes: Pupillometry to index verbal fluency in normal aging. *Clin Neurol Neurosurg.* dicembre 2022;223:107525.
50. Al-Obaidi S, Atem F, Stutzman SE, Aiyagari V, Olson DM. Investigating the association between eye colour and the Neurological Pupil index. *Aust Crit Care.* settembre 2020;33(5):436–40.
51. Stutzman SE, Olson DM, Venkatachalam AM, Barnes A. The Presence of Cataract Does Not Influence Assessment of The Pupillary Light Reflex Using Automated Pupillometry. *J Health Care Sci.* 2021;3(2).
52. Lussier BL, Olson DM, Aiyagari V. Automated Pupillometry in Neurocritical Care: Research and Practice. *Curr Neurol Neurosci Rep.* ottobre 2019;19(10):71.
53. Kankipati L, Girkin CA, Gamlin PD. Post-illumination Pupil Response in Subjects without Ocular Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 maggio 2010;51(5):2764.
54. Lussier BL, Olson DM, Aiyagari V. Automated Pupillometry in Neurocritical Care: Research and Practice. *Curr Neurol Neurosci Rep.* ottobre 2019;19(10):71.
55. Rukmini AV, Milea D, Gooley JJ. Chromatic Pupillometry Methods for Assessing Photoreceptor Health in Retinal and Optic Nerve Diseases. *Front Neurol.* 12 febbraio 2019;10:76.
56. Vide S, Castro A, Correia R, Cabral T, Lima D, Nunes CS, et al. Foreseeing postoperative pain in neurosurgical patients: pupillometry predicts postoperative pain ratings—an observational study. *J Clin Monit Comput.* ottobre 2021;35(5):1111–8.
57. Ginton LM, Vuong E, Lake MT, Nhapi RT, Zar HJ, Yrttiäho S, et al. Investigating pupillometry to detect emotional regulation difficulties in post-traumatic stress disorder. *World J Biol Psychiatry.* 7 febbraio 2022;23(2):127–35.
58. Gredebäck G, Melinder A. Infants' understanding of everyday social interactions: A dual process account. *Cognition.* febbraio 2010;114(2):197–206.
59. Gredebäck G, Eriksson M, Schmitow C, Laeng B, Stenberg G. Individual Differences in Face Processing: Infants' Scanning Patterns and Pupil Dilations are Influenced by the Distribution of Parental Leave: INDIVIDUAL DIFFERENCES IN FACE PROCESSING. *Infancy.* gennaio 2012;17(1):79–101.

60. Hepach R, Vaish A, Tomasello M. Young Children Are Intrinsically Motivated to See Others Helped. *Psychol Sci.* settembre 2012;23(9):967–72.
61. Blaser E, Eglington L, Carter AS, Kaldy Z. Pupillometry Reveals a Mechanism for the Autism Spectrum Disorder (ASD) Advantage in Visual Tasks. *Sci Rep.* 7 marzo 2014;4(1):4301.
62. Anderson CJ, Colombo J, Jill Shaddy D. Visual Scanning and Pupillary Responses in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Clin Exp Neuropsychol.* ottobre 2006;28(7):1238–56.
63. Fan X, Miles JH, Takahashi N, Yao G. Abnormal Transient Pupillary Light Reflex in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* novembre 2009;39(11):1499–508.
64. Monticelli F, Priemer F, Hitzl W, Keller T. Pupil function as an indicator for being under the influence of central nervous system-acting substances from a traffic-medicine perspective. *Med Sci Law.* aprile 2010;50(2):75–83.
65. Monticelli FC, Tutsch-Bauer E, Hitzl W, Keller T. Pupil function as a parameter for assessing impairment of the central nervous system from a traffic-medicine perspective. *Leg Med.* aprile 2009;11:S331–2.
66. Lobato-Rincón LL, Carmen M, Campos C, Navarro-Valls JJ, Bonnin-Arias C, Chamorro E, et al. Utilidad de la pupilometría dinámica en el control de alcoholemia de los conductores Utility of dynamic pupillometry in alcohol testing on drivers. *Addiciones.* 2013;25(2):137–45.
67. Nieuwenhuis S, De Geus EJ, Aston-Jones G. The anatomical and functional relationship between the P3 and autonomic components of the orienting response: P3 and orienting response. *Psychophysiology.* febbraio 2011;48(2):162–75.
68. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annu Rev Neurosci.* 21 luglio 2005;28(1):403–50.
69. DiNuzzo M, Mascali D, Moraschi M, Bussu G, Maugeri L, Mangini F, et al. Brain Networks Underlying Eye's Pupil Dynamics. *Front Neurosci.* 18 settembre 2019;13:965.
70. Hess EH, Polt JM. Pupil Size in Relation to Mental Activity during Simple Problem-Solving. *Science.* 13 marzo 1964;143(3611):1190–2.
71. Kahneman D, Beatty J. Pupil Diameter and Load on Memory. *Science.* 23 dicembre 1966;154(3756):1583–5.

72. Piquado T, Isaacowitz D, Wingfield A. Pupillometry as a measure of cognitive effort in younger and older adults. *Psychophysiology*. maggio 2010;47(3):560–9.
73. E. Granholm, R. F. Asarnow. Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology*. 1996;457–61.
74. Laeng B, Sirois S, Gredebäck G. Pupillometry: A Window to the Preconscious? *Perspect Psychol Sci*. gennaio 2012;7(1):18–27.
75. Stanners RF, Headley DB, Clark WR. The pupillary response to sentences: Influences of listening set and deep structure. *J Verbal Learn Verbal Behav*. aprile 1972;11(2):257–63.
76. Kuchinke L, Vo M, Hofmann M, Jacobs A. Pupillary responses during lexical decisions vary with word frequency but not emotional valence. *Int J Psychophysiol*. agosto 2007;65(2):132–40.
77. Ben-Nun Y. The use of pupillometry in the study of on-line verbal processing: Evidence for depths of processing. *Brain Lang*. maggio 1986;28(1):1–11.
78. Hershaw JN, Ettenhofer ML. Insights into cognitive pupillometry: Evaluation of the utility of pupillary metrics for assessing cognitive load in normative and clinical samples. *Int J Psychophysiol*. dicembre 2018;134:62–78.
79. Frost S, Robinson L, Rowe CC, Ames D, Masters CL, Taddei K, et al. Evaluation of Cholinergic Deficiency in Preclinical Alzheimer's Disease Using Pupillometry. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1–8.
80. Fotiou DF, Brozou CG, Haidich AB, Tsiptsios D, Nakou M, Kabitsi A, et al. Pupil reaction to light in Alzheimer's disease: evaluation of pupil size changes and mobility. *Aging Clin Exp Res*. ottobre 2007;19(5):364–71.
81. Fotiou DF, Stergiou V, Tsiptsios D, Lithari C, Nakou M, Karlovasitou A. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: Evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol*. agosto 2009;73(2):143–9.
82. Scinto LFM. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging*. febbraio 2008;29(2):222–30.
83. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 settembre 2015;175(9):1450.

84. Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *J Neurol.* maggio 1996;3(3):198–202.
85. Folstein MF, McHugh PR, Folstein SE. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
86. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, et al. Development and Validation of a Multidimensional Prognostic Index for One-Year Mortality from Comprehensive Geriatric Assessment in Hospitalized Older Patients. *Rejuvenation Res.* febbraio 2008;11(1):151–61.
87. R. Shenoy, A. R. Rao. Validation of the Onco-MPI in predicting short-term mortality in older Indian patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 14 giugno 2023;
88. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in Development of the Index of ADL. *Gerontologist.* 1 marzo 1970;10(1 Part 1):20–30.
89. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living.
90. Pfeiffer E. A Short Portable Mental Status Questionnaire for the Assessment of Organic Brain Deficit in Elderly Patients†. *J Am Geriatr Soc.* ottobre 1975;23(10):433–41.
91. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 1 giugno 2001;56(6):M366–72.
92. Bliss, M, McLaren, R., Exton-Smith, A. N. Mattresses for preventing pressure sores in geriatric patients. *Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv.* :25, 238–68.
93. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* maggio 1968;16(5):622–6.
94. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev.* luglio 2020;60:101047.
95. Mathôt S, Vilotijević A. Methods in cognitive pupillometry: Design, preprocessing, and statistical analysis. *Behav Res [Internet].* 26 agosto 2022 [citato 12 settembre 2023]; Disponibile su: <https://link.springer.com/10.3758/s13428-022-01957-7>