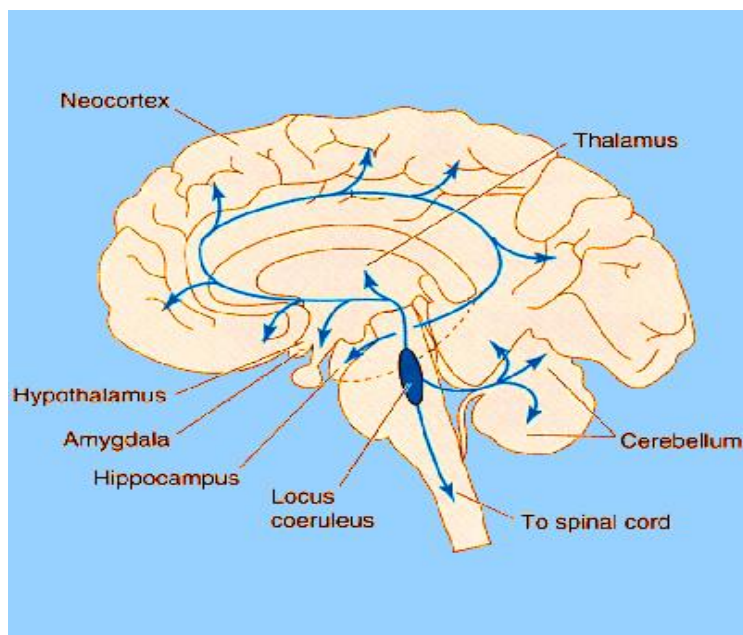


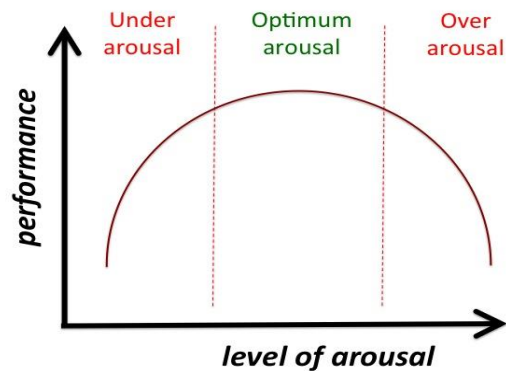
LOCUS COERULEUS, PUPILLA OCULARE E COGNITIVITÀ NELL' INVECCHIAMENTO

Il *locus coeruleus* (LC) è una regione minuscola del cervello (circa 2 mm di spessore e 12 mm di lunghezza) e vulnerabile. Esso ha un ruolo importante nel funzionamento del nostro sistema nervoso centrale ed è formato per lo più da neuroni noradrenergici (22.000-51000) di medie dimensioni variabili tra 31.000 e 60, 000 μm^3 . Il LC si trova nell'area posteriore della protuberanza del tronco cerebrale, più specificamente nella parte laterale del quarto ventricolo del cervello; fa parte del sistema di attivazione reticolare ascendente deputato alla regolazione delle risposte fisiologiche da stress e paura. E' la fonte di noradrenalina (NA) per il cervello, tronco cerebrale, cervelletto e midollo spinale, ed integra le informazioni sensoriali regolando attenzione, attivazione sensoriale e alcune prestazioni della memoria. Per quanto riguarda la visualizzazione del LC, a scopo clinico si ritiene che con MRI potente (7T) sarà possibile avere le immagini di questa parte del tronco cerebrale in vivo.

Si veda la figura che segue che indica le connessioni del LC con le altre strutture cerebrali, in particolare giro cingolato ed amigdala, determinanti di risposte noradrenergiche.



Il LC è caratterizzato dalla presenza di granuli di melanina all'interno dei suoi neuroni, che gli conferiscono la caratteristica colorazione blu. Le sue fondamentali funzioni sono descritte nell'articolo: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncir.2021.638007/full> - <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2018/mysterious-fear-learner-locus-coeruleus/>. Per quanto riguarda la sua visualizzazione con MRI, si veda *Neurosci Biobehavior Rev* 2017;83: 325). Nel LC è prodotta la noradrenalina (NA) che influenza diverse regioni della corteccia e aree sottocorticali regolando l'arousal basale (si veda figura che segue) che è lo stato di eccitazione temporanea del sistema nervoso centrale in risposta a stimoli significativi e di intensità variabile, caratterizzato da un maggiore stato attentivo-cognitivo di vigilanza e di pronta reazione agli stimoli esterni che agevola in modo variabile le funzioni comportamentali e sensitivo-motorie.



I neuroni del LC ricevono input anche dal forebrain o prosencefalo; la loro attività concorre all'arousal autonomico, ma distinte sottopopolazioni di questi neuroni del LC codificano specifici processi cognitivi. Quindi, il LC ha azioni complesse e specifiche su un network molto rilevante per la vita di relazione (Nature Rev Neurosci 2020; 21:644). Uno degli aspetti caratteristici della malattia di Alzheimer (AD) è la perdita delle proiezioni noradrenergiche che dai neuroni del LC si irradiano (come riportato nella figura che segue) per regolare la memoria, l'attenzione e il risveglio. Lo stress e il panico sono manifestazioni cliniche molto comuni nell'AD che dovrebbero far pensare anche alla funzionalità del LC.

La patologia cerebrale da proteine Tau inizia dal LC per poi diffondersi in sedi limitrofe come il lobo temporale mediale ed altre regioni corticali (Braak H. J. Parkinson Dis 2017; 7: S71); si parla, in particolare, di *primary age-related tauopathy* (PART). Il LC è anche sede precoce dei grovigli neurofibrillari (Brain Res 2019; 1702:17-28).

La disfunzione del LC e della produzione di NA è implicata nella patogenesi di condizioni molto comuni come stress ed ansia, ma anche depressione e AD. Durante l'arousal, è coinvolto sia il sistema nervoso centrale che periferico e vegetativo, con aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, al fine di generare in tutto il corpo una maggiore allerta sensoriale, mobilità e prontezza di riflessi. Il dimostrato nesso tra dimensioni pupillari ed intelligenza può dipendere dal rapporto che la pupilla ha con il cervello attraverso il LC, la cui attività neurale condiziona appunto le dimensioni della pupilla: il locus coeruleus è in comunicazione col lobo prefrontale, sede delle nostre funzioni cognitive superiori, dell'*intelligenza*.

Il LC concorre alla regolazione della motilità pupillare; la pupilla è collegata a regioni cerebrali (corteccia cingolata anteriore e prefrontale dorsolaterale) coinvolte nell'elaborazione cognitiva ed emotiva degli stimoli. Il decremento del diametro pupillare di fronte a informazioni emotive negative è ritenuto un fattore di rischio di depressione sia negli adulti che nei bambini.

Importante è la valutazione del **riflesso pupillare alla luce (o fotomotore)**, che controlla il diametro della pupilla in risposta all'intensità della luce (luminanza) che arriva alla retina: l'aumento dell'intensità luminosa provoca il restringimento della pupilla (miosi) permettendo l'ingresso di una minore quantità di luce; una diminuzione di tale intensità, al contrario, ne provoca la dilatazione (midriasi) permettendo l'ingresso di una maggiore quantità di luce.

L'esame delle pupille dovrebbe far parte della visita geriatrica come parte integrante della valutazione neurologica: la disponibilità di un pupillometro automatico consente l'utilizzazione clinica dei parametri pupillari (diametro e reattività) almeno nei setting ospedalieri. Oggi an-

che lo smartphone può consentire valutazioni pupillometriche importanti. Le caratteristiche delle pupille, compresa la loro reattività alla luce, cambiano profondamente con l'età (vedi tabella che segue): se ne dovrà tener conto nella valutazione delle sue dimensioni e del riflesso alla luce. La loro corretta misurazione richiede apparecchiature semplici, ma non sempre disponibili, come una videocamera e una sorgente luminosa adeguata; anche la condizione di miopia e presbiopia influenza il parametro. I miopi hanno le pupille più grandi così come i soggetti più giovani.

Con idoneo strumento (pupillometro-videopupillometro) si rilevano le dimensioni e la forma delle pupille e si valuta la reazione pupillare alla luce di ciascun occhio, uno alla volta, mentre il paziente guarda in lontananza. Si effettua il test a luce oscillante con una torcia a stilo per confrontare la risposta pupillare diretta e consensuale. Ci sono 3 fasi in questo esame: una pupilla si restringe al massimo dopo esposizione alla luce della torcia in 1 a 3 secondi; la torcia è rapidamente spostata sull'altro occhio per 1-3 secondi; poi la luce viene spostata nuovamente sul primo occhio. Normalmente, una pupilla si restringe in maniera simile quando la luce è puntata su di essa (risposta diretta) e quando la luce illumina l'altro occhio (risposta consensuale). Tuttavia, se un occhio ha minor percezione luminosa rispetto all'altro, causata da una disfunzione della via afferente (dal nervo ottico al chiasma ottico) o da una diffusa malattia della retina, allora la risposta *consensuale* nell'occhio affetto sarà più forte della risposta *diretta*. Così, al punto 3 del test della luce oscillante, quando la luce è nuovamente spostata sull'occhio colpito, questo sembra paradossalmente dilatarsi. Questo riscontro indica un difetto del riflesso pupillare afferente.

Le pupille hanno all'incirca la stessa dimensione e rispondono alla luce in modo uguale. La disuguaglianza delle pupille è detta anisocoria; questa può essere anche fisiologica; circa il 20% delle persone presenta questa condizione in forma permanente, che è considerata normale e le pupille reagiscono normalmente alla luce e al buio e non vi sono sintomi. Più spesso, le pupille disuguali si notano solo durante una visita medica: tale condizione non si associa a sintomi ma, occasionalmente, possono sorgere dei problemi a mettere a fuoco gli oggetti vicini. Inoltre, il disturbo di base talvolta causa altri sintomi, come dolore ed arrossamento oculare, perdita della vista, abbassamento palpebrale, visione doppia o cefalea.

La valutazione delle pupille e della loro reattività è rilevante in neurologia anche come indicatore di aumentata pressione intracranica; il NPI o *neurological pupil index* è utilizzato per valutare l'evoluzione delle gravi lesioni neurologiche (https://www.youtube.com/watch?v=q3PaD-z7snY&ab_channel=ArtechS.r.l.)

Esiste il problema della grandezza e reattività delle pupille in rapporto all'età; con l'età la pupilla non solo si restringe naturalmente, ma risulta anche meno rispondente agli stimoli di luce, con una reazione che si riduce nettamente intorno agli 80 anni. Questo determina una minore percezione della luce nei soggetti anziani e maggiore difficoltà nella visione in campo ampio e negli ambienti con scarsa illuminazione (di seguito tabella diametri della pupilla al variare dell'età e delle condizioni di luce). È certa la ridotta reattività pupillare alla bassa illuminazione (0 and 1 cd/ m²). Anche fattori genetici e muscolari influenzano il diametro della pupilla e la sua reattività (Front Neurology 2021; <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.651755>). Naturalmente l'obiettività oculare e pupillare risente anche delle patologie oculari frequenti nel soggetto anziano.

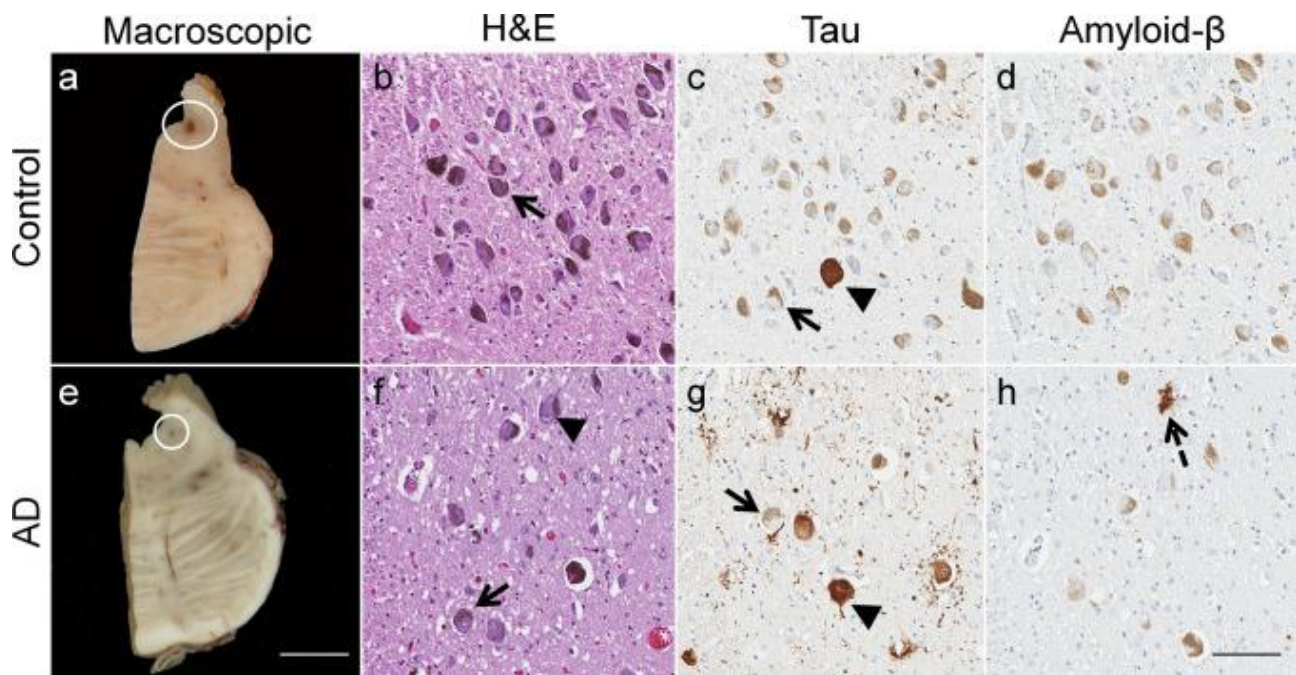
Età (anni)	luce giorno (mm)	notte (mm)	differenza (mm)
20	4.7	8.0	3.3
30	4.3	7.0	2.7
40	3.9	6.0	2.1
50	3.5	5.0	1.5
60	3.1	4.1	1.0
70	2.7	3.2	0.5
80	2.3	2.5	0.2

Si ricorda la possibilità che le maggiori dimensioni delle pupille a riposo siano indicative di migliori prestazioni attentive e cognitive; è possibile che pupille più grandi dipendano da maggior attività del LC che consente migliori performance cognitive del cervello già in condizioni di riposo. Con l'età, la capacità di concentrazione può indebolirsi. Su Nature Human Behavior si sottolinea come l'incapacità di focalizzarsi su una situazione, soprattutto in condizioni di stress o sull'onda di una forte emozione, possa dipendere da un 'indebolimento' del locus coeruleus. Gli anziani tendono a distrarsi più dei giovani e la causa di ciò può risiedere in questa piccola zona del tronco cerebrale che ha di recente attirato l'attenzione degli esperti come possibile epicentro dell'AD e di altri tipi di demenza.

Le pupille e la malattia di Alzheimer.

L'evidenza che i pazienti con AD mostrano una maggior dilatazione pupillare all'instillazione di tropicamide, farmaco anticolinergico, è di lunga data (Science 1994; 266: 1051). Utilizzando la videopupillografia, Ferrario e al (Neurology 1998;50: 642-4) dimostrarono che in realtà il diametro maggiore della pupilla del paziente con demenza già in condizioni di base rispetto ai controlli inficiava il risultato a causa di una correlazione inversa fra il diametro pupillare iniziale e la massima dilatazione ottenuta con l'instillazione di tropicamide. L'argomento ha così via via perso rilevanza anche se più recentemente è stato riproposto nell'ambito della terapia con gli inibitori della acetilcolinesterasi (Am J Alzheimers Dis Other Demen Jan-Dec 2020;35:1533317520951693.doi: 10.1177/1533317520951693): i pazienti che assumono quei farmaci, infatti, hanno pupille più grandi. L'argomento è ancora ricco di spunti speculativi e di ricerca soprattutto se si tengono in debito conto le recenti conoscenze sul LC e le sue relazioni fisiopatologiche con la motilità delle pupille.

Si ricorda ancora che in neuropsicologia l'**arousal** (*eccitazione, risveglio*) indica una condizione temporanea del sistema nervoso, in risposta ad uno stimolo significativo e di intensità variabile, di un generale stato di eccitazione, caratterizzato da un maggiore stato attentivo-cognitivo di vigilanza e di pronta reazione agli stimoli esterni. Non si deve dimenticare che il LC è anche sede di accumulo iniziale dei grovigli neurofibrillari; i pazienti con AD presentano precoce perdita neuronale nel LC produttore di NA, che è il maggior neuromodulatore del comportamento e regolatore calmierante la neuroinfiammazione: il mantenimento della funzionalità del LC sembra fondamentale per la neuroprotezione (Acta Neuropathol 20121; 141. 631). Nella figura che segue sono riportate le lesioni anatomopatologiche del LC in corso di AD che di solito non sono rilevate dai sistemi diagnostici in uso, ma sembrano precoci e rilevanti dal punto di vista della sintomatologia clinica. Poco ancora si sa invece della suscettibilità dei neuroni del LC all'invecchiamento e alla patologia in corso di AD: la perdita neuronale potrebbe dipendere dalla neuromelanina extracellulare e dalla neuroinfiammazione causata dalla disfunzione della via LC-noradrenergica.



Histopathologic changes in LC during Alzheimer's disease. **a** Macroscopic examination of the locus coeruleus in an 81-year-old nondemented female revealed a darkly pigmented nucleus due to the presence of neuromelanin (circle). **b** Microscopic inspection of routine hematoxylin and eosin (H&E) stained section demonstrates a well-populated nucleus with neuromelanin-containing neurons (arrow). **c** Isolated neurofibrillary tangles (arrowhead) were identified using tau immunohistochemistry (dark brown), which contrasts with the more yellow-brown appearance of healthy, neuromelanin-containing neurons (arrow). **d** No amyloid deposits were identified in the nondemented control. **e** Macroscopic examination of the brain of an 80-year-old female neuropathologically diagnosed with Alzheimer's Disease revealed a significantly depigmented locus coeruleus (circle), **f** reflective of the decrease in the population of pigmented neurons (arrow) observed microscopically on an H&E-stained section. Neurofibrillary tangles visibly displace neuromelanin (arrowhead). **g** Tau immunostaining reveals neurofibrillary tangles (arrowhead), which contrast in comparison to the yellowish-brown neuromelanin pigment observed in surviving neurons. **h** An isolated amyloid- β deposit was visible (dotted arrow). Case characteristics—Nondemented control: Braak stage = 0, Thal phase = 0; Sporadic Alzheimer's disease: Braak stage = V, Thal phase = 5; Immunohistochemistry—Tau marker: PHF-1, Amyloid- β marker: 6F/3D; Scale bar—Macroscopic = 8 mm; Microscopic—100 μ m (Acta Neuropathol 2021; 141:631).

Jacobs e colleghi (*Science Translational Medicine*, 22 Sep 2021) hanno studiato 221 pazienti dello Harvard Brain Aging Study reclutati per la MRI e da 2 insiemi di dati post-mortem (1524 registrazioni di casi dal Religious Orders Study e del Rush Memory and Aging Project e 2145 dal National Alzheimer's Coordinating Center). Questi ricercatori hanno dimostrato che la ridotta integrità del LC indica livelli più elevati di accumulo di proteine tau nella corteccia entorinale. Anche la quantità di grovigli neurofibrillari di tau nell'LC si associa a una classificazione peggiore della patologia corticale secondo la 'stadiazione Braak' (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906709/>), mentre la riduzione della pigmentazione dell'LC è presente nelle fasi Braak più avanzate. Questo studio ha dimostrato che invecchiando aumenta l'intensità del segnale MRI nell'LC, perché l'attività della regione produce tossine endogene che si depositano in forma di cellule pigmentate misurabili.

In conclusione, le conoscenze del LC, una minuscola struttura cerebrale, hanno mostrato un notevole incremento negli ultimi decenni e probabilmente forniranno utili indicazioni anche per la pratica clinica.