

TEZĂ DE DOCTORAT

---

# Evaluarea pacienților cu deficit cognitiv de etiologie vasculară prin tehnici complexe de neuropsihofiziologie-Eye-Tracking

---

Doctorand **Alec Ionescu**

---

Conducător de doctorat **Prof.dr. Fior-Dafin Mureșanu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Deficitul Cognitiv de Etiologie Vasculară</b>	17
1.1. Definiția deficitului cognitiv de etiologie vasculară	17
1.2. Prevalență și date demografice	17
1.3. Impactul asupra calității vieții	17
1.4. Clasificarea deficitului cognitiv de etiologie vasculară	17
1.5. Etiologia deficitului cognitiv vascular	18
1.6. Patofiziologia și progresia deficitului cognitiv vascular	18
1.7. Aspectul clinic al deficitului cognitiv vascular	19
1.8. Factorii de risc și prevenția declinului cognitiv	20
1.9. Diagnosticul deficitului cognitiv de etiologie vasculară	22
1.9.1. Instrumente și proceduri diagnostice standard	22
1.9.2. Sensibilitate și specificitate ale metodelor de diagnostic actuale	22
<b>2. Eye Tracking și căutarea vizuală – o perspectivă teoretică</b>	23
2.1. Funcția vizuală	23
2.1.1. Sistemul vizual	23
2.1.2. Mișcări oculare	24
2.1.3. Sistemul vizual	25
2.1.4. Fixarea privirii	26
2.1.5. Căutarea vizuală	27
2.2. Eye Tracking – Tehnologii și Metodologii	28
2.2.1. Prezentare generală a tehnologiei Eye Tracking	28
2.2.2. Tipuri de sisteme eye tracking	29
2.2.2.1. Eye Tracking cu Înregistrare de la distanță	29
2.2.2.2. Eye Tracking cu fixarea capului	30
2.2.2.3. Dispozitive Eye Tracking portabile	31
<b>3. Căutarea vizuală și disfuncția cognitivă de etiologie vasculară</b>	32
3.1. A Glimpse into Cognition through Visual Search	32
3.1.1. Înțelegerea căutării vizuale	32
3.1.2. Controlul neuronal al căutării vizuale	33
3.1.3. Stadii ale căutării vizuale	33
3.2. Căutarea vizuală în tulburările clinice	34
3.2.1. Căutarea vizuală în patologia neurologice	34
3.2.2. Căutarea vizuală în patologia psihiatrică	34
3.3. Căutarea vizuală în contextul demenței	35
3.1.1. Noțiuni generale	35
3.1.2. Mecanisme de căutare vizuală în disfuncția cognitivă de etiologie vasculară	35
3.1.3. Performanța căutării vizuale în disfuncția cognitivă de etiologie vasculară	35
<b>CONTRIBUȚIE PERSONALĂ</b>	
<b>1. Obiective</b>	39
<b>2. Materiale și metode</b>	41

2.1. Design de studiu	41
2.2. Criterii de includere	41
2.3. Criterii de excludere	41
2.4. Dimensiunea eșantionului	42
2.5. Programul vizitelor	42
2.6. Considerente etice	42
2.7. Evaluări	43
2.8. Înregistrări eye tracking	43
2.8.1. Hardware and software	43
2.8.2. Considerații ambientale	43
2.8.3. Examinarea subiecților	43
2.8.4. Protocolul Eye Tracking	44
2.8.5. Setările dispozitivului	46
2.8.6. Post-procesarea datelor înregistrate	47
2.9. Parametrii	50
2.9.1. Parametrii Eye tracking	50
2.9.2. Evaluările psihologice	50
2.10. Analiza statistică	51
<b>3. Studiu 1. Asocierea între parametrii de fixare a privirii și evaluarea neuropsihologică după accident vascular cerebral ischemic</b>	52
3.1. Introducere	52
3.2. Ipoteză de lucru	54
3.3. Subiecți și metode	55
3.3.1. Design de studiu	55
3.3.2. Populație de studiu	55
3.3.3. Metode	55
3.4. Rezultate	58
3.5. Discuții	62
3.6. Concluzii	63
<b>4. Studiul 2. Comportamentul de fixare a privirii în timpul saccadelor ghidate vizual: Posibile perspective asupra deficitului cognitiv vascular</b>	64
4.1. Introducere	64
4.2. Ipoteză de lucru	64
4.3. Subiecți și metode	65
4.3.1. Populație de studiu	65
4.3.2. Evaluări	65
4.4. Rezultate	68
4.5. Discuții	72
4.6. Concluzii	73
<b>5. Studiul 3. Parametrii de fixare a privirii la pacienții cu accident vascular cerebral: o perspectivă a paradigmei antisacade</b>	75
5.1. Introducere	xx
5.2. Ipoteză	76

5.3. Subiecți și metode	76
5.3.1. Design de studiu	76
5.3.2. Populație de studiu	76
5.4. Rezultate	79
5.5. Discuții	82
5.6. Concluzii	83
<b>6. Discuții și concluzii generale</b>	<b>84</b>
<b>7. Originalitate și contribuții inovatoare</b>	<b>87</b>

## REFERENCES

Cuvinte cheie: deficit cognitiv de etiologie vasculară, Eye-Tracking, evaluare neuropsihofiziologică

## INTRODUCERE

Prevalența demenței Alzheimer în rândul americanilor cu vârsta de 65 de ani și peste reprezintă o preocupare în creștere, cu 6,2 milioane de persoane afectate în prezent, cu proiecția de a crește la 13,8 milioane până în 2060. Această creștere impune o povară semnificativă economică și socială, datorată costurilor de diagnosticare, tratament și îngrijire pe termen lung. Detectarea deficitului cognitiv incipient, Mild Cognitive Impairment (MCI), un precursor al demenței, este crucială, impunând necesitatea unor instrumente de evaluare eficiente în contextul constrângerilor de resurse.

O recentă meta-analiză a evaluat teste cognitive pentru detectarea MCI, evidențiind punctele forte ale testelor precum Quick Mild Cognitive Impairment Screen (Qmci) și Memory Alternation Test (M@T) datorită preciziei acestora. În contrast, Mini-Mental State Examination (MMSE) a demonstrat o sensibilitate mai scăzută. Disfuncția vizuală este frecventă în cadrul declinului cognitiv și afectează activitățile de zi cu zi. Înțelegerea acestor deficite poate îmbunătăți strategiile de îngrijire a pacienților.

Cercetări recente care vizează strategiile de explorare vizuală în stadiile incipiente ale bolii Alzheimer, dezvăluie modele distinctive la cei cu deficite cognitive usoare. Tehnologia de urmărire a ochilor (eye-tracking) și parametrii generați de aceasta pot oferi informații despre severitatea și natura deficitelor cognitive, cu potențiale aplicații în diagnostic, tratament și monitorizare.

Ipoteza centrală a cercetării se concentrează pe deficitul cognitiv de etiologie vasculară, propunând corelații între modelele de mișcare a ochilor, performanța în căutarea vizuală și deficitele cognitive. Tehnologia de urmărire a ochilor (eye-tracking) prin caracterul său non-invaziv facilitează detectarea precoce, permițând intervenții la timp și îngrijire personalizată. Metodologia utilizată în această lucrare vizează tulburarea cognitivă post-accident vascular cerebral, combinând metode tradiționale și avansate de analiză a datelor. Abordarea interdisciplinară asigură descoperiri robuste și contribuie la înțelegerea și gestionarea tulburării cognitive vasculare.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Demența vasculară este caracterizată de disfuncție cognitivă precoce, predominant printr-un sindrom de tip disexecutiv, implicând compromiterea capacității de planificare, secvențierea și viteza de procesare, alături de deteriorarea memoriei și simptomele corticale. Semnele clinice inițiale includ funcție motorie afectată, tulburări de coordonare, tulburări de mers și modificări ale stării generale. Disfuncția cognitivă vasculară (DCV) implică deficiențe cognitive în cadrul atenției, vitezei de procesare și funcțiilor executive, adesea însoțite de schimbări comportamentale precum apatie și depresie. Simptomele comportamentale și psihologice ale demenței (SPD) dezvăluie manifestări de tip psihotic și grupuri de simptome frontale, cu apatia și agitația prevalente la pacienții cu DCV și demență cerebrovasculară. Tulburarea cognitivă vasculară afectează diverse domenii cognitive și non-cognitive, subliniind natura sa complexă.

Diagnosticul disfuncției cognitive vasculare (DCV) prezintă provocări datorită naturii variate a deficiențelor cognitive în afecțiuni precum boala cerebrală cu vase mici (cSVD). Testarea neuropsihologică, inclusiv evaluările memoriei de lucru, atenției și capacităților de planificare, este crucială, dar nu poate duce direct la un diagnostic. Variante geografice există în alegerea testelor de diagnostic, Asia favorizând screening-ul, Europa punând accentul pe teste de atenție și funcții executive, și America de Nord utilizând teste de fluentă fonemică. La nivel global, Mini-Mental State Examination (MMSE) și Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sunt utilizate pe scară largă. Baterii neuropsihologice specifice au fost dezvoltate, inclusiv cele adaptate pentru populații vorbitoare de limba franceză, oferind o precizie de diagnostic fiabilă și o evaluare cuprinzătoare a domeniilor cognitive și funcționale. Colaborarea cu psihiatri este recomandată pentru gestionarea schimbărilor neuropsihiatrice. Chestionarele validate și procesarea semiautomată a datelor MRI contribuie la diagnosticarea accidentelor vasculare mici la pacienții cu deficiențe cognitive, contribuind la eforturile de standardizare.

Căutarea vizuală este o activitate crucială pentru oameni și animale, oferind informații cu privire la diverse aspecte ale strategiilor de cautare vizuală și ale cogniției. Aceasta include cautarea spațială, atenția, controlul mișcărilor ochilor, memoria, luarea deciziilor și mecanismele de recompensă. În timp ce oamenii excelează în căutarea vizuală, replicarea acestei abilități la roboți rămâne o provocare. Cercetarea se concentrează pe înțelegerea funcțiilor cerebrale subiacente, susținută de date psihofizice și corelări cerebrale. Mecanisme și strategii implică cunoașterea țintelor, a elementelor care distrag privirea, a statisticii, a probabilităților de locație, a indiciilor contextuale, a contextului scenei, a recompenselor și a prevalenței țintei. Atenția vizuală are o capacitate temporală limitată, iar mecanismele neurale paralele și secvențiale sunt implicate în mod relativ egal. Modelele de căutare paralelă sugerează sincronizarea neuronilor V4 în timpul căutării țintelor, influențată de preferințele de caracteristici și de atenția spațială. Utilizarea mecanismelor paralele și seriate depinde de complexitatea sarcinii și de suprapunerea elementelor menite să distragă privirea. Regiunea cerebrală V4 acționează ca o etapă intermediară, influențată de caracteristicile generale ale obiectelor și de feedback-ul din structurile implicate în atenția spațială și funcțiile oculomotorii, dezvoltând o așa numită hartă pentru selectarea stimulilor, în funcție de relevanța lor pentru privitor.

Căutarea vizuală este un proces cognitiv care implică detectarea unor elemente specifice în aranjamente vizuale complexe. Bolile neurodegenerative precum demența pot afecta această abilitate. Deficiența cognitivă vasculară (DCV) este legată de boala cerebrovasculară, necesitând o înțelegere cuprinzătoare a mecanismelor căutării vizuale în DCV în scopul diagnosticării și

tratamentului. În DCV, microinfarctele și leziunile de materie albă distrug rețeaua de atenție dorsală (DAN) și rețeaua de atenție ventrală (VAN) din creier. Cortexul inferotemporal, crucial pentru recunoașterea obiectelor, este de asemenea afectat, împiedicând capacitatea de a recunoaște și de a diferenția între obiecte. Pacienții cu DCV experimentează reacții întârziate, precizie mai mică și erori crescute în sarcinile de căutare vizuală, indicând deficiențe în atenție și funcționare executivă. Managementul eficient și terapiile pentru DCV necesită înțelegerea acestor mecanisme.

## **Studiul 1. Asocierea între parametrii de fixare a privirii și evaluarea neuropsihologică după accident vascular cerebral ischemic**

### **Obiective:**

Obiectivul principal al studiului a fost de a investiga și evalua în mod cuprinzător capacitățile cognitive și de procesare vizuală ale persoanelor care au suferit un accident vascular cerebral într-un mod longitudinal. Cercetarea efectuată a presupus trei vizite separate și a implicat un total de 84 de pacienți care au suferit un accident vascular cerebral ischemic supratentorial. Procesul de selecție a acestor participanți a fost realizat cu o grijă deosebită pentru a asigura că constituirea unui eșantion reprezentativ. Comportamentul vizual al subiecților a fost analizat cu ajutorul unui dispozitiv de urmărire a ochilor de tip eye-tracking, în timp ce efectuau o sarcină de căutare vizuală și au fost supuși testelor psihologice standard în cadrul fiecărei sesiuni. Accentul a fost pus pe parametrii de fixare a privirii în contextul efectuării unei versiuni modificate a testului Trial Making Test. Aceste metrice includ durata primei fixații, numărul de fixații, durata fixației și durata totală a fixației. În plus față de administrarea acestui test, am utilizat Scala de Anxietate și Depresie a Spitalului (HADS), evaluările Digit Span Forward și Backward și Indexul de Viteză de Procesare. Studiul nostru a avut ca scop examinarea impactului accidentului vascular cerebral asupra acestor abilități cognitive și evaluarea eficacității potențiale a terapiilor prin utilizarea măsurătorilor de fixare a privirii. Această metodologie a furnizat parametrii de înaltă precizie, în timp real și obiectivi ale comportamentului de fixare a privirii în cadrul abilității de căutare vizuală.

### **Materiale și Metode**

Acest studiu a implicat o analiză secundară a datelor a 84 de pacienți care au suferit un accident vascular cerebral ischemic supratentorial. Acești pacienți au participat la un studiu clinic desfășurat în cadrul Institutului RoNeuro din Cluj-Napoca, România, care a evaluat impactul N-Pep-12 asupra recuperării neurologice după accident vascular cerebral ischemic. Cercetarea a urmat o abordare prospectivă, exploratorie, controlată și randomizată. Studiul a inclus trei evaluări principale: evaluări inițiale efectuate între 30 și 120 de zile după accidentul vascular cerebral, o evaluare la 30 de zile (cu 61 de participanți) și o examinare finală la 90 de zile (cu 55 de participanți). Studiul s-a confruntat cu probleme de abandon din cauza scăderii interesului, dificultăților în urmărire, nerespectării indicațiilor în timpul sesiunilor de înregistrare și a datelor insuficiente colectate cu dispozitivul eye-tracking, ceea ce putea afecta rezultatele studiului. Metoda de urmărire a ochilor a folosit tehnologia Tobii Tx300, captând mișcările ochilor cu o rată de eșantionare de 250Hz. Participanții s-au așezat la o distanță de 65 cm de un ecran de 23inch. Aceștia au participat la un test de cautare vizuala (VSST), care implica o serie de sarcini, inclusiv instrucțiuni, ținte punctuale centrale și un stimul adaptat după testul neuropsihologic TMT – Trail Making Test. Acest studiu a avut ca scop evaluarea abilităților de căutare vizuală ale participanților prin comportamentul lor de fixare a privirii.

## **Rezultate și Discuții**

La evaluarea inițială, s-a observat o corelație pozitivă slabă până la moderată între scorurile testului Symbol Search și Numărul de Fixații. În cazul celei de-a doua evaluări, s-au observat corelații negative semnificative între scorurile testului Digit Span Forward și Digit Span Backward și Durata Totală a Fixației Medii. Acest lucru sugerează că pe măsură ce aceste scoruri ale testelor cognitive scad, durata totală a fixației tinde să crească. În timpul evaluării finale, s-a descoperit o corelație pozitivă semnificativă între nivelurile de anxietate măsurate de Scala de Anxietate și Depresie - Subscala de Anxietate (HADS-A) și Durata Primei Fixații. Acest lucru implică faptul că pe măsură ce nivelurile de anxietate cresc (așa cum sunt măsurate de HADS-A), Durata Primei Fixații crește de asemenea. În contrast, Durata Primei Fixații a prezentat o corelație negativă cu scorurile MoCA, sugerând că pe măsură ce performanța cognitivă (scorurile MoCA) scade, Durata Primei Fixații tinde să crească. Studiul nu a identificat schimbări semnificative în ceea ce privește parametrii de fixare a privirii între diferitele vizite, conform analizei nonparametrice One-Way Anova.

## **Concluzii**

Studiul a avut ca scop evaluarea abilităților cognitive și de procesare vizuală ale supraviețuitorilor unui accident vascular cerebral și investigarea conexiunilor între parametrii de urmărire a ochilor și evaluările psihologice. Au fost efectuate diverse teste cognitive, relevante pentru evaluarea vitezei de procesare, memoriei verbale pe termen scurt și atenției. Unele constatări cheie au inclus o corelație pozitivă între viteza de procesare și numărul de fixații ale privirii, o corelație negativă între memoria verbală pe termen scurt și durata totală a fixației și asocieri între nivelurile de anxietate și durata prelungită a primei fixații. Cu toate acestea, studiul a avut o serie de limite precum dimensiunea redusă a eșantionului, lipsa includerii caracteristicilor leziunilor și mișcările sacadice ale ochilor. Rezultatele sugerează o relație complexă între funcția cognitivă, rezultatele evaluărilor psihologice și fixarea privirii post-accident vascular cerebral, subliniind necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a transforma strategiile de intervenție și programele de reabilitare pentru pacienții care au suferit un accident vascular cerebral.

## **Studiul 2. Comportamentul de fixare a privirii în timpul saccadelor ghidate vizual: Posibile perspective asupra deficitului cognitiv vascular**

### **Obiectiv:**

Aceast studiu își propune să abordeze dintr-o perspectivă unică, cunoștințele legate de paradigma saccadelor orizontale, investigând parametrii de fixare a privirii la indivizii diagnosticați cu Disfuncție Cognitivă Vasculară. Analiza acestor parametri se așteaptă să furnizeze posibili indicatori pentru detectarea și înțelegerea deficitului cognitiv în această grupă de pacienți, în contextul unei evaluări longitudinale. Descoperirile din această cercetare ar putea duce la dezvoltarea intervențiilor inovatoare pentru atenuarea declinului cognitiv, îmbunătățind astfel calitatea vieții persoanelor afectate de accident vascular cerebral sau leziuni cerebrale traumatice.

### **Materiale și Metode**

Studiul a utilizat date de la 70 de participanți care au suferit accidente ischemice supratentoriale. Subiecții au fost evaluați folosind scale psihologice cum ar fi: MoCA - o unealtă care

evaluează abilitățile cognitive, inclusiv atenția, memoria, limbajul și funcționarea executivă. Scala Anxietate și Depresie (HADS) care evaluează în mod global statusul emoțional, cu subteste pentru anxietate și depresie. Testele Color Trails 1 și 2 menite să măsoare atenția și flexibilitatea mentală. Digit Span Forward pentru a evalua memoria auditivă pe termen scurt, în timp ce Digit Span Backward a evaluat cu precizie memoria de lucru. Urmărirea comportamentului vizual cu Tobii Tx300 a înregistrat mișcările precise ale ochilor, în timpul unui paradigme menite să suprindă sacade orizontale. Accentul principal al acestui studiu au fost parametrii de fixare a privirii în contextul efectuării testului sacade orizontale.

### **Rezultate și Discuții**

În evaluarea noastră inițială, am descoperit asocieri semnificative și pozitive între durata primei fixări scorurile la Evaluarea Cognitivă Montreal (MoCA), Digit Span Backwards. Această corelație evidențiază ceea ce este cunoscut sub numele de "gap effect," un fenomen bine stabilit în domeniul cercetării oculomotricității. Efectul gap descrie observația empirică că timpul necesar pentru începerea mișcării oculare după prezentarea unui stimul vizual este, în general, mai scurt atunci când există un interval de timp între încetarea punctului de fixare inițial și apariția țintei sacadei. Acest fenomen apare din procese responsabile pentru dezangajarea atenției de la punctul de fixare inițial. Prezența unui interval facilitează o dezangajare mai lină a atenției, accelerând astfel inițierea sacadelor. Corelațiile pozitive sugerează că o durată mai lungă a primei fixări oculare care poate fi legată de performanța cognitivă superioară în mai multe domenii, inclusiv funcția cognitivă generală (așa cum este măsurată de MoCA), memoria de lucru (Digit Span Backwards) și viteza de procesare (Codificarea Simbolului Digit și sarcinile de Căutare de Simboluri).

### **Concluzie**

Este important de menționat că, în ciuda valorii corelațiilor evidențiate în cadrul acestui studiu, ele nu implică cauzalitatea. Este necesară o cercetare suplimentară pentru a obține o înțelegere mai profundă a mecanismelor subiacente și a rezultatelor potențiale în aceste asocieri între comportamentul de fixare a privirii și performanța cognitivă.

## **Studiul 3: Parametrii de fixare a privirii la pacienții cu accident vascular cerebral: o perspectivă a paradigmei antisacade**

### **Obiectiv:**

Studiul a examinat longitudinal corelația dintre parametrii fixațiilor privirii și scorurile psihologice la indivizii post-AVC cu deteriorare cognitivă vasculară în timpul unui test antisacade pentru a investiga asocierea dintre procesele de atenție și performanța cognitive în contextul evenimentelor cerebrovasculare.

### **Materiale și Metode**

Studiul a folosit o metodologie complexă, utilizând dispozitivul eye-tracking, Tobii Tx300 pentru a captura cu precizie mișcările binoculare ale ochilor la o rată de 250Hz. Participanții au vizionat un stimul vizual de înaltă calitate pe un monitor de 23 de inch cu o rezoluție de 1920x1080 de pixeli. Stimulul a constatat dintr-un punct de culoare roșie, cu o saturare mare, prezentat pe un fundal negru pentru contrast. Un test de tip antisacadic a fost utilizată pentru a examina controlul



inhibitor al mișcărilor reflexe ale ochilor, cu modificarea pozițiilor punctului la diferite unghiuri. Prelucrarea datelor a dus la colectarea variabilele de urmărire a ochilor, cum ar fi durata primei fixații, numărul de fixații, durata medie a fixației și suma totală a duratei fixațiilor. Acestea au fost analizate pentru a înțelege procesarea cognitivă și comportamentul oculomotor al participanților. În plus, evaluările psihologice au furnizat informații despre starea cognitivă și emoțională a participanților.

### **Rezultate și Discuții**

Studiul a examinat relația dintre modelele de fixare a privirii și factorii cognitivi/psihologici la pacienții post-AVC cu deteriorare cognitivă vasculară, concentrându-se pe parametrii de fixare ai privirii în contextul paradigmei antisacade. Rezultatele au indicat că duratele de fixație mai lungi au fost asociate cu o performanță cognitivă mai slabă, în special în sarcini legate de atenție, memorie de lucru și abilități cognitive generale. În mod interesant, studiul a dezvăluit și că aceste corelații au devenit mai semnificative în timp, sugerând faptul că comportamentele mișcărilor ochilor pot evolua pe măsură ce se dezvoltă deteriorarea cognitivă vasculară după AVC. Cu toate acestea, studiul recunoaște limitele, cum ar fi dimensiunea redusă a eșantionului din cauza pierderilor, care ar fi putut afecta generalizarea rezultatelor și sugerează necesitatea unor strategii îmbunătățite de retenție în cercetările viitoare.

### **Concluzii:**

Acest studiu examinează conexiunea dintre parametrii de fixare a privirii și performanța în cadrul testelor psihologice la supraviețuitorii unui AVC ischemic cu deteriorare cognitivă vasculară. Prin utilizarea unei abordări longitudinale și a diferitelor evaluări cognitive/psihologice, cercetarea aduce în lumină modul în care declinul cognitiv evoluează după un accident vascular cerebral. Concluziile sugerează că parametrii de fixare a privirii ar putea servi ca indicatori valoroși, non-invazivi, ai controlului atențional și funcției cognitive în acest grup, atât în context clinic, cât și în cercetare.

DOCTORAL THESIS

---

# Visual Search Performance and Eye-movements Assessments in Patients with Vascular Cognitive Impairment

---

PhD student **Alec Ionescu**

---

PhD supervisor **Prof.dr. Fior-Dafin Mureşanu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>STATE OF THE ART</b>	
<b>1. Vascular cognitive impairment</b>	17
1.1. Definition of Vascular Cognitive Impairment	17
1.2. Prevalence and demographics	17
1.3. Impact on quality of life	17
1.4. Classification of Vascular Cognitive Impairment	17
1.5. Etiology of Vascular Cognitive Impairment	18
1.6. Pathophysiology and Progression of VaD	18
1.7. Clinical aspect of Vascular Cognitive Impairment	19
1.8. Risk Factors and Prevention of Cognitive Decline	20
1.9. Diagnostic of Vascular Cognitive Impairment	22
1.9.1. Standard diagnostic tools and procedures	22
1.9.2. Sensitivity and specificity of current diagnostic methods	22
<b>2. Eye Tracking and Visual Search a Theoretical perspective</b>	23
2.1. Visual function	23
2.1.1. The visual system	23
2.1.2. Eye movements	24
2.1.3. The saccadic system	25
2.1.4. Gaze Fixation	26
2.1.5. Visual search	27
2.2. Eye Tracking Technologies and Methodologies	28
2.2.1. Overview of Eye Tracking Technology	28
2.2.2. Types of Eye Tracking Systems	29
2.2.2.1. Remote Eye Tracking	29
2.2.2.2. Head-Mounted Eye Tracking	30
2.2.2.3. Wearable Eye Tracking	31
<b>3. Visual Search and Vascular cognitive impairment</b>	32
3.1. A Glimpse into Cognition through Visual Search	32
3.1.1. Understanding Visual Search	32
3.1.2. Neural control of visual search	33
3.1.3. Stages of Visual Search	33
3.2. Visual Search in Clinical Disorders	34
3.2.1. Visual Search in Neurological Disorders	34
3.2.2. Visual Search in Psychiatric Disorders	34
3.3. Visual Search in Dementia	35
3.1.1. Overview	35
3.1.2. Visual Search Mechanisms under VCI	35
3.1.3. Visual Search Capabilities in Vascular Cognitive Impairment	35
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Objectives</b>	39

<b>2. Materials and Methods</b>	41
2.1. Study Design	41
2.2. Inclusion criteria	41
2.3. Exclusion criteria	41
2.4. Sample size	42
2.5. Visit schedule	42
2.6. Ethical considerations	42
2.7. Evaluations	43
2.8. Eye tracking recordings	43
2.8.1. Hardware and software	43
2.8.2. Environmental considerations	43
2.8.3. Subject examination considerations	43
2.8.4. Eye Tracking Protocol	44
2.8.5. Device settings	46
2.8.6. Post-processing of recorded data	47
2.9. Metrics	50
2.9.1. Eye tracking metrics	50
2.9.2. Psychological evaluations	50
2.10. Statistical analysis	51
<b>3. Study 1. Association between eye fixation metrics and neuropsychological assessment after ischemic stroke</b>	52
3.1. Introduction	52
3.2. Working hypothesis	54
3.3. Subjects and methods	55
3.3.1. Study design	55
3.3.2. Study population	55
3.3.3 Methods	55
3.4. Results	58
3.5. Discussion	62
3.6. Conclusions	63
<b>4. Fixation behavior during visually guided saccades: Potential Insights into Vascular Cognitive Impairment</b>	64
4.1. Introduction	64
4.2. Hypothesis	64
4.3. Subjects and Methods	65
4.3.1. Study Population	65
4.3.2. Evaluations	65
4.4. Results	68
4.5. Discussion	72
4.6. Conclusions	73
<b>5. Study 3. Fixation metrics in stroke patients: an antisaccade perspective</b>	75
5.1. Introduction	xx
5.2. Hypothesis	76
5.3. Subjects and methods	76

5.3.1. Study Design	76
5.3.2. Study Population	76
5.4. Results	79
5.5. Discussion	82
5.6. Conclusions	83
<b>6. General Discussion and Conclusions</b>	<b>84</b>
<b>7. The originality and the innovative contributions of the thesis</b>	<b>87</b>

## REFERENCES

Keywords: Vascular cognitive impairment, Eye-Tracking, Cognitive assessment

## INTRODUCTION

The prevalence of Alzheimer's dementia among Americans aged 65 and older is a growing concern, with 6.2 million affected individuals today, projected to increase to 13.8 million by 2060. This surge imposes significant economic and societal burdens due to diagnosis, treatment, and long-term care costs. Detecting Mild Cognitive Impairment (MCI), a precursor to dementia, is crucial, necessitating efficient assessment tools amid resource constraints.

A recent meta-analysis evaluated cognitive tests for MCI detection, highlighting the strengths of tests like Quick Mild Cognitive Impairment Screen (Qmci) and Memory Alternation Test (M@T) for their brevity and accuracy. In contrast, Mini-Mental State Examination (MMSE) demonstrated lower sensitivity. Visual dysfunction is common in cognitive decline, affecting daily life activities. Understanding these deficits can enhance patient care.

Further research explores spatial learning and visual exploration in early Alzheimer's, revealing distinctive patterns in those with cognitive impairment. Eye-tracking technology and metrics offer insights into cognitive deficits' severity and nature, with potential applications in diagnosis, treatment, and monitoring.

The central research hypothesis focuses on Vascular Cognitive Impairment (VCI), proposing correlations between eye-movement patterns, visual search performance, and cognitive impairments. Non-invasive eye-tracking technology facilitates early detection, enabling timely interventions and personalized care. This methodology targets post-stroke cognitive impairment, combining traditional and advanced computational methods for data analysis. The interdisciplinary approach ensures robust findings and contributes to understanding and managing vascular cognitive impairment.

## STATE OF THE ART

Vascular dementia is characterized by early cognitive dysfunction, primarily dysexecutive syndrome involving compromised planning, sequencing, and processing speed, alongside memory impairment and cortical symptoms. Initial clinical signs include reduced motor function, coordination issues, gait disturbances, and mood alterations. Vascular Cognitive Impairment (VCI) involves cognitive deficiencies in attention, processing speed, and executive functions, often accompanied by behavioral changes such as apathy and depression. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) reveal mood, psychosis, and frontal symptom clusters, with apathy and agitation prevalent in VCI and cerebrovascular dementia patients. VCIND individuals show cognitive deficits, especially in processing

speed and executive functions. Vascular cognitive impairment affects various cognitive and non-cognitive domains, underscoring its complex nature.

The diagnosis of Vascular Cognitive Impairment (VCI) presents challenges due to the varied nature of cognitive deficits in conditions like cerebral small vessel disease (cSVD). Neuropsychological testing, including assessments of working memory, attention, and planning abilities, is crucial but may not directly lead to a diagnosis. Geographical variations exist in the choice of diagnostic tests, with Asia favoring screening, Europe emphasizing attention and executive function tests, and North America utilizing phonemic fluency tests. Globally, the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) are widely used. Specific neuropsychological batteries have been developed, including those tailored to French-speaking populations, offering reliable diagnostic accuracy and comprehensive assessment of cognitive and functional domains. Collaboration with psychiatrists is recommended for managing neuropsychiatric changes. Validated questionnaires and semi-automatic MRI data processing aid in diagnosing small strokes in patients with cognitive impairment, further contributing to standardization efforts.

Visual search is a crucial activity for humans and animals, offering insights into various aspects of active vision and cognition. It encompasses spatial vision, attention, eye movement control, memory, decision-making, and rewards. While humans excel at visual search, replicating this ability in robots remains challenging. Research focuses on understanding the underlying brain functions, supported by psychophysical data and brain correlates. Mechanisms and strategies involve knowledge about targets, distractors, background statistics, location probabilities, contextual cues, scene context, rewards, and target prevalence. Visual attention has limited temporal capacity, and both parallel and sequential neural mechanisms are involved. Parallel-search models suggest synchronization of V4 neurons during target searches, influenced by feature preferences and spatial attention. The utilization of parallel and serial mechanisms depends on task complexity and distractor overlap. The V4 brain region acts as an intermediary stage, influenced by feature-related enhancement and feedback from structures involved in spatial attention and oculomotor functions, contributing to the salience map for stimulus selection.

Visual search is a cognitive process involving the detection of specific elements in complex visual arrays. Neurodegenerative diseases like dementia can hinder this ability. Vascular cognitive impairment (VCI) is linked to cerebrovascular disease, demanding a comprehensive understanding of visual search mechanics in VCI for diagnosis and treatment. In VCI, microinfarcts and white matter damage disrupt the dorsal attention network (DAN) and ventral attention network (VAN) in the brain. The inferotemporal cortex, crucial for object recognition, is also affected, impairing the ability to recognize and differentiate between objects. VCI patients experience delayed reactions, lower accuracy, and increased errors in visual search tasks, indicating deficiencies in attention and executive functioning. Effective management and therapies for VCI require understanding these mechanisms.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **Study 1. Association between eye fixation metrics and neuropsychological assessment after ischemic stroke**

#### **Aims**

The primary objective of our study was to comprehensively investigate and evaluate the cognitive and visual processing capabilities of individuals who have experienced a stroke in a longitudinal manner. To examine potential correlations and the ramifications of actions within this group, we initiated a comprehensive inquiry.

The research conducted consisted of three separate visits and encompassed a total of 84 stroke patients. The selection process for these participants was conducted with careful consideration in order

to ensure that they constituted a representative sample. The subjects gaze was analysed with an eye-tracking device while doing a visual search task and underwent standard psychological testing in each session. Our focus was on important eye-tracking measures derived from an eye-tracking modified version of the Trail Making Test. These metrics include first fixation duration, number of fixations, fixation duration, and total fixation duration. In addition to administering other psychological tests, we utilized the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Digit Span Forward and Backward assessments, and the Processing Speed Index. Our study aimed to examine the impact of stroke on these cognitive abilities and evaluate the potential effectiveness of therapies through the utilization of eye-tracking measurements. These metrics provided real-time and unbiased evaluations of visual search and attention.

## **Materials and Methods**

This study involved a secondary data analysis of 84 patients who experienced supratentorial ischemic strokes. These patients participated in a clinical study conducted at the RoNeuro Institute in Romania, evaluating the impact of N-Pep-12 on neurorecovery following ischemic stroke. The research followed a prospective, exploratory, open-label, controlled, and randomized approach.

The study included three primary assessments: baseline evaluations conducted within 30 to 120 days post-stroke, a follow-up at 30 days (involving 61 participants), and a final examination at 90 days (with 55 participants). The study faced dropout issues due to waning interest, follow-up challenges, non-compliance during recording sessions, and insufficient gaze data, potentially affecting the study's outcomes.

The eye-tracking method employed Tobii Tx300 technology, capturing eye movements at a 250Hz sample rate. Participants sat 65 cm away from a 23-inch screen with specific visual stimuli. They engaged in a visual sequential search test (VSST) involving a series of tasks, including instructions, central dot targets, and a Trail Making Test (TMT) stimulus. This study aimed to assess participants' visual search abilities through their eye fixation behaviour.

## **Results and Discussion**

At the initial assessment, a notable result was a weak to moderate positive correlation between Symbol Search test scores and the Number of Fixations. In the second evaluation, negative significant correlations were observed between Digit Span Forward and Digit Span Backward scores and the Total Fixation Duration Mean. This suggests that as these cognitive test scores decrease, the total fixation duration tends to increase. During the final evaluation, a significant positive correlation was discovered between anxiety levels measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale (HADS-A) and First Fixation Duration. This implies that as anxiety levels rise (as measured by HADS-A), the First Fixation Duration also increases. In contrast, First Fixation Duration showed a negative correlation with MoCA scores, suggesting that as cognitive performance (MoCA scores) decreases, First Fixation Duration tends to increase. The study did not find any significant changes in fixation metrics between the different evaluation visits, as indicated by the nonparametric One-Way Anova analysis.

## **Conclusions**

The study aimed to assess the cognitive and visual processing abilities of stroke survivors and investigate the connections between eye-tracking metrics and psychological evaluations. Various cognitive tests were conducted, including assessments of processing speed, short-term verbal memory, and attention. Some key findings included a positive correlation between processing speed and the number of gaze fixations, a negative correlation between short-term verbal memory and total fixation duration, and associations between anxiety levels and prolonged first fixation duration. However, the study had limitations such as a small sample size, lack of consideration for lesion characteristics, and

saccadic eye movements. The results suggest a complex relationship between cognitive status, psychological well-being, and gaze fixation post-stroke, emphasizing the need for further research to inform interventions and rehabilitation programs for stroke patients

## **STUDY 2: Fixation behavior during visually guided saccades: Potential Insights into Vascular Cognitive Impairment**

### **Aim:**

This study aims to address a critical knowledge gap by investigating eye fixation parameters related to horizontal saccadic eye movements in individuals diagnosed with Vascular Cognitive Impairment (VCI) and Mild Cognitive Impairment (MCI). The analysis of these parameters is expected to yield potential markers for detecting and understanding cognitive impairment in this group over a longitudinal assessment. The findings from this research could potentially lead to the development of innovative interventions to mitigate cognitive decline, thereby improving the quality of life for those affected by stroke or traumatic brain injury.

### **Materials and Methods**

The study utilized data from 70 participants who had suffered supratentorial ischemic strokes and were enrolled in a clinical investigation at the RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic in Romania. The original sample size was 70, but due to various factors, including inadequate gaze samples, non-adherence to recording procedures, fatigue, and stroke-related complications, the number of participants decreased to 39 during the second visit and further dropped to 37 during the third visit.

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is a tool that evaluates cognitive abilities, including attention, memory, language, and executive functioning. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) assesses emotional well-being, with subtests for anxiety and depression. Color Trails 1 and 2 measure attention and mental flexibility. Digit Span Forward evaluates short-term auditory memory, while Digit Span Backward assesses working memory. The Processing Speed Index (PSI) measures task performance speed and accuracy using Symbol Search tasks. Eye tracking with Tobii Tx300 recorded precise eye movements, during an horizontal saccade paradigm and the primary focus were eye fixation metrics during this recording.

### **Results and Discussions**

In our initial evaluation, we unearthed significant and positive associations between the duration of the first fixation during the temporal gap period and scores on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Digit Span Backwards, Digit Symbol Coding, and Symbol Search Processing Speed Index. This connection highlights what is known as the "gap effect," a well-established phenomenon in the field of saccade research. The gap effect describes the empirical observation that the time it takes for ocular motion to commence following the presentation of a visual stimulus is generally shorter when there is a temporal gap between the cessation of the initial fixation point and the appearance of the saccade target.

This phenomenon is thought to arise from processes responsible for disengaging attention from the initial fixation point. The presence of a gap facilitates a smoother disengagement of attention, thereby expediting the initiation of saccades. Our positive correlations suggest that a longer initial fixation duration may be linked to superior cognitive performance across multiple domains, encompassing overall cognitive function (as measured by MoCA), working memory (Digit Span Backwards), and processing speed (Digit Symbol Coding and Symbol Search tasks). This observation



aligns with the hypothesis that the initial encoding of visual information, as reflected by the first fixation duration, plays a fundamental role in subsequent cognitive processing.

Additionally, the negative correlation between the total fixation duration during the gap period and the time taken to complete the Color Trails Test 2 implies that longer overall fixation durations may be associated with quicker task completion. This is intriguing considering that the Color Trails Test is often employed as an indicator of cognitive flexibility, attention, and visual search speed.

In the second visit, our results suggest potential correlations between task performance related to attention, processing speed, and depression and several eye-tracking metrics, including the number of fixations, mean fixation durations during gap periods, and mean first fixation durations during gap periods while executing a visually guided saccade at a 10-degree visual angle to the right.

During the third visit, we consistently observed a negative correlation between mean fixation duration on gap areas and the time required to complete the Color Trails 1 task. This consistent finding supports the notion that extended fixation durations on gap areas, indicative of focused attention or efficient visual processing, contribute to faster task completion.

Furthermore, the positive correlation between mean fixation duration on gap areas and the MoCA total score, observed at baseline and during subsequent visits, strengthens the argument that fixation duration may be associated with cognitive functioning. Extended fixations on gap areas may enable more efficient encoding or processing of visual information, potentially enhancing performance on comprehensive cognitive tests like the MoCA.

Notably, we identified a significant positive correlation between the mean duration of the first fixation at a 10-degree stimulus to the right and the time required to complete the Color Trails 1 task. This intriguing finding suggests that longer initial fixations when viewing a stimulus presented at this angle are associated with longer task completion times. This result contradicts our earlier findings regarding mean fixation duration, indicating that the timing and direction of fixations may differentially impact cognitive performance.

Finally, we observed a positive correlation between the number of correct responses on the Symbol Search task and the mean fixation duration during a horizontal eye movement to the right at an 18-degree visual angle. This suggests that extended fixation durations may be linked to greater accuracy on this task, possibly due to a more focused or exhaustive visual search strategy.

## **Conclusion**

It's important to note that while these correlations provide valuable insights, they do not imply causation. Further research is needed to gain a deeper understanding of the underlying mechanisms and potential outcomes in these eye-tracking and cognitive performance associations.

## **STUDY 3: Fixation metrics in stroke patients: an antisaccade perspective**

**Aim:** The study longitudinally examined the correlation between fixation metrics and psychological scores in post-stroke individuals with vascular cognitive impairment during an anti-saccadic eye movement test to investigate the association between attentional processes and cognitive outcomes in the context of cerebrovascular events.

## **Materials and Methods**

The study employed a comprehensive methodology using the Tobii Tx300 eye tracker to precisely capture binocular eye movements at a rate of 250Hz. Participants viewed a high-quality visual stimulus

on a 23-inch monitor with a resolution of 1920x1080 pixels and a 60Hz refresh rate. The stimulus was a red dot with high saturation and was presented on a black background for contrast. An anti-saccade task was used to examine inhibitory control of reflexive eye movements, with the dot changing positions at different angles. Data processing involved systematic data exclusion to ensure research reliability, and eye tracking variables such as First Fixation Duration, Number of Fixations, Fixation Duration Mean, and Total Fixation Duration Sum were analyzed to understand participants' cognitive processing and oculomotor behavior. Additionally, psychological assessments provided insight into participants' cognitive and emotional states.

## **Results and Discussions**

The study examined the relationship between eye movement patterns and cognitive/psychological factors in post-stroke patients with vascular cognitive impairment, focusing on antisaccade metrics like fixation duration. Results indicated that longer fixation durations were associated with poorer cognitive performance, particularly in tasks related to attention, working memory, and overall cognitive abilities. Interestingly, the study also revealed that these correlations became more significant over time, suggesting that eye movement behaviors may change as vascular cognitive impairment develops post-stroke. However, the study acknowledges limitations, such as a reduced sample size due to attrition, which may have impacted the generalizability of the findings and suggests the need for improved retention strategies in future research.

## **Conclusions:**

This study examines the connection between eye movement patterns (antisaccade metrics) and cognitive/psychological well-being in stroke survivors with vascular cognitive impairment. By employing a longitudinal approach and various cognitive/psychological assessments, the research sheds light on how cognitive decline evolves following a stroke. The findings suggest that eye-tracking measurements could serve as valuable, non-invasive indicators of attentional control and cognitive function in this group, both in clinical and research contexts.