

# DEMENZA VASCOLARE SOTTOCORTICALE: INQUADRAMENTO CLINICO E DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

**ANNA MARIA MELLO, MARIA CHIARA CAVALLINI, ENRICO MOSSELLO,  
MAURO DI BARI**

*Unità Funzionale di Geriatria e Gerontologia, Dipartimento di Area Critica Medico  
Chirurgica, Università degli Studi di Firenze e Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi*

## SOMMARIO

L'invecchiamento della popolazione richiama l'attenzione sulle malattie croniche che accompagnano la senescenza. Tra queste, la demenza costituisce una priorità per la sua crescente prevalenza, per il grado di disabilità che comporta, per la mancanza ad oggi di cure risolutive, per il carico assistenziale che richiede ai caregiver e, dati anche gli aspetti economici, alla società nel suo complesso. La demenza vascolare (VaD), seconda solo alla Malattia di Alzheimer (AD) per frequenza, è in realtà un insieme di quadri nosologici molto diversi che hanno in comune la genesi vascolare. Tra questi, la VaD sottocorticale è particolarmente frequente in età avanzata, ha un esordio subdolo, un andamento ingravescente, sintomi neuropsicologici, motori e psicoaffettivi caratteristici ed è spesso sottodiagnosticata. Ad oggi si ritiene che le forme vascolari "pure" rappresentino una quota limitata dei casi di demenza e che nella maggioranza dei casi la genesi del disturbo cognitivo dell'anziano sia di tipo "misto" neurodegenerativo e vascolare. In quest'ottica, ed in considerazione della mancanza di cure efficaci, la prevenzione dei fattori di rischio vascolari, prima fra tutti l'ipertensione arteriosa, acquistano un ruolo fondamentale, sia in termini di prevenzione primaria, sia di rallentamento del processo patologico già in atto. In questa rassegna saranno presi in considerazione i principali aspetti epidemiologici, diagnostici e classificativi, clinici e terapeutici della VaD, in particolare della forma sottocorticale.

**Parole chiave:** demenza, ipertensione arteriosa, decadimento cognitivo, sindrome disesecutiva.

## Epidemiologia

In un Paese come l'Italia, caratterizzato da un grado di invecchiamento demografico tra i più avanzati al mondo, la demenza

rappresenta una delle grandi priorità di salute pubblica, per la sua frequenza nella popolazione e gli elevati carichi assistenziali socio-sanitari che comporta. Secondo una meta-analisi dei principali studi epidemiologici condotti in Europa, la prevalenza della demenza cresce esponenzialmente con l'età, da circa 1 caso ogni 100 soggetti tra i 65 ed i 69 anni ad oltre 30 ogni 100 ultranovantenni, per una prevalenza media del 6,4% nella popolazione europea ultrasessantacinquenne (1). L'Italian Lon-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Prof. Mauro Di Bari

Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica

Università degli Studi di Firenze

Viale Pieraccini, 6 - 50139 Firenze

E-mail: mauro.dibari@unifi.it

gitudinal Study on Aging (ILSA), studio multicentrico italiano sull'epidemiologia delle malattie croniche degli anziani, ha stimato una prevalenza di demenza nella popolazione italiana tra 65 e 84 anni d'età, del 7,2% nelle donne e del 5,3% negli uomini. Secondo lo stesso studio, in Italia, in accordo con i dati europei, la forma vascolare rappresenterebbe il 22% delle demenze, per un totale di circa 150.000 casi prevalenti. L'incidenza proporzionale sarebbe addirittura superiore, pari al 27% (40.000 casi) delle nuove diagnosi nel corso di un anno (2). Si stima, inoltre, che il 5% degli ultrasessantacinquenni presenti una condizione di lieve decadimento cognitivo associato a malattia cerebrovascolare, nota con l'acronimo VCI-ND (Vascular Cognitive Impairment Not Dementia), non definibile come demenza secondo i criteri clinici correnti, ma associata ad un aumentato rischio di sviluppare demenza, sia a patogenesi vascolare che mista neurodegenerativa e vascolare (3).

### Classificazione

La demenza è definita dal DSM-IV come un declino cognitivo acquisito caratterizzato dalla presenza di un disturbo di memoria associato a deficit in almeno un'altra area cognitiva (prassia, gnosis, linguaggio, funzioni esecutive); tali alterazioni devono essere presenti da almeno sei mesi e tali da comportare un peggioramento rispetto ad un livello funzionale precedente ed un declino delle capacità di svolgere gli atti della vita quotidiana. Per la diagnosi è necessario escludere che i sintomi siano dovuti ad una condizione potenzialmente reversibile, quale una patologia psichiatrica di asse I o uno stato confusionale acuto. Tradizionalmente si distinguono le demenze su base neurodegenerativa (AD, demenza fronto-temporale, demenza

a corpi di Lewy) e le forme secondarie, di cui la VaD rappresenta la causa principale. Il termine VaD non identifica un'entità nosologica unica, ma comprende una serie di quadri clinici e fisiopatologici con caratteristiche diverse, accomunati dalla genesi vascolare (4). Ad oggi, non essendo stati completamente chiariti i meccanismi patogenetici alla base della VaD, sembra più utile distinguere le varie forme tenendo conto delle lesioni riscontrabili a livello del Sistema Nervoso Centrale. In questo senso si riconoscono:

- demenza multi-infartuale, da infarti corticali territoriali multipli o infarti di confine, superficiali o profondi, dovuta ad aterotrombosi dei vasi intra- o extracranici di ampio calibro, evento cardioembolico o ipoperfusione acuta;
- demenza da singolo infarto strategico, lacunare o non, dovuta ad ischemia localizzata in zone strategiche (giro angolare, ippocampo, porzione anteromediale del talamo, nucleo caudato, ginocchio della capsula interna);
- demenza da emorragie cerebrali singole o multiple;
- demenza da ipoperfusione, conseguente a prolungata condizione di ischemia cerebrale globale secondaria ad arresto cardiaco o grave e protratta ipotensione. Alcune regioni cerebrali (sostanza bianca periventricolare, gangli della base, ippocampo), sono particolarmente predisposte allo sviluppo di lesioni ischemiche da ipoperfusione. Sono a maggior rischio i soggetti anziani, con ipotensione ortostatica o scompenso cardiaco congestizio, o che vanno incontro ad interventi chirurgici maggiori (protesi articolari, by-pass aorto-coronarico);
- VaD sottocorticale, dovuta ad alterazioni diffuse della sostanza bianca ed infarti lacunari multipli da patologia delle piccole arterie ed arteriole parenchimali;

- forme genetiche [es. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL), microarteriopatia autosomica dominante sistemica causata da mutazione del gene NOTCH3 sul cromosoma 19q12, la cui espressione clinica è limitata al sistema nervoso centrale ed è caratterizzata da malattia dei piccoli vasi cerebrali e stroke in età giovane-adulta].

### **Criteria diagnostici, profilo clinico e diagnosi differenziale**

Come già accennato, la classificazione proposta non tiene conto delle manifestazioni cliniche della VaD, che possono essere anche molto diverse all'interno di una stessa forma. D'altra parte, gli stessi set di criteri diagnostici, pur riconoscendo la molteplicità patogenetica della VaD, tentano di identificare un quadro clinico comune, rendendo difficile l'inquadramento di alcune forme. In generale, per porre diagnosi di VaD è necessaria la presenza di deficit cognitivo, di malattia cerebrovascolare, e di una relazione temporale tra questi due elementi. Tale definizione si adatta bene alle forme di demenza post-stroke, in cui il decadimento cognitivo insorge acutamente dopo un ictus, ma non permette di riconoscere la VaD sottocorticale, dovuta al progressivo accumulo di lesioni della sostanza bianca e di piccoli infarti sottocorticali silenti. Tra i primi a descrivere questo tipo di lesioni cerebrali croniche fu, nel 1894, Otto Binswanger, con il termine di "encefalopatia arteriosclerotica sottocorticale" (5). Successivamente Alois Alzheimer dette a tale patologia il nome di "Malattia di Binswanger". Oggi i criteri diagnostici proposti dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) e dall'Association Internationale

pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) (6) prendono in considerazione la "malattia dei piccoli vasi associata a demenza" ed introducono il concetto di VaD "possibile", nel caso il sospetto eziologico vascolare sia posto sulla base del quadro clinico e di neuroimaging, senza una evidente corrispondenza temporale tra decadimento cognitivo e malattia cerebrovascolare. Altri criteri, proposti nel 2000 a scopo di ricerca per le forme sottocorticali, prevedono la dimostrazione al neuroimaging di patologia cerebrovascolare e la presenza di "sindrome disecutiva" di entità preminente rispetto al disturbo di memoria (7).

Nell'iter diagnostico è importante valutare attentamente esordio e decorso della malattia, la presenza di fattori di rischio e patologie concomitanti, l'anamnesi farmacologica, l'obiettività neurologica e generale, oltre a caratterizzare con una valutazione neuropsicologica estesa le diverse aree cognitive coinvolte. Bisogna tuttavia sottolineare che, mentre le forme di demenza legate ad eventi cerebrovascolari maggiori, singoli o multipli, sono di facile identificazione, grazie all'esordio acuto delle manifestazioni cliniche, alla corrispondenza tra deficit neurologico e territorio colpito ed all'andamento "a gradini" (periodi di stabilizzazione cui seguono improvvisi peggioramenti) del decadimento cognitivo, le forme sottocorticali hanno in genere un esordio subdolo ed un decorso cronico-progressivo, in assenza di eventi cerebrovascolari maggiori, che rende più difficile la diagnosi differenziale dalle forme neurodegenerative. TC e RMN dell'encefalo sono quindi fondamentali, oltre che per escludere una diversa causa del decadimento cognitivo, per identificare e tipizzare la presenza di malattia cerebrovascolare. In particolare, per quanto riguarda la VaD sottocorticale, due tipi di lesione

sono ritenuti principalmente responsabili (e spesso coesistono): le lesioni lacunari e le alterazioni della sostanza bianca espressione della malattia dei piccoli vasi (note anche con il termine di leucoaraiosi). Quest'ultime non sono specifiche per la VaD, essendo di frequente riscontro anche in forme degenerative ed in soggetti anziani sani, ma la loro estensione correla con il grado di declino cognitivo ed altre manifestazioni della demenza sottocorticale (8). È stato dimostrato che il grado di leucoaraiosi predice in modo indipendente il rischio di demenza nel soggetto anziano e dunque rappresenta un importante elemento diagnostico e prognostico (9). Spesso, comunque, malattia degenerativa e cerebrovascolare coesistono e le forme cosiddette "miste", complessivamente considerate, rappresentano probabilmente la causa più frequente di demenza nel grande anziano, come confermato anche in casistiche autoptiche (10).

Da un punto di vista clinico, sul piano motorio il quadro della VaD sottocorticale è spesso caratterizzato, già in fase iniziale, a differenza della AD, da alterazioni del movimento quali deambulazione aprassica, disequilibrio, rigidità, bradicinesia, segni piramidali bilaterali, riflessi sottocorticali primitivi; nelle fasi più avanzate sono spesso presenti sindrome pseudobulbare (disartria, disfagia) ed incontinenza urinaria (7). Sul piano neuropsicologico, il quadro clinico caratteristico della VaD sottocorticale è la "sindrome disesecutiva", che comprende un disturbo attenzionale e di memoria a breve termine, difficoltà nel pianificare, organizzare, formulare obiettivi, spesso associati ad un generale rallentamento cognitivo e disturbi psicologico-comportamentali quali apatia, depressione, labilità emotiva, modificazioni della personalità. I disturbi motori, cognitivi e psicologico-comportamentali, caratteristi-

che principali del quadro clinico vascolare sottocorticale, verranno di seguito analizzati. Nel caso di coesistenza di disturbi cognitivi e segni extrapiramidali, dovranno essere considerati in diagnostica differenziale la possibilità di una malattia di Parkinson (in genere il deterioramento cognitivo si manifesta dopo alcuni anni dall'insorgenza dei sintomi motori), di un idrocefalo normoteso (caratterizzato da declino cognitivo, disturbo della marcia ed incontinenza urinaria), o di forme degenerative come la demenza a corpi di Lewy (in cui si associano tipicamente fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, ipersensibilità ai neurolettici).

#### *Disturbi del cammino*

Il disturbo del movimento in corso di VaD può, in primo luogo, essere l'esito di un evento cerebrovascolare maggiore o di multipli eventi infartuali minori. Caratteristicamente, nelle forme vascolari sottocorticali si osserva, anche in assenza di eventi vascolari acuti riconoscibili nell'anamnesi, una compromissione motoria, in particolare a carico della deambulazione e dell'equilibrio, correlata a sua volta alla presenza al neuroimaging di lesioni diffuse della sostanza bianca sottocorticale.

La deambulazione è un compito altamente complesso, benché per lo più automatico ed inconscio, basato sull'integrazione ottimale tra l'attività di aree cerebrali motorie e premotorie frontali, gangli della base e centri motori di tronco-encefalo e cervelletto. Tali strutture encefaliche modulano inoltre ritmo e velocità del cammino mediante il controllo dei centri generatori spinali, a loro volta preposti all'attivazione alternata di muscoli agonisti ed antagonisti durante il ciclo della marcia, e ricevono le afferenze a feedback attraverso le vie afferenti somatosensoriali. Le estese lesioni della sostanza bianca tipiche della VaD

sottocorticale potrebbero impedire l'integrazione cortico-sottocorticale, necessaria per conseguire un ottimale controllo motorio. La deambulazione dipende inoltre dall'integrazione tra controllo motorio e funzioni cognitive, in particolare attenzione, capacità visuo-spaziali, funzioni esecutive, che avviene ogniqualvolta si esegue un compito secondario durante la deambulazione. Un deficit nella prestazione ai test "dual task" è stato infatti associato a rischio di cadute in soggetti anziani (11).

Il disturbo del cammino e dell'equilibrio sono più comuni nella VaD che in corso di AD. Alcuni autori sostengono che il danno vascolare cronico si manifesti precocemente, nella storia naturale della demenza sottocorticale, con segni motori, in particolare alterazioni del cammino. Verghese et al. hanno dimostrato che la presenza di disturbo della deambulazione associato a segni neurologici minori, in soggetti anziani cognitivamente integri, con anamnesi negativa per stroke, residenti al proprio domicilio, si associava ad un rischio circa tre volte e mezzo superiore di sviluppare VaD, ma non AD (12).

Il pattern di cammino associato ad encefalopatia vascolare sottocorticale è caratterizzato da riduzione dell'iniziativa motoria, incertezza nell'iniziare il compito motorio, riduzione dell'ampiezza del passo, aumento della fase di "doppio appoggio" e riduzione della fase di "oscillazione" del ciclo del passo ("passo magnetico"), allargamento della base d'appoggio, rigidità e freezing degli arti inferiori ed instabilità posturale con scarso controllo dei movimenti del tronco, maggiormente nei cambi direzionali, cui si associano frequenti cadute. Tale pattern è stato da alcuni definito "lower body parkinsonism" (13), da altri caratterizzato come disturbo della marcia di tipo "frontale" per il frequente rilievo di aprassia della marcia, cioè incapacità di

utilizzare correttamente gli arti inferiori ai fini della deambulazione, in assenza di deficit motori o sensitivi dimostrabili (14).

La valutazione del paziente con VaD e disturbo del cammino richiede un attento esame obiettivo neurologico e muscoloscheletrico, oltre ad un'anamnesi accurata, in particolare farmacologica, per escludere concause patologiche e/o iatrogene (possibile effetto tossico di benzodiazepine, neurolettici, antipertensivi, comunemente utilizzati in questo tipo di patologie). È fondamentale osservare il paziente mentre cammina, valutando i parametri spazio-temporali del cammino (velocità, ritmo, ampiezza del passo, base d'appoggio) ed il pendolarismo degli arti superiori. È inoltre utile eseguire test per valutare i riflessi posturali. Più recentemente è stata introdotta l'analisi computerizzata della deambulazione, che, mediante la rilevazione degli atti motori con strumenti ottici e l'uso di pedane con sensori di forza, rende possibile la valutazione quantitativa e qualitativa delle caratteristiche cinetiche e cinematiche del cammino (11).

#### *Profilo neuropsicologico*

Il profilo neuropsicologico dei pazienti affetti da declino cognitivo su base vascolare varia a seconda del tipo di lesioni cerebrali (infarti corticali multipli, singolo infarto strategico, lesioni lacunari della sostanza bianca...) e della loro sede (15). Per le forme sottocorticali, sono state descritte differenze nel profilo neuropsicologico rispetto alla AD (16), anche se non sempre esse sono tali da consentire una diagnosi differenziale. Solitamente il deficit di memoria non è preponderante, è meno grave che nella AD ed interessa soprattutto il recupero delle informazioni, mentre le capacità di immagazzinamento sono inizialmente conservate, al contrario di quanto avviene nella AD. Sono più evi-

denti, invece, il rallentamento psico-motorio, il deficit attenzionale, l'alterazione del pensiero astratto e sono maggiormente compromesse le funzioni esecutive, cioè le abilità necessarie per condurre attività intenzionali e finalizzate al raggiungimento di obiettivi o alla risoluzione di problemi, che implicano pertanto la capacità di focalizzare e spostare l'attenzione nonché di adattarsi flessibilmente a situazioni diverse (16). Questi disturbi esprimono un danno delle funzioni frontali, provocato da disconnessione delle aree corticali frontali dalle strutture profonde come i nuclei della base, sostenuto dalle lesioni vascolari sottocorticali. Le funzioni esecutive sono essenziali al mantenimento dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana, soprattutto quelle di tipo strumentale, come assumere appropriatamente la terapia farmacologia, pagare le bollette, prepararsi un pasto caldo. La presenza di disfunzione esecutiva è quindi un fattore chiave nello sviluppo di disabilità che, come precedentemente discusso, è elemento necessario per la diagnosi di demenza e determinante primario del carico assistenziale. Dati recenti, ottenuti mediante l'osservazione nel tempo di donne inizialmente integre sul piano cognitivo, indicano che la comparsa di disfunzione esecutiva precede il deficit di memoria (17). Inoltre è dimostrato che la presenza di deficit attenzionale, in una popolazione di soggetti anziani, predice la successiva comparsa di disturbi della deambulazione (18). Per questi motivi, la presenza di disfunzione esecutiva deve essere indagata, anche in fase di screening iniziale, con test sufficientemente sensibili (ad esempio, il Clock Drawing Test), in quanto essa può sfuggire alla valutazione condotta con test cognitivi di uso comune come il Mini Mental State Examination, più indicato nel rilevare deficit di memoria ed orientamento, caratteristici della AD.

### *Profilo psicologico-comportamentale*

Sebbene non inclusa nei criteri diagnostici, una componente significativa della clinica della VaD è costituita dai disturbi psico-affettivi e comportamentali, in particolare depressione, apatia, ansia, aggressività, disinibizione e labilità emotiva.

Per inquadrare nosologicamente i soggetti anziani con disturbo depressivo maggiore e segni di malattia cerebrovascolare sottocorticale al neuroimaging, anche in assenza di un evento cerebrale maggiore, è stato proposto il termine di "depressione vascolare" (19). I pazienti con VaD, d'altronde, presentano un tasso di depressione maggiore del 19% rispetto all'8% dei pazienti con AD (20). Uno studio recentemente pubblicato ha riscontrato una prevalenza di depressione (sintomi depressivi, depressione maggiore o distimia) del 44% in un campione di 725 soggetti con VaD, significativamente più alta rispetto a quella riscontrata nei soggetti affetti da AD o da altro tipo di demenza partecipanti allo stesso studio (21).

Un altro sintomo importante della VaD, in particolare delle forme sottocorticali, è l'apatia (22). Si presenta in circa un quarto dei pazienti con esiti di ictus e si associa frequentemente alla depressione e ad una maggiore compromissione funzionale (23). Un recente studio, condotto su 132 soggetti con CADASIL ha riscontrato una prevalenza di apatia del 41%, che era inoltre associata ad altri disturbi psico-comportamentali, ad un maggior grado di disabilità e ad una maggiore estensione delle lesioni vascolari della sostanza bianca al neuroimaging. In questi pazienti l'apatia è probabilmente attribuibile ad alterazioni nella rete neuronale che collega la corteccia prefrontale con i gangli della base, il talamo e le strutture del sistema limbico (24).

Molti autori affermano inoltre che la prevalenza dei sintomi ansiosi è maggiore

nei pazienti con VaD, sia post-stroke che di origine sottocorticale, rispetto alla AD ed alle altre forme di demenza (25). Secondo Ballard et al. (20), la prevalenza di sintomi ansiosi nella VaD raggiunge il 70% ed è maggiore in coloro che hanno un declino cognitivo di grado moderato-severo, contro un 38% nei pazienti con AD, nei quali si riscontra più frequentemente nelle fasi lievi-moderate di malattia. La presenza di ansia si associa a ridotta qualità della vita, maggiore frequenza di altri disturbi comportamentali e ad un minore livello di autonomia.

Nonostante la prevalenza e la rilevanza prognostica dei disturbi affettivi nei pazienti post-ictus e nonostante le evidenze sull'efficacia del trattamento nel migliorare i sintomi depressivi, il recupero funzionale e la qualità di vita dei pazienti (26), tali disturbi risultano ancora sotto-trattati (27), in particolare nei soggetti con decadimento cognitivo. Ciò sembra attribuibile al timore di interazioni ed effetti collaterali dei farmaci, in una popolazione di pazienti prevalentemente anziani e con polipatologia. Gli studi condotti in soggetti post-ictus senza declino cognitivo hanno mostrato una significativa efficacia sui sintomi depressivi del trattamento con inibitori selettivi della serotonina (in particolare fluoxetina, citalopram, paroxetina), della noradrenalina (reboxetina) e antidepressivi triciclici (nortriptilina e amitriptilina), sebbene quest'ultimi presentino un minor profilo di tollerabilità specie in soggetti anziani (27). Non sono ancora disponibili dati relativi al trattamento della depressione in corso di VaD.

### **Fattori di rischio e prevenzione**

Come già ricordato, le forme di demenza a patogenesi mista degenerativa e vascolare sembrano essere le più frequenti,

in particolare nelle fasce di età più avanzate. I dati del Nun Study hanno dimostrato che, a parità di alterazioni neuropatologiche tipo AD, che nell'anziano possono essere asintomatiche, la presenza di alterazioni cerebrali di tipo vascolare favorisce il manifestarsi della demenza, generalmente con le caratteristiche della AD (28). D'altronde, numerosi studi di popolazione hanno mostrato come i fattori di rischio vascolare abbiano un peso notevole anche nella genesi della AD: lo studio di Rotterdam, tra i primi, ha dimostrato un'associazione tra presenza di aterosclerosi e demenza, sia di tipo AD che vascolare (29).

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di malattia dei piccoli vasi cerebrali è l'ipertensione arteriosa. È dimostrato che la presenza di ipertensione arteriosa in età adulta, ed in particolare un aumento dei valori di pressione sistolica nell'età tra i 55 e i 75 anni, si associa ad un incremento del rischio di demenza, sia di tipo AD che, in modo ancora più significativo, vascolare. Questo tipo di relazione non si osserva nei pazienti stabilmente trattati con terapia anti-ipertensiva, quale possibile dimostrazione indiretta dell'efficacia preventiva del trattamento (30). Si deve d'altra parte ricordare che, al di sopra degli 80 anni, bassi valori pressori si associano ad un aumentato rischio di demenza. Dal punto di vista fisiopatologico si ritiene infatti che brusche diminuzioni dei valori pressori o crisi ipotensive possano svolgere un ruolo aggiuntivo nel determinismo delle lesioni sottocorticali in pazienti anziani (31). I dati citati supportano pertanto l'efficacia del trattamento anti-ipertensivo fin dall'età adulta nella prevenzione della VaD ma inducono anche cautela nell'evitare un eccessivo decremento dei valori pressori nel grande anziano.

Anche il diabete mellito, in particolare di tipo 2, è stato associato ad un aumen-

tato rischio di demenza, sia di tipo AD che, in modo più importante, VaD. Quali siano nello specifico i fattori che legano il diabete alla demenza non è ancora del tutto chiaro, sebbene alcuni studi abbiano osservato una correlazione tra il controllo glico-metabolico, misurato mediante i valori di emoglobina glicata, e le prestazioni cognitive (32).

In modo simile, elevati valori di colesterolemia (33) e di indice di massa corporea (34) in età adulta sono stati associati ad un maggior rischio di demenza in età avanzata. Ulteriori studi hanno evidenziato l'associazione tra demenza e sindrome metabolica (35), fibrillazione atriale (36) e scompenso cardiaco (37).

I dati citati e la dimensione epidemiologica e clinico-assistenziale della questione "demenza" sottolineano la fondamentale importanza del controllo dei fattori di rischio citati nell'arco della vita mediante lo stile di vita e la terapia farmacologica, che potrebbero costituire un rilevante elemento di prevenzione primaria in un'ottica di salute pubblica, riducendo l'incidenza di demenza negli anni futuri. Tale ipotesi, purtroppo, ha al momento un supporto solo limitato dai trial clinici randomizzati. Infatti, mentre numerosi studi di intervento condotti negli ultimi decenni hanno dimostrato l'efficacia del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (in particolare dell'ipertensione arteriosa) nel prevenire eventi cardio- e cerebrovascolari maggiori, tali evidenze sono piuttosto limitate per quanto riguarda la prevenzione della demenza. Questo perché i grandi trial relativi al trattamento anti-ipertensivo solo raramente hanno considerato outcome cognitivi e, quando l'hanno fatto, non avevano un'adeguata potenza statistica per osservare una eventuale riduzione dell'incidenza di demenza e spesso hanno fallito nella conduzione

dello studio, con esiti deludenti e non conclusivi (38). Le casistiche di tali studi hanno, in genere, compreso partecipanti che, per l'età non particolarmente avanzata, la scolarità elevata ed il basso carico di comorbidità, erano poco rappresentativi della popolazione anziana generale e a minore rischio di demenza. Infine, la durata dei follow-up potrebbe essere stata troppo breve per dimostrare gli effetti sul piano cognitivo. D'altra parte, è ad oggi eticamente impensabile condurre trial di durata decennale sul controllo dei fattori di rischio vascolare controllati con placebo. I risultati più convincenti sono stati ottenuti dal trial Syst-Eur, nel quale un trattamento a base di nitrendipina, con la possibile aggiunta di enalapril e idroclorotiazide, riduceva del 50% l'incidenza di demenza sindromica, rispetto al placebo. Tali risultati sono stati rafforzati dalla prosecuzione in aperto dello studio, che ha evidenziato una riduzione ancora più significativa del rischio di demenza, sia di tipo AD che vascolare, dimostrando che sarebbe sufficiente trattare 50 anziani ipertesi per 5 anni per evitare un caso di demenza (39). Altri risultati interessanti sono stati prodotti dallo studio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), nel quale anziani con precedente ictus o attacco ischemico transitorio, non necessariamente ipertesi, venivano randomizzati a trattamento con perindopril, perindopril e indapamide o placebo. Dopo circa 4 anni di follow-up medio, il braccio che riceveva il trattamento combinato presentava una minore incidenza di demenza associata a recidiva di ictus, con una riduzione relativa del rischio pari al 34% (40). Più di recente, lo studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), che ha randomizzato oltre 3200 soggetti ipertesi ultraottantenni a trattamento con indapamide (con eventuale aggiunta di perindo-

pril) o placebo, ha evidenziato una diminuzione dell'incidenza di demenza tra i pazienti trattati con terapia antipertensiva rispetto al placebo, sebbene, anche a causa della limitata potenza statistica dovuta alla prematura interruzione dello studio, tale differenza non raggiungesse la significatività statistica. Nello stesso articolo vengono presentati i risultati relativi alla meta-analisi dei trial SHEP, Syst-Eur, PROGRESS e HYVET, che nel loro insieme dimostrano una riduzione significativa del rischio di demenza, non solo vascolare, associata al trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'anziano (41). Minori evidenze di efficacia, ad oggi, derivano dagli studi di prevenzione della demenza attraverso il controllo farmacologico degli altri fattori di rischio cardiovascolare.

## Terapia

Sebbene, per motivi etici, sia difficile ipotizzare la programmazione di trial randomizzati sull'efficacia del controllo dei fattori di rischio vascolare nel ritardare la progressione dei deficit cognitivi in corso di VaD, i dati di letteratura a disposizione supportano un'azione di prevenzione secondaria nei soggetti con decadimento cognitivo associato ad encefalopatia vascolare, particolarmente per il trattamento antiipertensivo. Lo studio PROGRESS ha infatti dimostrato che, in pazienti con storia di ictus o TIA, il trattamento antiipertensivo è in grado non solo di prevenire la recidiva di ictus (40), ma anche di rallentare la progressione della leucoaraiosi (42). Per quanto riguarda il controllo degli altri fattori di rischio vascolare, i dati sono più incerti, anche se la dimostrazione di efficacia dell'atorvastatina nel prevenire la recidiva di ictus lascia ipotizzare un possibile effetto positivo anche sul deficit cognitivo legato all'encefalopatia vascolare (43).

Sono inoltre molto scarsi gli studi relativi all'efficacia della terapia antiaggregante in corso di VaD. Vi è un unico trial randomizzato, di dimensioni limitate e senza controllo in cieco, che ha suggerito l'efficacia dell'aspirina nel prevenire la progressione del deficit cognitivo in corso di VaD. Una revisione sistematica del gruppo Cochrane del 2000 conclude che non vi è evidenza sufficiente circa l'efficacia del trattamento con aspirina nella terapia della VaD sia sugli aspetti cognitivi che di qualità della vita e del comportamento (44). In realtà, i pazienti con VaD sono spesso trattati con aspirina in prevenzione secondaria di ictus ischemici aterotrombotici ed è possibile che, in tal senso, il trattamento possa impedire un ulteriore aggravamento del quadro cognitivo.

Per quanto riguarda il trattamento sintomatico della VaD, la maggior parte degli studi condotti ha prodotto risultati modesti, tanto che ad oggi di nessun farmaco studiato è stata documentata con sicurezza l'efficacia e nessuna terapia è stata approvata dalle agenzie regolatorie statunitensi (FDA) ed europea (EMA). Tra le possibili cause di insuccesso di questi studi vanno considerate la scarsa numerosità dei campioni (e quindi la bassa potenza statistica), l'eterogeneità delle popolazioni per forme di demenza e, nell'ambito della VaD, per sottotipi, la scarsa durata degli studi, i disegni degli studi e la scelta di end-point non adeguati al deterioramento cognitivo a patogenesi vascolare. Tuttavia alcuni dati sono incoraggianti. Per quanto riguarda l'uso degli inibitori delle colinesterasi, farmaci approvati per il trattamento della AD, il donepezil si è dimostrato efficace nel migliorare performance cognitiva, autonomia funzionale e impressione clinica globale in 1.200 pazienti con VaD possibile o probabile (NINDS-AIREN) (45), sebbene l'entità del be-

neficio sia inferiore che nell'AD. Dati non conclusivi sono disponibili per la galantamina, che ha dimostrato una significativa efficacia sintomatica in un gruppo misto di pazienti con VaD e con AD associata a malattia cerebrovascolare sottocorticale (ma non nel sottogruppo con VaD "pura") (46). Per quanto riguarda la rivastigmina, uno studio randomizzato controllato condotto nella VaD sottocorticale ha mostrato un beneficio statisticamente significativo limitatamente agli outcome cognitivi e particolarmente evidente al di sopra dei 75 anni, verosimilmente in relazione alla più frequente coesistenza di neuropatologia tipo AD (47).

Anche la memantina, antagonista non competitivo del recettore NMDA per il glutammato, approvata per il trattamento della AD moderata-grave, è stata sperimentata verso placebo in 321 soggetti con VaD lieve-moderata (48). I risultati mostrano una significativa, seppur limitata, efficacia del farmaco per quanto riguarda l'outcome cognitivo (ADAS-COG) ed una differenza non statisticamente significativa per quanto riguarda l'impressione clinica globale valutata mediante la scala CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change).

La nicergolina, un derivato dell'ergot, è stata testata al dosaggio di 60 mg/die in uno studio randomizzato in doppio cieco, che ha arruolato 136 pazienti con demenza multi-infartuale lieve-moderata; dopo 6 mesi, i soggetti trattati mostravano miglioramento alla Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale, al Mini Mental State Examination ed alla valutazione dell'impressione clinica globale alla scala CGIC (Clinician's Global Impression of Change) (49).

Un'altra molecola proposta per la terapia della VaD è la nimodipina, un calcio-antagonista di-idropiridinico, che ha di-

mostrato una efficacia, in particolare nel sottogruppo di pazienti con VaD sottocorticale, soprattutto nei test valutanti le funzioni frontali, la fluenza verbale e le IADL, all'analisi post-hoc di uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e controllato verso placebo (50). A seguito di questi risultati, è stato condotto il primo studio randomizzato controllato in doppio cieco in pazienti affetti da VaD sottocorticale (51) che ha dimostrato che il trattamento con nimodipina, pur non producendo un beneficio statisticamente significativo sull'outcome primario (variazione di 5 punti alla Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) si associava a un declino significativamente inferiore, rispetto al placebo, ad un test di produzione lessicale, al Mini Mental State Examination e alla Global Deterioration Scale, un indice complessivo di gravità della demenza. Nell'analisi degli eventi avversi, i pazienti trattati con placebo mostravano un maggior tasso di eventi cardio- (RR=2,26; IC<sub>95</sub> 1,11-4,60) e cerebro-vascolari (RR=2,48; IC<sub>95</sub> 1,23-4,98) (nonostante l'assenza di differenze di pressione arteriosa tra i gruppi) e una maggior frequenza di disturbi psichiatrici richiedenti trattamento specifico (RR=3,88; IC<sub>95</sub> 1,49-10,12).

## Conclusioni

La demenza, sia a patogenesi neurodegenerativa che vascolare, è una condizione clinica la cui prevalenza, già elevata nella popolazione anziana, è destinata ad aumentare a causa dei cambiamenti demografici attesi nei decenni futuri. In quest'ottica è importante tenere presente che:

1. La VaD è la seconda causa di demenza dopo la AD e la patologia cerebrovascolare coesiste molto spesso con la AD in età avanzata, determinando una elevata prevalenza di forme "miste".

2. Il termine VaD identifica un insieme di quadri patologici diversi. Tra questi, la forma vascolare sottocorticale riveste particolare interesse per decorso, diagnosi differenziale, caratteristiche cliniche (motorie, neuropsicologiche e psico-comportamentali) e neuroradiologiche.
3. Per i fattori patogenetici che la sottendono, la VaD è potenzialmente prevenibile. D'altra parte, i fattori di rischio vascolare sembrano implicati anche nella patogenesi delle forme neurodegenerative. Pertanto il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, in particolare il trattamento dell'ipertensione arteriosa, deve essere considerato anche ai fini della prevenzione della demenza, data la mancanza ad oggi di terapie risolutive e l'elevato carico socio-assistenziale ed economico che tale patologia comporta per i pazienti, per le famiglie e per la società intera.
4. Non sono ad oggi disponibili terapie specifiche per la VaD. Vi sono evidenze di una efficacia a breve termine per inibitori delle colinesterasi e memantina, farmaci già approvati per il trattamento della AD, nimodipina e nicergolina.
5. Sono tuttavia necessari trial clinici di maggiore durata, di numerosità ed omogeneità del campione sufficienti e con disegno e misure di outcome adeguati, ai fini di valutare l'efficacia di potenziali interventi terapeutici e preventivi.

- Corea di Huntington
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione cortico-basale

*Demenze secondarie*

- Demenza vascolare.
- Idrocefalo normoteso.
- Disturbi endocrini e metabolici (distiroidismi; malattie dell'asse ipofisi-surrene; encefalopatia porto-sistemica in corso di epatopatia; insufficienza renale cronica).
- Malattie infettive ed infiammatorie del SNC (meningiti ed encefaliti; sclerosi multipla e malattie demielinizzanti; malattia di Creutzfeldt-Jacob; AIDS demencia complex).
- Stati carenziali (tiamina; vitamina B12; ac. folico).
- Sostanze tossiche (alcool; metalli pesanti; farmaci).
- Processi espansivi intracranici (neoplasie, ematomi o ascessi cerebrali).
- Miscellanea (traumi cranici; sindromi paraneoplastiche).

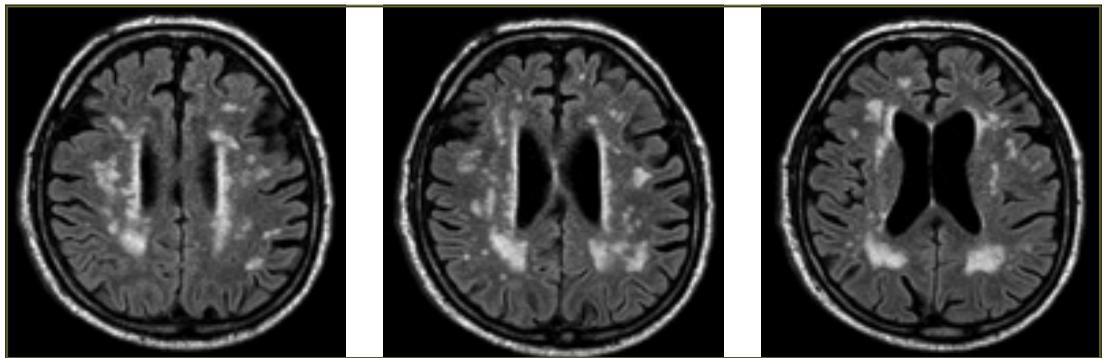
**Principali sintomi associati alla demenza vascolare sottocorticale**

Sintomi motori	Sintomi cognitivi	Sintomi psicologico-comportamentali
Deambulazione a base allargata (aprassia della marcia)	Rallentamento psico-motorio	Depressione
Parkinsonismo prevalente agli arti inferiori (rigidità, piccoli passi)	Prevalente deficit di attenzione e funzioni esecutive	Apatia
Instabilità posturale	Relativa conservazione della memoria a lungo termine	Ansia
Frequenti cadute	Deficit di linguaggio (variabile)	Disinibizione/labilità emotiva

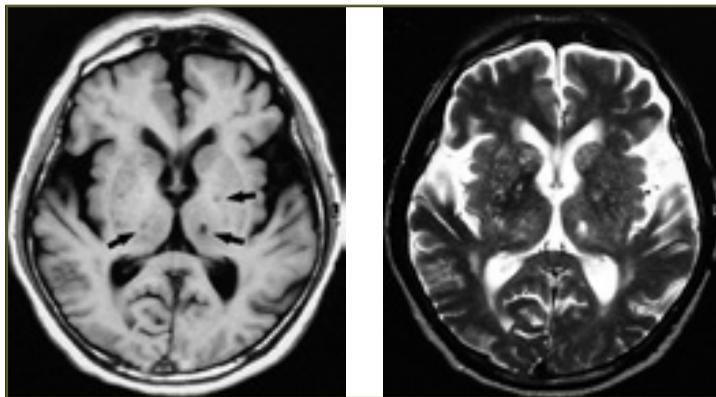
**Classificazione eziologica delle demenze**

*Demenze primarie o degenerative*

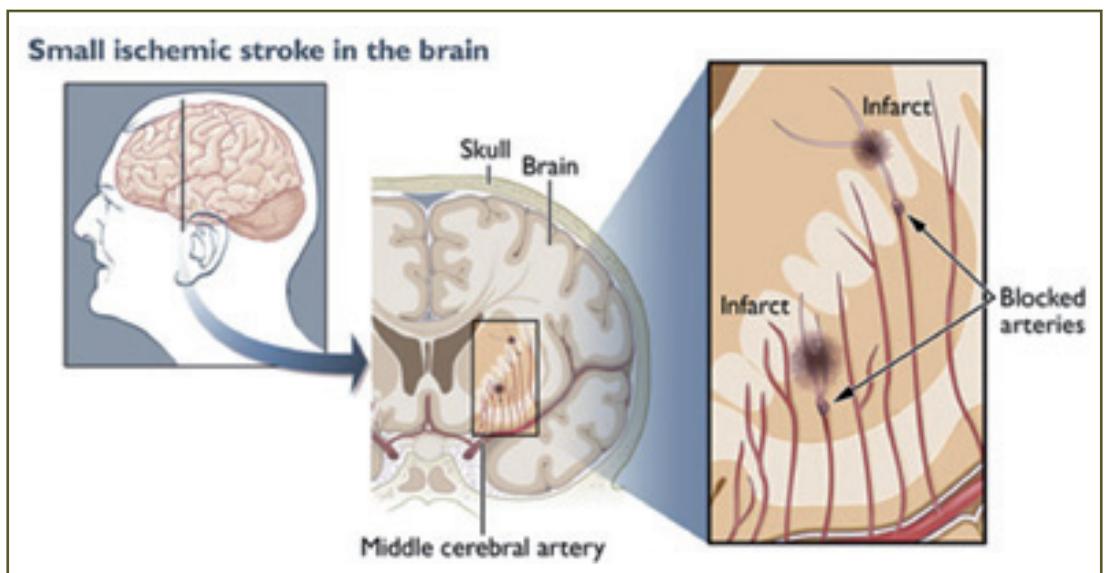
- Demenza di Alzheimer
- Demenze fronto-temporali
- Demenza a corpi di Lewy
- Parkinson-demenza



RMN encefalo diretta: leucoaraiosi.



RMN encefalo diretta, T1 e T2: infarto lacunare.



Vascularizzazione dei nuclei della base: arterie perforanti.

## Glossario

**Outcome:** esito, risultato.

**Aprassia:** perdita della capacità di svolgere un compito motorio volontario (es: l'incapacità di usare correttamente oggetti comuni), in assenza di deficit motori o sensitivi.

**Agnosia:** incapacità di riconoscere stimoli sensitivi (es: riconoscere oggetti comuni o volti conosciuti in assenza di disturbi del visus), in assenza di deficit sensoriali.

**Ictus lacunare:** ischemia da occlusione delle piccole arterie cerebrali (30-300  $\mu\text{m}$  di diametro). Gli esiti visibili al neuroimaging (le cosiddette "lacune cerebrali") hanno dimensioni comprese tra i 2 mm ed i 2 cm.

**Disartria:** imperfetta articolazione del linguaggio dovuta a disturbi del controllo dei muscoli preposti, conseguenti a danno del sistema nervoso centrale e periferico.

**Sindrome disesecutiva:** sindrome causata da alterazioni dei circuiti fronto-striatali e caratterizzata da deficit attenzionale e di memoria a breve termine, difficoltà nel pianificare e nell'astrarre, generale rallentamento cognitivo e disturbi psicologico-comportamentali (apatia, sintomi ansioso-depressivi, labilità emotiva).

## Bibliografia

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000; 54 (11 Suppl. 5): S4-S9.
2. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50 (1): 41-48.
3. Serrano S, Domingo J, Rodríguez-García E, et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke*. 2007; 38 (1): 105-110.
4. Pantoni L. Subtypes of vascular dementia and their pathogenesis: a critical overview. In "Vascular cognitive impairment: preventable dementia" Bowler J, Hachinski V eds Oxford: Oxford University Press. 2003; 217-229.
5. Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl. Klin. Wochenschr*. 1894; 49: 1103-1105; 50: 1895; 1137-1139; 1895; 52: 1180-1186.
6. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43: 250-260.
7. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000; 59: 23-30.
8. Inzitari M, Pozzi C, Rinaldi L, et al. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. *J Neurol Sci*. 2007; 257 (1-2): 166-173.
9. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology*. 2010; 75 (2): 160-167.
10. Schneider JA, Arvanitakis Z, Woojeong B, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007; 69: 2197-2204.
11. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 63-74.
12. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1761-1768.
13. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular Parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand*. 2001; 104: 63-67.
14. Sudarsky L. Geriatrics: gait disorders in the elderly. *N Engl J Med*. 1990; 332: 1441-1446.
15. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 426-436.
16. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive

- cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75 (1): 61-71.
17. Carlson MC, Xue QL, Zhou J, Fried LP. Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the women's health and aging study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64 (1): 110-117.
  18. Inzitari M, Baldereschi M, Di Carlo A, et al. Impaired attention predicts motor performance decline in older community-dwellers with normal baseline mobility: results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62 (8): 837-843.
  19. Steffens DC. Establishing diagnostic criteria for vascular depression. *J Neurol Sci*. 2004; 226: 59-62.
  20. Ballard C, Neill D, O'Brien J, et al. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord*. 2000; 59 (2): 97-106.
  21. Castilla-Puentes RC, Habeych ME. Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Alzheimers Dement*. 2010; 6 (1): 63-9.
  22. O'Brien J. Behavioral symptoms in vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Int Psychogeriatr*. 2003; 15 (1): 133-138.
  23. Brodaty H, Sachdev PS, Withall A, et al. Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke - the Sydney Stroke Study. *Psychol Med*. 2005; 35: 1707-1716.
  24. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009; 72: 905-910.
  25. Seignourel PJ, Kunik ME, Snow L, et al. Anxiety in dementia: a critical review. *Clinical Psychology Review*. 2008; 28: 1071-1082.
  26. Gonzalez-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. Effects of early treatment of post-stroke depression on neuropsychological rehabilitation. *Int Psychogeriatr*. 1995; 7: 547-560.
  27. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke*. 2005; 36: 1098-1103.
  28. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997; 277 (10): 813-817.
  29. Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997; 349 (9046): 151-154.
  30. Stewart R, Xue QL, Masaki K, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009; 54 (2): 233-240.
  31. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (8): 487-499.
  32. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009; 32 (2): 221-226.
  33. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*. 2007; 68: 751-756.
  34. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia. *Arch Neurol*. 2009; 66 (3): 336-342.
  35. Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20 (10): 2255-2260.
  36. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*. 2007; 28 (16): 1962-1967.
  37. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (9): 1003-1008.
  38. Di Bari M, Pahor M, Franse L, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*. 2001; 153 (1): 72-78.
  39. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (18): 2046-2052.

40. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (9): 1069-1075.
41. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8): 683-689.
42. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005; 112 (11): 1644-1650.
43. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355 (6): 549-559.
44. Williams PS, Rands G, Orrel M, Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD001296, 2000.
45. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 977: 513-522.
46. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1283-1290.
47. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (9): 2561-2574.
48. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002; 33: 1834-1839.
49. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1997; 8: 9-17.
50. Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci.* 2000; 175: 124-134.
51. Pantoni L, Del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke.* 2005; 36: 619-624.

### QUESTIONARIO DI AUTO-APPRENDIMENTO

<b>Tra le varie forme di demenza, quella di origine vascolare è:</b>	<b>Da un punto di vista psico-affettivo e comportamentale, i pazienti con demenza vascolare sottocorticale manifestano più frequentemente</b>
<input type="checkbox"/> la più frequente	<input type="checkbox"/> deliri, aggressività, depressione
<input type="checkbox"/> la seconda per frequenza	<input type="checkbox"/> allucinazioni, ansia, depressione
<input type="checkbox"/> la più rara	<input type="checkbox"/> iperfagia, affaccendamento motorio, agitazione
<input type="checkbox"/> la terza per frequenza dopo la Malattia di Alzheimer e la Demenza a Corpi di Lewy	<input type="checkbox"/> ansia, depressione, apatia
<b>La prevalenza di demenza nella popolazione europea ultrasessantacinquenne è stimata intorno al</b>	<b>I disturbi motori caratteristici delle forme vascolari sottocorticali sono</b>
<input type="checkbox"/> 10%	<input type="checkbox"/> deambulazione a base allargata
<input type="checkbox"/> 2%	<input type="checkbox"/> ridotta ampiezza del passo
<input type="checkbox"/> 6,5%	<input type="checkbox"/> instabilità posturale con frequenti cadute
<input type="checkbox"/> 5%	<input type="checkbox"/> tutte le precedenti
<b>La demenza vascolare sottocorticale è tipicamente caratterizzata al neuroimaging da</b>	<b>Rispetto alla Malattia di Alzheimer, nelle forme vascolari sottocorticali è più frequente il deficit</b>
<input type="checkbox"/> infarti corticali multipli	<input type="checkbox"/> di memoria
<input type="checkbox"/> dilatazione di sistema ventricolare e degli spazi liquorali della convessità	<input type="checkbox"/> di linguaggio
<input type="checkbox"/> ipodensità diffusa della sostanza bianca periventricolare	<input type="checkbox"/> di funzioni esecutive
<input type="checkbox"/> lesioni lacunari multiple ed ipodensità periventricolare diffusa	<input type="checkbox"/> di prassia
<b>La diagnosi di demenza vascolare sottocorticale si basa su</b>	
<input type="checkbox"/> presenza di deficit cognitivo in assenza di declino funzionale associato ad aree di atrofia corticale al neuroimaging	
<input type="checkbox"/> presenza di alterazioni della sostanza bianca periventricolare e lacune ischemiche al neuroimaging	
<input type="checkbox"/> presenza di declino cognitivo associato a deliri ed allucinazioni	
<input type="checkbox"/> presenza di declino delle funzioni cognitive, in particolare memoria e funzioni esecutive, associato a declino dell'autonomia funzionale in presenza di lacune ischemiche e alterazioni della sostanza bianca profonda al neuroimaging	