

16 COMPLICANZE PSICO-COGNITIVE DELL'ICTUS

Nella fase immediatamente successiva all'ictus i pazienti spesso manifestano alterazione del tono dell'umore quali ansia, labilità emotiva, talora stati di agitazione, più raramente manifestazioni deliranti.^{1,2} Tali disturbi della sfera emozionale interferiscono con la partecipazione attiva del paziente influenzandone i processi cognitivi, in particolare quelli di attenzione sostenuta, e possono condizionarne le capacità di collaborazione, in fase acuta, al programma di riabilitazione necessario per il recupero funzionale. È pertanto opportuno che essi siano tempestivamente indagati, diagnosticati e correttamente trattati allo scopo di ridurne gli effetti clinici negativi. L'approccio farmacologico è di fondamentale importanza, dato che anche farmaci di uso comune nella gestione dei disturbi psichici (benzodiazepine, neurolettici), od anche altri come fenobarbital, fenitoina, prazosin e clonidina, possono avere un'azione sfavorevole sul recupero funzionale e sull'intervento riabilitativo, così che il loro uso dovrebbe essere mirato e selettivo.^{3,4}

16.1 DEPRESSIONE POST-ICTUS

Un episodio depressivo che insorge entro 6-12 mesi dopo un ictus (*post stroke depression*, PSD) è un evento frequente e molto studiato, ma le informazioni disponibili non sono univoche, principalmente a causa di rilevanti problematiche metodologiche dei numerosi studi sull'argomento (differenti criteri diagnostici, utilizzo di differenti scale di valutazione, criteri temporali differenti, criteri di inclusione differenti – in particolare, l'arruolamento o meno di pazienti afasici).⁵⁻⁸

16.1.1 Epidemiologia

La prevalenza media della depressione post-ictus nei pazienti con postumi di ictus è stimata intorno al 30%-35%,^{1,9,10} ma con limiti compresi tra il 20% ed il 60%. Tale eterogeneità è da ricondurre essenzialmente a problematiche diagnostico/metodologiche, per cui la reale frequenza della depressione post-ictus è tuttora oggetto di discussione.¹¹

Una recente revisione sistematica, valutando 51 studi selezionati sui 96, pubblicati tra il 1977 e il 2002, presi in esame, ha rilevato una prevalenza media del 33% circa, ma con percentuali molto diverse tra studio e studio.¹²

I dati italiani sono in linea con la prevalenza media dei paesi occidentali. Infatti, è stato recentemente pubblicato lo studio multicentrico italiano DESTRO, condotto in 53 centri dislocati su tutto il territorio nazionale, e relativo ad oltre 1.000 pazienti, valutati serialmente nel tempo.^{13,14} In tale studio la prevalenza media della depressione è risultata essere del 36%.¹⁴

Non esiste concordanza nemmeno sulla frequenza di depressione tra i pazienti afasici, riscontrandosi percentuali oscillanti tra il 24%¹⁵ ed il 70% dei casi.¹⁶

La frequenza di depressione post-ictus è maggiore nei primi mesi dall'evento ictale,^{14,17} e tende successivamente a ridursi, sia spontaneamente che per effetto di terapie farmacologiche.¹⁸ Tuttavia la depressione post-ictus può anche cronicizzare, tanto che si può osservare in una percentuale rilevante dei casi (18%-29%) anche a 3 anni dall'evento acuto.^{19,20}

16.1.2 Diagnosi

Anche per la depressione post-ictale è necessaria una diagnosi non solo precoce, ma anche corretta.

Infatti, definire gli aspetti clinico-diagnostici della depressione post-ictus è un compito di difficile esecuzione, sia per le problematiche legate alle oggettive difficoltà diagnostiche del disturbo nei pazienti con ictus, sia per le peculiarità della popolazione oggetto di studio. Infatti i pazienti cerebrolesi possono presentare una serie di disturbi neurologici e neuropsicologici che ostacolano la valutazione dei disturbi emotivo-comportamentali. Da una parte, infatti, disturbi neuropsicologici quali afasia, anosognosia, emidisattenzione e deterioramento cognitivo possono influire sia sulla possibilità di comunicazione, sia sull'attendibilità delle risposte dei pazienti; dall'altra alcune componenti della sintomatologia neurologica quali astenia e/o modificazioni vegetative possono "mimare" vari aspetti delle sindromi psichiatriche, con conseguente rischio di sovrastima, dovuta all'attribuzione di sintomi somatici alla depressione anziché all'ictus.

Raccomandazione 16.1 Grado C

L'impiego di benzodiazepine e neurolettici non è indicato, se non in casi selezionati, nel trattamento dei disturbi psichiatrici post-ictali, in quanto potrebbero condizionare il recupero funzionale.

Sintesi 16-1

Un episodio depressivo che insorge entro 6-12 mesi dopo un ictus è evento frequente. Si stima che un disturbo dell'umore si verifichi in circa un terzo dei sopravvissuti, anche se esiste una notevole variabilità fra studio e studio, legata a problematiche diagnostico-metodologiche.

Sintesi 16-2

Formulare una diagnosi di depressione post-ictus richiede attenzione, in quanto esiste un elevato rischio di sovrastima e di sottostima diagnostica, in parte attribuibile alla presenza di sintomi somatici ed in parte alle differenti modalità di approccio degli esaminatori.

Sintesi 16-3

Disturbi neuropsicologici quali afasia, anosognosia, emidisattenzione e deterioramento cognitivo possono influire sia sulla possibilità di comunicazione sia sull'attendibilità delle risposte dei pazienti con depressione post-ictus.

Ugualmente importante è il rischio di sottostima del problema. Schubert e coll. hanno segnalato l'estrema variabilità della diagnosi di depressione post-ictus in relazione alle caratteristiche dell'esaminatore: infatti in 15 pazienti con postumi di ictus, una depressione post-ictus fu diagnosticata nel 68% dei casi da parte di psichiatri, nel 50% dai pazienti stessi mediante autovalutazione tramite *Beck Depression Inventory* ed in nessun caso dagli altri membri del *team* riabilitativo.²¹

Clinicamente, per la classificazione dei disturbi dell'umore si utilizza prevalentemente il DSM (Manuale Diagnostico Statistico della *American Psychiatric Association*), attualmente giunto alla IV edizione, con testo rivisto (DSM-IV-TR).²² A tutt'oggi, infatti, i criteri diagnostici del DSM-IV costituiscono l'unica classificazione codificata dei disturbi comportamentali, sia di quelli che caratterizzano le sindromi psichiatriche "primarie", sia di quelli associati a una condizione medica. Va segnalato che i disturbi della sfera emotivo-comportamentale secondari ad un danno cerebrale presentano somiglianze ma anche differenze con i disturbi psichiatrici primari, per cui un utilizzo acritico del DSM può fornire risultati inesatti. Infatti molti sintomi della depressione nell'anziano sono aspecifici, con conseguenti difficoltà diagnostiche.

Vari autori hanno utilizzato il DSM, prevalentemente le precedenti versioni DSM-III e DSM-III-R, nella valutazione dei disturbi psichici dei pazienti post-ictali,²³⁻²⁵ distinguendo la depressione post-ictus in depressione maggiore e minore (o distimia), non utilizzando in quest'ultimo caso il criterio temporale della durata di almeno due anni. Questa distinzione è ritenuta incongrua da altri autori, che sottolineano il rischio di una sovrastima diagnostica per l'incerta attribuzione dei sintomi somatici.^{8,26} Infatti 5 dei 9 sintomi richiesti dal DSM-IV per la diagnosi di depressione maggiore (mancanza di energia, perdita di peso, disturbi del sonno, disturbi della concentrazione, agitazione o rallentamento psicomotorio) possono essere dovuti ai postumi della lesione ictale piuttosto che alla depressione post-ictus.⁷ Gainotti et al. ritengono che esista un "continuum" tra le cosiddette forme minori e maggiori di depressione post-ictus.²⁶

Le problematiche diagnostiche sono rilevanti specie per quanto riguarda i sintomi depressivi che si osservano nella fase acuta, in cui non è facile distinguere un disturbo depressivo da un disturbo dell'adattamento con umore depresso. Sintomi depressivi osservati durante la degenza in una *stroke unit* sono stati classificati come depressione maggiore, nonostante per la loro diagnosi non si fosse tenuto conto dei criteri temporali stabiliti dal DSM-IV (necessità della persistenza dei sintomi per almeno 14 giorni).^{27,28}

Negli ultimi anni vari autori hanno formulato proposte per aumentare l'attendibilità e la specificità delle procedure e metodi di valutazione,²⁹ come la razionalizzazione dei criteri di inclusione/esclusione dei pazienti, lo sviluppo di strumenti specifici per pazienti neurologici e l'utilizzo di fonti multiple di informazione per aumentare l'attendibilità diagnostica.⁸ Recentemente è stata pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) una revisione dei criteri per la diagnosi di distimia in corso di malattie neurologiche (*Diagnostic Checklist for Dysthymia in neurological disorders*), con l'eliminazione del criterio temporale dei due anni e della necessità della contemporanea presenza di sintomi psicologici, vegetativi e funzionali.³⁰

La diagnosi di depressione post-ictus è infatti una diagnosi essenzialmente clinica, e si deve basare su un approccio multidimensionale (colloquio clinico, ove possibile; anamnesi pre-morbosa; osservazione del comportamento del paziente; intervista con i familiari e con i caregiver; modificazione dei ritmi biologici).^{8,29} Tale approccio è utile essenzialmente per limitare i rischi sia di sovrastima che di sottostima diagnostica della depressione post-ictus. È importante perciò valutare globalmente la sintomatologia presentata e/o riferita, ovvero sintomi e segni vegetativi, cognitivi e psicologici.³¹ Un recente studio si è proposto di identificare quali siano i sintomi più sensibili per una corretta diagnosi di PSD, e ha identificato l'abbassamento del tono dell'umore come il sintomo più discriminante, mentre sintomi più strettamente psicologici, come il senso di colpa, l'ipocondria e la perdita d'interessi hanno un potere discriminante abbastanza basso.³²

Le scale di valutazione sono invece necessarie per la quantificazione ed il monitoraggio dei sintomi depressivi. La loro derivazione psichiatrica le rende diagnosticamente non adeguate (per il già ricordato rischio di attribuzioni erronee alla depressione di sintomi dovuti ai postumi della lesione ictale), da usare con attenzione,³³ e tuttavia utili per il monitoraggio clinico e per la verifica dei risultati terapeutici.

Raccomandazione 16.2**Grado C**

Per la diagnosi clinica di depressione post-ictus è indicato, oltre al DSM-IV-TR, abitualmente utilizzato per la classificazione dei disturbi dell'umore, un approccio clinico multidimensionale (colloquio con il paziente, con i familiari, personale non medico, test e scale specifici).

Sintesi 16-4

Le comuni scale di derivazione psichiatrica si sono dimostrate equivalenti nel valutare la presenza di depressione post-ictus.

Vengono comunemente utilizzate la HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*), la MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), il BDI (*Beck Depression Inventory*), la ZSDS (*Zung Self-Rating Depression Scale*). Tali scale (Tabella 16:I), benché non specifiche, si sono dimostrate equivalenti nel valutare la presenza di depressione post-ictus.^{18,34}

Tabella 16:I – Scale di valutazione della depressione

scala	no. voci	punteggio per voce	problematiche	soglia	utilizzo in PSD [rif].
HDRS ³⁵	21	0-2 (0-4)	eccessivo peso dei sintomi somatici	≥18 ^{18,24,26} ≥12 ^{36,37}	[24,26,38]
MADRS ³⁹	10	0-6	sintomi somatici	≥35 ^{① 40}	[13,14,41]
BDI ⁴²	13 21	0-3	autosomministrazione minor peso dei sintomi somatici	≥10, versione a 13 voci ^{13,14}	[21,27,43,44]
ZSDS ⁴⁵	20	4 livelli	anche per sintomi ansiosi		[41,46,47]

① soglia per il passaggio da depressione moderata a grave

Va ricordato che attualmente esiste solo una scala specifica per la depressione post-ictale, la PSDRS (*Post-Stroke Depression Rating Scale*), elaborata da Gainotti e collaboratori.^{48,49} In particolare, la scala valuta alcuni sintomi di frequente riscontro nei pazienti con ictus, come la reazione catastrofica e la labilità emotiva, non valutabili con altri strumenti. La PSDRS si è dimostrata valida e riproducibile, ma non ha un limite di classificazione, in quanto trattasi essenzialmente di uno strumento di profilo.^{48,49}

Per la valutazione dei pazienti afasici sono stati concepiti ed utilizzati sistemi di valutazione non verbali, come il VAMS (*Visual Analogue Mood Scales*), in grado di valutare gli stati emozionali⁵⁰ e la *Aphasic Depression Rating Scale* (ADRS).⁵¹ Infatti, la valutazione ed il monitoraggio dei disturbi depressivi possono essere di difficile espletamento nei casi di pazienti con disturbi afasici, in cui il colloquio clinico e la somministrazione di test verbali sono spesso impossibili. L'inclusione o meno dei pazienti afasici nei vari studi è causa della loro non univocità sia riguardo ai dati epidemiologici che ai correlati anatomici.⁵² Con il VAMS il paziente deve indicare quale delle due figure di viso (allegro o triste) rappresenti meglio il suo umore. Strumenti non verbali sono già stati utilizzati in studi sulla depressione post-ictus,^{14,26,53} ma, malgrado il loro utilizzo, una certa quota di pazienti con disturbi di comprensione rimane non valutabile (il 16,5% in un recente studio italiano).³⁸

È necessario ricercare la possibile presenza di depressione post-ictus sia precocemente che nelle fasi successive, allo scopo di ridurre la disabilità del soggetto, il carico sui *caregiver* ed i costi della malattia.

16.1.3 Sintomatologia

Clinicamente, un disturbo depressivo può provocare alterazioni del tono dell'umore (umore depresso, ridotta volitività), della psicomotricità (astenia, irrequietezza o rallentamento), della sfera cognitiva (riduzione prestazioni, autodevalutazione, sensi di colpa, ideazione suicidaria) e somatica (disturbi del sonno, dell'appetito, di concentrazione, astenia...). I pazienti con depressione post-ictus presentano, rispetto ai pazienti con depressione funzionale, una minore melanconia ma più segni fisici di depressione.⁵⁴ Gainotti et al. hanno segnalato la prevalenza di sintomi a carattere reattivo (ansietà, reazione catastrofica, labilità emotiva).⁷

Al momento esistono autori che segnalano una maggiore frequenza di disturbi depressivi maggiori,^{41,55} altri che invece riscontrano una maggiore frequenza di disturbi depressivi minori/distimici.^{56,57} Tali differenze sono legate essenzialmente alle già riferite problematiche metodologiche. Nel recente studio DESTRO, che utilizzava per la diagnosi di distimia la già ricordata "Diagnostic Checklist for Dysthymia in neurological disorders" dell'OMS, la percentuale di casi con distimia è stata assolutamente maggioritaria (80,7%).¹⁴

Tuttavia, come già ricordato, la distinzione tra depressione maggiore e minore è ritenuta incongrua da altri autori, essenzialmente per il problema dell'attribuzione dei sintomi somatici.^{8,26}

Raccomandazione 16.3

Grado C

È indicato utilizzare le scale di valutazione di derivazione psichiatrica essenzialmente per la quantificazione ed il monitoraggio dei sintomi della depressione post-ictus.

Sintesi 16-5

Attualmente esiste una sola scala specifica per la valutazione della depressione post-ictus, la *Post-Stroke Depression Rating Scale* (PSDRS).

Raccomandazione 16.4

Grado D

È indicato ricercare la presenza di depressione post-ictus anche nei pazienti afasici, utilizzando criteri di valutazione clinica e strumenti non verbali.

Raccomandazione 16.5

*GPP

È indicato ricercare la possibile presenza di depressione post-ictus sia nella fase acuta che in quelle successive, allo scopo di ridurre la disabilità del soggetto, il carico sul *caregiver* ed i costi della malattia.

Sintesi 16-6

I pazienti con depressione post-ictus presentano, rispetto ai pazienti con depressione funzionale, una minore melanconia ma più segni fisici di depressione (astenia, disturbi del sonno, di concentrazione, dell'appetito, etc). Inoltre essi lamentano generalmente molti più sintomi somatici rispetto ai pazienti con postumi di ictus ma non depressi.

Sintesi 16-7

Nel caso della depressione post-ictus la distinzione tra depressione maggiore e minore non è universalmente accettata.

Sintesi 16-8

L'eziopatogenesi della depressione post-ictus è verosimilmente multifattoriale. Le persone di sesso femminile, con precedenti psichiatrici e/o cerebrovascolari, con scolarità elevata, con marcata disabilità e con problematiche familiari e sociali sono più esposte al rischio di depressione. La probabilità di sviluppare depressione cresce in maniera esponenziale con l'aumentare dei fattori di rischio.

Sintesi 16-9

Secondo recenti metanalisi, che pure risentono dell'estrema eterogeneità degli studi sull'argomento, il rischio di depressione post-ictus non è associato alla sede della lesione cerebrale, mentre l'inclusione o meno dei pazienti afasici in molti studi ha contribuito a fornire evidenze contrastanti.

Sintesi 16-10

L'insorgenza dei sintomi depressivi dopo un ictus non è significativamente dissimile da quella che si osserva dopo infarto miocardico.

Sintesi 16-11

La depressione post-ictus aumenta il rischio di mortalità sia a breve che a lungo termine dopo l'evento ictale.

Anche se il tasso di suicidi nei pazienti con ictus non è particolarmente elevato, va segnalato che l'ideazione suicidaria aumenta con il passare del tempo, passando dal 9,8% a 3 mesi al 14,0% a 15 mesi.⁵⁸

16.1.4 Eziopatogenesi e correlati anatomici

In questi ultimi anni si è verificato un acceso dibattito sull'eziopatogenesi della depressione post-ictus ed in particolare sull'associazione o meno della depressione post-ictus con lesioni in specifiche aree cerebrali.

L'ipotesi attualmente prevalente è multifattoriale,⁵ ma esistono ipotesi essenzialmente neuroanatomiche,^{59,60} ed altre psicologico-reattive.⁷

Infatti le persone di sesso femminile,^{38,41,61-63} i pazienti con precedenti anamnestici di depressione,^{61,62,64} con precedenti ictus,⁶¹ con problematiche familiari e sociali,⁶¹ con problemi di comunicazione,⁶⁵ con scolarità elevata,³⁸ con personalità premorbosa di tipo nevrotico^{66,67} e con marcata disabilità^{62,68,69} risultano più esposti allo sviluppo di depressione post-ictus. Recentemente è stato segnalato che l'evento ictus di per sé è associato ad un elevato rischio di sviluppare una depressione post-ictale anche a 2 anni di distanza dall'evento acuto.⁷⁰

Il già ricordato studio DESTRO ha evidenziato che i pazienti di sesso femminile, con grave disabilità, con afasia, e con precedenti episodi cerebrovascolari o depressivi, erano più esposti al rischio di sviluppare un disturbo dell'umore.⁷¹ In particolare, la probabilità di sviluppare depressione aumenta in maniera esponenziale all'aumento dei fattori di rischio, da una probabilità minima del 24% per un soggetto di sesso maschile, al primo ictus, con disabilità lieve o assente e senza precedenti psichiatrici, ad una massima di 89% per un soggetto di sesso femminile, con recidiva di ictus, con precedenti di depressione, con disabilità moderata o moderatamente grave.⁷¹

Inoltre, le storiche associazioni tra depressione post-ictus e lesioni cerebrali anteriori sinistre^{59,60} non sono state confermate da altri autori, che non hanno riscontrato nessuna associazione,^{26,38,41,43,61,66,67} o hanno osservato associazioni con lesioni cerebrali destre.⁷² Sono state infine segnalate associazioni, utilizzando la RM, tra depressione post-ictus e lesioni ischemiche dei circuiti prefrontali sottocorticali, in particolare a livello del pallido e del caudato, specie a sinistra.⁷³

Infine, una recente metanalisi, esaminando 35 studi (su 48 selezionati tra 143 valutati), ha osservato che il rischio di depressione non è associato alla sede della lesione cerebrale, e ha segnalato che l'esclusione dei pazienti afasici ha probabilmente giocato un ruolo rilevante nella non omogeneità dei dati.⁵² Un'altra recente revisione sistematica sottolinea l'estrema eterogeneità degli studi sull'argomento, e la conseguente limitazione della possibilità di generalizzazione dei loro dati.⁷⁴ Da tale revisione risulta che nei casi di depressione ad insorgenza precoce ci sarebbe un maggiore rischio per i pazienti con lesione sinistra, mentre nei casi con depressione tardiva – dopo 6 mesi dall'evento acuto – sarebbero più a rischio i pazienti con lesione destra.⁷⁴ Inoltre, un recente studio anatomo-clinico su 95 autopsie consecutive in pazienti sopravvissuti ad un precedente ictus, non ha evidenziato differenze autoptiche tra casi con e senza PSD, ma ha segnalato nei casi con depressione una mortalità più precoce.⁷⁵

Il confronto, infine, della frequenza di sintomi depressivi nei pazienti con ictus cerebrale ed infarto miocardico non ha documentato differenze significative tra i due gruppi, ma solo una tendenza ad una maggiore frequenza nei pazienti con ictus.¹⁷

16.1.5 Impatto clinico-funzionale

La presenza di depressione post-ictus è in grado di influenzare negativamente la prognosi clinica, incrementa le complicanze, interferisce con la riabilitazione, si associa alla disabilità ed ad una peggiore qualità di vita.

16.1.5.1 Impatto "quoad vitam"

La depressione post-ictus è associata con un significativo aumento di mortalità sia a breve (12-24 mesi) che a lunga distanza (10 anni) dall'evento acuto.^{76,77} È stato calcolato che i pazienti con depressione post-ictus hanno un rischio di morte a 10 anni 3,4 volte maggiore rispetto ai pazienti non depressi (OR 3,4, IC₉₅ 1,4-8,4).⁷⁷ Tuttavia solo una piccola parte di questi decessi è imputabile ad eventi suicidari.⁷⁸ Sembrerebbe inoltre che un trattamento antidepressivo

(fluoxetina o nortriptilina effettuato nei primi 6 mesi) sia anche in grado di migliorare il tasso di sopravvivenza a 9 anni dall'episodio ictale.⁷⁹

16.1.5.2 *Impatto "quoad valetudinem"*

Anche se il ruolo prognostico sfavorevole della depressione post-ictus sullo stato funzionale del paziente sembra chiaro,⁸⁰ è però necessario valutare i dati disponibili con qualche cautela, in quanto nei vari studi i pazienti con depressione sono considerati omogenei, o differenziati solo per le caratteristiche cliniche della depressione, ed è generalmente trascurato il ruolo di un eventuale trattamento psicofarmacologico. Infatti nella maggioranza degli studi solo una minoranza dei pazienti affetti da depressione post-ictus è stata trattata con antidepressivi, e nei risultati non c'è generalmente nessuna differenziazione tra pazienti trattati e non trattati.

Vari studi hanno documentato una stretta correlazione tra gravità della depressione e grado di compromissione.^{24,41,64,81}

È stato segnalato che la presenza di depressione post-ictus aumenta da 2 a 3 volte il rischio di dipendenza nelle ADL ma tale dato necessita di verifiche in quanto nello studio in questione solo il 39% dei pazienti praticava una specifica terapia antidepressiva.⁵⁵

I pazienti con depressione post-ictus presentano una maggiore compromissione funzionale, sia prima che dopo uno specifico trattamento riabilitativo, ma il miglioramento funzionale successivo è simile tra i due gruppi.⁸²⁻⁸⁴

La depressione post-ictus è in grado di influenzare la prognosi funzionale dei pazienti post-ictali anche a rilevante distanza di tempo dall'evento acuto, sia ad 1 anno,^{68,82,85,86} che a 2 anni.⁴⁷

La stretta correlazione tra tono dell'umore e stato funzionale sembra comprovata da segnalazioni in base alle quali al miglioramento dell'umore, spontaneo e/o dopo trattamento, si associava un miglioramento funzionale e/o cognitivo.^{87,88} D'altra parte, un trattamento antidepressivo può influenzare positivamente il recupero funzionale,^{36,89-91} anche se i dati disponibili non sono ancora univoci. Al momento l'utilizzo regolare di antidepressivi pare in grado di migliorare la prognosi riabilitativa, ma non di annullare l'impatto sfavorevole della depressione post-ictus sul recupero funzionale. Pertanto, i pazienti con PSD, malgrado il trattamento con antidepressivi, presentano una prognosi funzionale meno favorevole rispetto a quella dei pazienti non depressi;^{38,84,89} inoltre, tra i pazienti con PSD, quelli non trattati con antidepressivi presentano una prognosi riabilitativa peggiore rispetto a quelli che invece li avevano assunti.^{89,91} Tale azione favorevole sul recupero funzionale è stata segnalata per la fluoxetina^{89,91,92} e la nortriptilina^{36,89} ed è risultata maggiore quando il trattamento antidepressivo veniva iniziato precocemente (entro il primo mese).⁹³

16.1.5.3 *Impatto su sicurezza quotidiana e qualità della vita*

La depressione post-ictus può pesantemente condizionare la sicurezza quotidiana e la qualità della vita dei pazienti con postumi di ictus e dei loro familiari. È stato segnalato che i pazienti con depressione post-ictus presentano un più alto rischio di cadute,⁹⁴ e che la depressione post-ictus rappresenta il fattore sfavorevole più rilevante sulla qualità della vita dei pazienti con postumi cronici (≥ 1 anno) di ictus.⁹⁵⁻⁹⁷ Un recente studio ha sottolineato che sulla qualità della vita il tono dell'umore gioca un ruolo più rilevante anche rispetto alla disabilità residua.⁹⁸

16.1.6 *Terapia*

Malgrado la rilevanza del problema, la depressione post-ictus è tuttora largamente non trattata, specie per il timore, in una popolazione abitualmente di età avanzata, di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche; il numero di pubblicazioni specifiche sull'argomento è di conseguenza alquanto limitato. Infatti, in una recente revisione sistematica sono stati valutati solo 7 studi di trattamento (con un totale di 615 casi) e 9 di prevenzione (con 479 casi).⁹⁹ Benché i trattamenti antidepressivi non si siano dimostrati in grado di provocare una remissione sintomatologica,⁹⁹ obiettivo di difficile realizzazione nei casi di depressione in comorbidità, essi si sono dimostrati globalmente efficaci nel migliorare i sintomi depressivi.⁹⁹⁻¹⁰¹ La buona tollerabilità degli antidepressivi, specie di quelli di più recente sintesi, è stata inoltre recentemente comprovata in pazienti con polipatologie.¹⁰²

In considerazione delle evidenze che il trattamento della depressione post-ictus è in grado di migliorare, oltre i sintomi depressivi, anche il recupero funzionale, si sottolinea l'importanza di un precoce trattamento della depressione stessa.

Sintesi 16-12

La depressione post-ictus rappresenta un fattore prognostico sfavorevole sullo stato funzionale del paziente sia a breve che a lungo termine.

Sintesi 16-13

Un trattamento antidepressivo può influenzare positivamente il recupero funzionale, ma non annullare l'impatto sfavorevole della depressione post-ictus sullo stesso.

I pazienti con depressione post-ictus non trattati con antidepressivi presentano una prognosi riabilitativa peggiore rispetto a quelli trattati.

Sintesi 16-14

La depressione post-ictus aumenta il rischio di cadute del paziente e ne peggiora la qualità di vita.

Sintesi 16-15

La depressione post-ictus è tuttora un disturbo largamente non trattato, anche se ormai esistono evidenze che i farmaci antidepressivi possono essere utilizzati anche in pazienti con patologie organiche.

Raccomandazione 16.6

Grado C

Qualora si evidenzino un quadro di depressione post-ictus, è indicato iniziare precocemente un trattamento antidepressivo, anche per ridurre l'impatto sfavorevole sull'attività riabilitativa.

Raccomandazione 16.7**Grado C**

Per il trattamento farmacologico della depressione post-ictus è indicato utilizzare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) per il loro miglior profilo di tollerabilità.

*GPP

Si ritiene utile prolungare il trattamento farmacologico della depressione post-ictus per almeno 4-6 mesi.

Sintesi 16-16

L'utilizzo di farmaci SSRI non è risultato associato ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale.

Raccomandazione 16.8**Grado A**

Allo stato attuale non è indicato un trattamento farmacologico o psicoterapico per prevenire l'insorgenza della depressione post-ictus.

Sintesi 16-17

Il termine depressione vascolare denota i disturbi depressivi riscontrabili in pazienti anziani con segni di compromissione cerebrale vascolare.

Sintesi 16-18

Sintomi depressivi si riscontrano più frequentemente nei pazienti con demenza vascolare rispetto ai pazienti con demenza di Alzheimer.

Sintesi 16-19

Un disturbo d'ansia è di frequente riscontro dopo l'ictus, con una prevalenza media intorno al 20%-28% dei casi.

Sintesi 16-20

Un disturbo ansioso può aggravare il decorso della depressione e peggiorare lo stato funzionale.

Attualmente esistono evidenze per l'efficacia sui sintomi depressivi nella depressione post-ictus della nortriptilina,^{36,103} del citalopram,^{104,105} della fluoxetina^{106,107} e recentemente della reboxetina.¹⁰⁵ In base a questo ultimo studio, possiamo avere delle prime indicazioni per differenziare il trattamento antidepressivo in base alla sintomatologia clinica: infatti il citalopram si è dimostrato più efficace nelle depressioni in cui era più spiccata la componente ansiosa, mentre la reboxetina nei casi in cui era più importante la componente di inibizione.¹⁰⁵ Invece, la sertralina non si è dimostrata superiore al placebo nel ridurre i sintomi depressivi.¹⁰⁸ Benché anche gli antidepressivi triciclici siano efficaci nel trattamento della depressione post-ictus, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono da preferire per un migliore profilo di tollerabilità.¹⁰⁹

Il supposto rischio di complicanze legate ad una azione antiaggregante piastrinica non è stato confermato dalle risultanze cliniche e l'utilizzo di farmaci SSRI non è risultato essere associato ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale.¹¹⁰ Nel caso degli SSRI sono comunque da tenere presente le possibili interazioni farmacologiche legate alle diverse capacità di ciascun farmaco (maggiore per paroxetina e fluoxetina) di inibire l'isoenzima 2D6 del citocromo p450.

Resta da definire la durata del trattamento stesso: infatti, anche se la maggior parte degli studi valuta l'azione farmacologica di un trattamento di 6 settimane, si ritiene utile un trattamento più lungo (4-6 mesi).¹⁰⁹ Come già ricordato, un trattamento antidepressivo di 12 settimane con fluoxetina o nortriptilina si è dimostrato in grado di aumentare in maniera significativa la sopravvivenza nei pazienti sia depressi che non depressi.⁷⁹

Riguardo al problema della prevenzione, tutte le metanalisi e le revisioni sistematiche concordano sul fatto che attualmente non esistono chiare evidenze sull'efficacia di una specifica terapia (farmaco- o psico-terapica) per la prevenzione della depressione post-ictale.^{99,101,111}

16.1.7 Depressione e demenza vascolare

Il concetto di depressione vascolare è stato recentemente proposto per classificare i disturbi depressivi in pazienti anziani che presentino segni di compromissione cerebrale vascolare, anche in assenza di un vero evento ictale.¹¹² I criteri necessari per tale diagnosi sono la presenza di un disturbo depressivo maggiore e segni di compromissione cerebrovascolare alle neuroimmagini.¹¹³ Si stima che tale depressione possa interessare fino al 35% circa di pazienti con fattori di rischio per malattia cerebrovascolare.¹¹⁴

Alcuni punti non sono di univoca interpretazione e sono necessari ulteriori studi per dirimere i dubbi ancora presenti;^{11,115-120} va tuttavia segnalato come i pazienti con demenza vascolare sembrano presentare, rispetto a quelli affetti da malattia di Alzheimer, un tasso di depressione molto più elevato (19% rispetto a 8%).¹²¹

16.1.8 Disturbi d'ansia

Disturbi ansiosi sono di frequente riscontro (prevalenza media intorno al 20%~28%) in pazienti con pregresso ictus ischemico.^{2,122-124}

La loro rilevanza deriva dalle evidenze secondo cui essi possono aggravare il decorso della depressione e peggiorare lo stato funzionale.¹²⁵ Astrom ha segnalato che i pazienti con disturbo d'ansia generalizzato presentavano con maggiore frequenza dipendenza nelle ADL non solo in fase acuta ma anche post-acuta.¹²³

Anche per i disturbi ansiosi le problematiche diagnostiche sono rilevanti specie nelle fasi acute, in cui i sintomi, osservati durante la degenza in una *stroke unit*, sono stati classificati come disturbo d'ansia generalizzato,¹²⁶ pur non tenendo conto dei criteri temporali stabiliti dal DSM-IV (necessità della persistenza dei sintomi per almeno 6 mesi).²²

16.1.9 Apatia

I pazienti apatici presentano una diminuzione delle attività, un calo di interessi ed una riduzione delle risposte emozionali. Il DSM non la riconosce come sindrome, ma include l'apatia nei sottotipi di alterazione di personalità prodotta da una condizione medica. Questa difficoltà di inquadramento ha fatto sì che, malgrado l'apatia sia stata frequentemente riscontrata in seguito a lesioni cerebrovascolari, siano rari gli studi che ne abbiano indagato l'incidenza ed i correlati anatomici.

Circa un quarto dei pazienti con ictus può presentare apatia (22%-27% nelle varie casistiche),^{2,127,128} spesso associata a depressione. La presenza di apatia si associa ad una maggiore compromissione nelle ADL e ad una riduzione dell'attenzione.^{127,128}

16.1.10 Altri sintomi

Irritabilità e disturbi del comportamento alimentare sono stati descritti in un discreto numero di casi, ma ulteriori studi sembrano necessari per verificare le relazioni esistenti fra questi sintomi e il decorso della malattia cerebrovascolare.²

Di recente è stata segnalata la cosiddetta "fatica post-ictus",¹²⁹ associata o meno alla depressione e frequente in soggetti con scarso impatto funzionale derivante dall'evento ictale, che sono ritornati alle occupazioni precedenti l'episodio e che tuttavia risultano grandemente disabilitati da una precoce e severa faticabilità. Gli studi del gruppo di Bogousslavsky sottolineano come i pazienti con "fatica post-ictus" possano presentare principalmente lesioni a carico del tronco dell'encefalo. Anche se la genesi è verosimilmente multifattoriale, sembrano ben chiare le associazioni tra il sintomo fatica ed il tono dell'umore.^{130,131} Si suppone che questo sintomo possa essere legato ad una lieve alterazione dell'attenzione in assenza di significativi disturbi cognitivi o del tono dell'umore. Infine, tanto in fase acuta che post-acuta possono riscontrarsi manifestazioni non identificabili e/o codificabili come di natura depressiva. Esse includono spiccata emotività, reazioni catastrofiche, pianto patologico e perdita della autoattivazione psichica (atimormia).

È stata infine recentemente segnalata anche la presenza di un disturbo cronico post-traumatico da stress ad 1 anno dall'evento acuto, associato alla percezione soggettiva dell'evento, al tono dell'umore e all'ansia.¹³²

16.2 DEMENZA VASCOLARE

Una definizione operativa condivisa di Demenza Vascolare è assolutamente necessaria per affrontare in maniera non fuorviante il capitolo della sua epidemiologia. In effetti, qualsiasi ictus può essere causa diretta o indiretta di alterazioni temporanee o permanenti di funzioni cognitive specializzate o generali (afasia, alterazioni gnosiche e/o prassiche, disturbi della memoria, del comportamento, del controllo emozionale, confusione mentale, stato soporoso, fenomeni dispercettivi, etc.) per cui si può osservare spesso una alterazione della cognitività più o meno grave, senza però che sia per questo raggiunto un quadro clinico compatibile col concetto generalmente accettato di demenza (vedi § 16.3.5.2). Inoltre un ictus può insorgere in un soggetto in cui già era presente una alterazione evidente o subclinica della cognitività determinando la comparsa acuta di un disturbo psico-organico che diventa poi irreversibile o con solo parziale tendenza al miglioramento nel tempo. Infine, esistono forme di demenza vascolare in cui mancano del tutto, o sono infrequenti, episodi cerebrovascolari acuti focali clinicamente evidenti, come avviene invece nella maggior parte delle forme di demenza vascolare. Di qui la grande difficoltà di distinguere tra demenza vascolare propriamente detta, alterazioni focali cerebrali da causa vascolare che coinvolgono aree deputate a funzioni cognitive, forme di demenza miste (degenerative e vascolari insieme).¹³³

16.2.1 Epidemiologia

La frequenza con cui si manifesta un quadro di deterioramento cognitivo conclamato cronico, definibile come demenza, aumenta con l'aumentare dell'età della popolazione, raggiungendo i massimi livelli nelle fasce di età più elevate. È stato calcolato che nei soggetti ultracentenari si può arrivare a valori di prevalenza di demenza superiori al 50%.^{134,135}

Dal punto di vista eziologico, le forme vascolari sono abitualmente considerate seconde rispetto a quelle degenerative primarie, per prevalenza ed incidenza, almeno nelle nazioni occidentali.^{136,137} Nei paesi orientali, invece, sembrano essere almeno frequenti quanto le degenerative.¹³⁸ Anche gli afro-americani avrebbero tassi più elevati di demenza vascolare o mista rispetto ai bianchi, in cui invece prevalgono le forme degenerative.¹³⁹

Dati di epidemiologia descrittiva certi si possono ottenere solo con studi metodologicamente accurati su campioni sufficientemente rappresentativi della popolazione generale. Essi tuttavia comportano qualche difficoltà nella classificazione eziologica, trattando una forma morbosa in cui anche in serie cliniche studiate strumentalmente in maniera esaustiva o, perfino, in

Sintesi 16-21

La malattia cerebrovascolare comporta un aumento del rischio di decadimento cognitivo.

Sintesi 16-22

La demenza vascolare rappresenta la seconda più frequente forma di decadimento cognitivo cronico. Circa il 20%-25% dei casi di demenza è dovuto alle malattie cerebrovascolari.

casistiche analizzate con esame istopatologico dell'encefalo, esiste un margine non trascurabile di incertezza nosografica.^{140,141} La malattia cerebrovascolare può poi frequentemente associarsi a decadimento cognitivo di grado lieve ancora non definibile come demenza. Questa condizione, presente in circa il 5% della popolazione ultrasessantacinquenne,¹⁴² può essere indicata anche con l'acronimo VCIND (*vascular cognitive impairment not dementia*), qualora se ne voglia sottolineare la possibile origine cerebrovascolare. Una causa vascolare è stata dimostrata nel 18% dei casi di CIND (*cognitive impairment not dementia*) in un recente studio di popolazione.¹⁴³

La percentuale di forme dovute a malattia vascolare oscilla quindi da studio a studio, anche in relazione all'esistenza di forme ad eziologia mista o di incerta classificazione. In Europa si calcola che circa il 20%-25% di forme di demenza siano di origine vascolare. I tassi epidemiologici variano poi in relazione alla struttura della popolazione; particolarmente alti in Italia ove le fasce di età più avanzate sono particolarmente rappresentate.

16.2.2 Prevalenza

Alcuni studi di popolazione effettuati in diverse località italiane¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ consentono di affermare che la prevalenza di demenza globalmente considerata varia, nei soggetti anziani, tra il 5% ed il 10%: le fasce d'età considerate non coincidono perfettamente per cui i dati non sono completamente paragonabili. Lo studio ILSA,¹⁴⁶ essendo multicentrico ed avendo coinvolto un campione rappresentativo della reale popolazione nazionale anziana, dà tassi affidabili di prevalenza di demenza del 6,4% nei soggetti di età compresa tra 65 e 84 anni compiuti (Tabella 16:II), con un significativo maggior tasso (7,2%) nelle donne rispetto agli uomini (5,3%).

La proporzione di forme vascolari va da un minimo del 22% circa dello studio ILSA stesso,¹⁴⁶ ad un massimo del 45% dello studio di Conselice (Figura 16-1).¹⁴⁸

Un recente studio inglese sulla popolazione di Islington fornisce risultati paragonabili allo studio ILSA, con valori di demenza vascolare pari al 21,9% dei casi.¹⁴⁹

Sulla base dei dati ILSA si può calcolare, quindi, che attualmente siano affetti da demenza circa 680.000 italiani; di questi circa 150.000 sarebbero casi di origine vascolare.¹⁴⁶

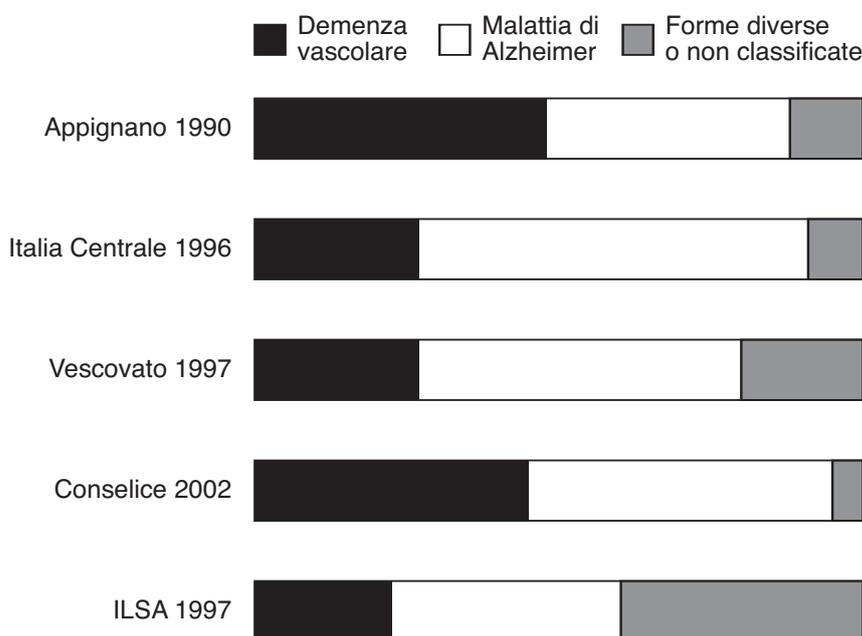
Sintesi 16-23

I dati sulla prevalenza fanno ritenere che esistano, attualmente, in Italia, circa 150.000 soggetti affetti da demenza di origine vascolare.

Tabella 16:II – Prevalenza ed incidenza di demenza in Italia (studio ILSA)

	prevalenza per 100 [IC ₉₅]	incidenza per 100/anno [IC ₉₅]
uomini	5,3 [4,3-6,3]	1,13 [0,45-1,53]
donne	7,2 [5,9-8,4]	1,33 [0,99-1,66]
totale	6,4 [5,6-7,2]	1,25 [1,02-1,47]

Figura 16-1. Proporzione di demenza vascolare in studi di prevalenza su popolazione in Italia.¹⁴⁴⁻¹⁴⁸



16.2.3 Incidenza e prognosi

Il numero di nuovi casi che vanno incontro a demenza ogni anno è funzione della struttura anagrafica della popolazione.

I tassi di incidenza di demenza nei soggetti di età superiore a 60 anni sono pari a circa l'1%, anche se i diversi studi non danno risultati molto omogenei.¹³⁶

Per quanto riguarda l'Italia, ancora lo studio ILSA fornisce i dati più affidabili e meglio generalizzabili all'intera popolazione nazionale (Tabella 16:II).

La proporzione di forma vascolare risulta pari al 27% (Figura 16-2), più alta quindi rispetto ai valori di prevalenza. Ciò è legato al fatto che lo studio di incidenza, effettuato su soggetti già inclusi nello studio nella fase iniziale dell'indagine (fase trasversale, di "prevalenza") sono andati incontro all'insorgenza della malattia in tempi più recenti, in cui la diagnostica per immagini era più diffusamente applicata nella diagnosi differenziale eziologica delle demenze. È, infatti, la quota di forme non classificate che decresce sensibilmente nello studio di incidenza, rispetto allo studio di prevalenza.

Una metanalisi su dati europei,¹³⁶ ed un recente studio effettuato a Rochester,¹³⁷ pervengono a valori di incidenza analoghi.

Sulla base dei dati ILSA si può calcolare che ogni anno si ammalino di demenza 150.000 nuovi soggetti; di questi, circa 40.000 sono dovuti a malattia cerebrovascolare e, quindi, potenzialmente prevenibili.¹⁵⁰ L'età gioca ancora un ruolo fondamentale: l'incidenza passa da valori tra 0,10% e 0,15% per anno nei soggetti di età tra 65 e 74 anni, a valori superiori all'1% annuo negli ultraottantenni. Tra i soggetti che presentano un ictus acuto e ne sopravvivono, una quota sensibile va incontro a decadimento mentale classificabile come demenza vascolare (demenza post-ictus propriamente detta, ovvero *post-stroke dementia*).

Alla dimissione, o a tre mesi dall'esordio dell'ictus, una quota oscillante tra il 4% ed il 9% dei malati può definirsi demente.¹⁵¹⁻¹⁵⁵ A più lungo termine, la prevalenza cresce al 15% circa ad un anno, in uno studio condotto a Singapore,¹⁵² o anche al 23% circa in un gruppo di soggetti con infarto lacunare seguiti per 4 anni.¹⁵⁶ A distanza di 4 anni da un ictus acuto, è stato osservato che, dopo aver escluso i soggetti con demenza "precoce" post-ictus, un ulteriore 21,5% sviluppava demenza nei 4 anni successivi.¹⁵⁷ È interessante notare che, mentre l'incidenza di nuovi casi è costante nei 4 anni, il *pattern* cognitivo passa da una forma predominante di demenza degenerativa con malattia cerebrovascolare nei primi due anni, ad una di demenza vascolare negli anni successivi. La presenza di demenza è inoltre un fattore ad alto impatto negativo sulla prognosi a distanza.

Lo sviluppo di deterioramento cognitivo di qualsiasi tipo è significativamente associato ad aumento della mortalità, ma è soprattutto la demenza vascolare che aumenta la probabilità di decesso sia in confronto alla popolazione generale (RR=2,7; IC₉₅ 1,9-3,9), sia in confronto a soggetti con demenza di tipo Alzheimer (RR=1,4; IC₉₅ 1,2-1,7).¹⁵⁸

16.2.4 Fattori di rischio e di protezione

16.2.4.1 Fattori di rischio

Le cause vascolari di disturbo cognitivo possono essere comuni ed evitabili.¹⁵⁹ Di certo vi è una significativa affinità nel determinismo del rischio dell'ictus e della demenza vascolare: i pazienti ad alto rischio di ictus lo sono anche per la demenza post-ictus;¹⁶⁰⁻¹⁶² di per sé l'ictus aumenta tale rischio di ben nove volte.¹⁶³ Ma l'interesse generale è stato risollecitato in questo ambito dai progressi realizzati nella prevenzione dell'ictus e dai dati sempre più numerosi riguardanti sia la demenza Alzheimer che quella vascolare.^{164,165}

Sintesi 16-24

I dati di incidenza fanno ritenere che in Italia circa 40.000 nuovi soggetti si ammalino di demenza vascolare ogni anno.

Sintesi 16-25

La demenza vascolare è un fattore prognostico fortemente sfavorevole, presentando un aumento del tasso di mortalità sia rispetto alla popolazione generale sia in confronto a soggetti affetti da demenza degenerativa.

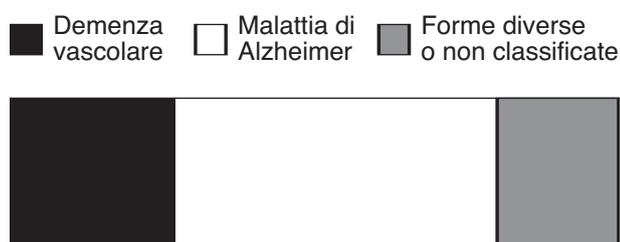


Figura 16-2. Distribuzione dei sottotipi di demenza tra i casi incidenti in Italia (ILSA).¹⁴⁶

Sintesi 16-26

Sono fattori di rischio primari per la demenza vascolare:

1. ipertensione arteriosa
2. età
3. fibrillazione atriale
4. diabete mellito
5. infarto miocardico
6. fumo e alcool

Sintesi 16-27

Sono fattori di rischio secondari per la demenza vascolare:

1. un basso livello di scolarità
2. il riscontro dell'allele ε4 del gene ApoE

Sintesi 16-28

Sono fattori neuro-radiologici predittivi per la demenza vascolare:

- la presenza di infarti bilaterali, multipli, localizzati nell'emisfero dominante e nelle strutture fronto- e meso- limbiche;
- le alterazioni della sostanza bianca con estensione delle lesioni periventricolari e confluenza di quelle profonde.

È opinione diffusa che i fattori di rischio cardiovascolari modificabili, ivi includendo l'ipertensione, l'uso-abuso di alcool, il fumo di sigarette ed alcune abitudini alimentari, giochino un importante ruolo quale *target* di prevenzione delle cause vascolari di decadimento cognitivo.¹⁶⁶

D'altra parte, in assenza di una sicura ed efficace terapia, soltanto la prevenzione dei fattori di rischio vascolari appare la soluzione più razionale ed efficace per ridurre la morbosità e la mortalità correlate alla demenza. Ne consegue che, aumentando l'incidenza di demenza vascolare con l'incremento di incidenza dell'ictus, la prevenzione dello stesso possa avere una ricaduta di efficacia sul decremento di incidenza di demenza vascolare.¹⁶⁷

Il ruolo dell'ipertensione arteriosa e la persistenza di elevati valori sfigmici protratti prima dell'insorgenza della demenza vascolare, nonché l'indicazione al trattamento o la non indicazione dello stesso in funzione di un'efficacia o addirittura di un effetto di precipitazione di malattia sono concetti ormai da tempo convalidati.^{168,169}

Lo studio Rotterdam del '93 relativamente ai grandi anziani evidenzerebbe come valori più alti di pressione arteriosa possono essere utili a mantenere un buon flusso cerebrale in pazienti anziani con lesioni aterosclerotiche,¹⁷⁰ mentre i dati di Di Carlo relativi agli anziani ipertesi di età inferiore a 75 anni¹⁷¹ sembrano sottolineare come un adeguato trattamento pressorio possa essere importante, in questa fascia di età, per evitare danni cognitivi a distanza. Nello studio SYST-EUR,¹⁷² il trattamento dell'ipertensione determina una riduzione dell'incidenza di demenza del 50% (da 7,7 a 3,8 per 1-000 pazienti/anno).

Nello studio Honolulu-Asia il riscontro di elevati valori pressori nell'età media era associato ad un peggioramento cognitivo nell'età più avanzata.^{173,174}

Il declino cognitivo era proporzionale al grado di ipertensione sistolica (per ogni 10 mm Hg di incremento di sistolica si eleva del 7% il rischio di "media" compromissione delle funzioni cognitive e del 5% quello di "elevata" compromissione).

Oltre all'ipertensione, altri sono i fattori di "rischio" per declino cognitivo: essi sono età, sesso, razza-etnia, aspetti genetici, livello culturale-educazionale, fumo di sigaretta, infarto miocardico, diabete, ipercolesterolemia, consumo eccessivo di alcool, obesità, inattività fisica, iperomocisteinemia, ipoperfusione cerebrale imputabile ad eventi emodinamici. La presenza di diabete risulterebbe associata a maggior prevalenza di demenza, verosimilmente più di tipo vascolare che degenerativo, anche se gli studi in proposito spesso sono carenti nella accurata suddivisione delle diverse forme eziologiche di decadimento cognitivo.¹⁷⁵

L'età avanzata ed il sesso maschile sono stati ritenuti fattori di rischio per la demenza vascolare la quale, tra i grandi anziani, prevale nei pazienti di sesso femminile.¹⁷⁶

Nello studio di coorte *Zutphen Elderly Study* viene riportato l'effetto dell'abitudine al fumo ed all'alcool sulla cognitività e la correlazione positiva tra consumi medio-alti ed incidenza di turbe cognitive.¹⁷⁷ Viceversa, ancorché basato su una casistica molto limitata, uno studio condotto nell'area di Bordeaux suggerisce che moderate quantità di alcool potrebbero avere un ruolo protettivo, determinando così una più bassa incidenza di demenza.¹⁷⁸

Un ruolo importante ha la demenza da ipoperfusione indotta da patologie cardiache come la fibrillazione atriale parossistica, l'infarto acuto del miocardio, lo scompenso cardiaco congestizio, da interventi cardiocirurgici (*by pass* aorto-coronarico) o da interventi chirurgici in anestesia generale, insieme a crisi epilettiche, broncopneumopatie, ipotensione ortostatica grave, idiopatica e/o iatrogena.^{179,180}

Per alcuni altri fattori di rischio vi è minore evidenza; si tratta di condizioni non relative a rischio vascolare e tuttavia con evidenze dementogeniche su possibile base vascolare come l'eccessivo uso di ASA in età evolutiva, lo stress psicologico in età pediatrica, un'occupazione lavorativa come operaio, un'esposizione cronica a pesticidi, erbicidi, plastica o gomma liquida.^{161,168,181-183}

Un ruolo comune a demenza di Alzheimer e demenza vascolare nell'ambito dei fattori di rischio vascolari è stato riferito allo stress ossidativo da radicali liberi, riscontrabile in entrambe le patologie.

Anche la genetica è in qualche modo chiamata in causa, come meglio evidenziato in altri capitoli: un ruolo importante può essere attribuito al polimorfismo dell'APOE, che rappresenta

una chiave di lettura, se non un anello di congiunzione, tra le due realtà patologiche: l'allele $\epsilon 4$ dell'apo-E è associato a ipercolesterolemia, aumento delle LDL e dell'apolipoproteinemia con evidenti ricadute aterogenetiche. Esso è significativamente presente anche in pazienti affetti da patologie degenerative demenziali rispetto a quelli sani di pari età che ne sono sprovvisti.^{183,184}

È stato riscontrato, inoltre, un aumento della concentrazione e dell'attività a livello cerebrale di ACE in pazienti con malattia di Alzheimer ma anche con demenza vascolare.¹⁸⁵

Tra i *marker* di attività di alcuni particolari fattori di rischio devono essere considerati quelli dell'infiammazione (PCR, ICAM-1, fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine, interleuchine, e NitrOssido Sintetasi [NO], elevato numero di globuli bianchi), relativi alla presenza di agenti infettivi.

Infine, un ruolo particolare nell'evoluzione peggiorativa della forma "lacunare" di demenza vascolare sembra essere svolto proprio dal recidivare degli episodi infartuali di tipo lacunare. La prevenzione secondaria delle recidive diviene quindi rilevante anche nel rallentare l'evoluzione verso la demenza.^{156,186}

16.2.4.2 Fattori di protezione

Trattamenti con estrogeni e con antinfiammatori non steroidei sembrano in grado di migliorare la cognitivtà o prevenire la demenza.

Gli estrogeni possono promuovere l'attività colinergica e serotoninergica cerebrale mantenendo l'integrità dei circuiti neuronali e prevenendo l'ischemia.^{187,188}

Il possibile ruolo protettivo degli antinfiammatori nei confronti della demenza vascolare deve essere ancora verificato.¹⁸⁹

Infine, in merito al ruolo del livello di istruzione, un recente lavoro¹⁷¹ evidenzia come la *educational protection* dovuta a maggior sinaptogenesi determini una caduta del rischio di difettualità cognitiva, così come il trattamento della pressione arteriosa come fattore di rischio vascolare migliori la disabilità anche cognitiva.

16.2.5 Inquadramento diagnostico

Pur se teoricamente di semplice inquadramento, in quanto decadimento cognitivo legato ad una patologia cerebrovascolare, la demenza vascolare configura quadri clinici e fisiopatologici molto eterogenei tra loro. L'impiego di criteri diagnostici non uniformi, l'assenza di verifica anatomopatologica, l'inadeguatezza delle popolazioni studiate e l'intrinseca eterogeneità clinica della patologia cerebrovascolare concorrono a rendere complesso l'approccio clinico a questa patologia.

16.2.5.1 Sindrome clinica

La diagnosi di demenza vascolare si basa principalmente su quattro punti:

1. deficit cognitivi (memoria, capacità strategiche, flessibilità mentale);
e/o:
2. storia clinica di ictus e/o deficit neurologici focali;
3. presenza alle neuroimmagini di lesioni focali vascolari e/o multifartualità e/o alterazioni diffuse della sostanza bianca periventricolare;
e/o:
4. associazione temporale tra ictus e comparsa della demenza.

L'assenza di segni neurologici focali, fatta eccezione per i disturbi cognitivi, rende improbabile la diagnosi di demenza vascolare.¹⁹⁰ Spesso si riscontrano disturbi dell'equilibrio e della deambulazione, perdita di iniziativa, labilità emotiva, incontinenza urinaria e presenza di riflessi di liberazione. I deficit del linguaggio sono di tipo afasico o di tipo disartrico, a differenza dei pazienti con malattia di Alzheimer che presentano più spesso anomie e relativo risparmio dell'apparato motorio della fonazione.

Tra i disturbi cognitivi, poco presenti e meno gravi rispetto a quelli riscontrati nella malattia di Alzheimer sono i disturbi della memoria, mentre sarebbero preponderanti quelli delle funzioni esecutive, anche perché le strutture mesiali del lobo temporale sono spesso risparmiate nella demenza vascolare. È importante sottolineare come il frequente riferimento ai soli deficit mnemonici di fatto impedisca il riconoscimento di molti casi di demenza vascolare o di dete-

Sintesi 16-29

Sulla base degli attuali criteri diagnostici la demenza vascolare è caratterizzata dalla presenza di deficit cognitivi (memoria, capacità strategiche, flessibilità mentale) associati ad un quadro clinico e neuroradiologico suggestivi di malattia cerebrovascolare, per lo più temporalmente correlati.

Raccomandazione 16.9 Grado C

Poiché i disturbi della memoria non sono prevalenti nella demenza vascolare è indicato esplorare anche le funzioni esecutive.

Sintesi 16-30

La demenza vascolare comprende i quadri:

1. multifartuale;
2. da singoli infarti strategici;
3. da malattia dei piccoli vasi cerebrali;
4. da ipoperfusione;
5. emorragica;
6. su base genetica.

rioramento cognitivo legato all'ictus.¹⁹¹ Un ruolo non marginale è anche rappresentato dai cambiamenti del carattere ed alterazioni del tono dell'umore.¹⁹²

Da un punto di vista nosografico è utile differenziare clinicamente la demenza vascolare nei seguenti sottotipi:

1. demenza multifartuale;
2. demenza da singoli infarti strategici;
3. demenza da malattia dei piccoli vasi cerebrali;
4. demenza da ipoperfusione;
5. demenza emorragica;
6. demenza su base genetica.

È evidente come possano esistere forme derivanti dalla combinazione di due o più dei quadri sopra elencati.

La demenza multifartuale è causata dalla presenza di infarti cerebrali multipli territoriali.¹⁹³ L'esordio è spesso acuto con il classico decorso "a gradini", caratterizzato da peggioramenti seguiti da fasi di stabilizzazione. Le lesioni sono spesso estese con interessamento delle aree corticali, e deficit delle funzioni cognitive ad esse connesse. Molto spesso sono presenti segni e sintomi focali.

Le demenze da malattia dei piccoli vasi cerebrali comprendono diverse entità caratterizzate da infarti di tipo lacunare e lesioni della sostanza bianca sottocorticale. Il quadro clinico è più subdolo, possono mancare eventi clinici di tipo ictale e la compromissione delle funzioni cognitive interessa soprattutto le funzioni esecutive ed il rallentamento psicomotorio. Possono non essere evidenti segni focali mentre spesso vi è una compromissione della marcia.

Reputato il più frequente e quello più omogeneo dal punto di vista fisiopatologico, il gruppo delle demenze vascolari sottocorticali è stato proposto quale patologia su cui concentrare gli sforzi terapeutici nel campo più generale della demenza vascolare. Le alterazioni della sostanza bianca, più o meno associate all'altro tipo di lesione vascolare sottocorticale causata da malattia dei piccoli vasi (gli infarti lacunari), costituiscono uno dei due correlati radiologici essenziali per la diagnosi di demenza vascolare sottocorticale (vedi § 16.2.5.2).¹⁹⁴

La demenza da singoli infarti strategici è rara ed è causata da infarti localizzati in aree cerebrali cruciali per le funzioni cognitive.

Ognuna delle seguenti localizzazioni corticali è stata associata a deterioramento cognitivo:

- infarti del giro angolare sinistro;¹⁹⁵
- infarti del giro angolare di destra ed infarti della regione temporale;¹⁹⁶
- infarti frontali mesiali.^{197,198}

Per quanto riguarda le aree sottocorticali sono stati associati a demenza gli infarti nelle seguenti sedi:

- talamo;^{199,200}
- ginocchio della capsula interna di sinistra;²⁰¹
- nucleo caudato.^{202,203}

La demenza "ipoperfusionale"²⁰⁴ può essere conseguente ad una prolungata condizione di ischemia cerebrale globale secondaria ad arresto cardiaco o a grave e protratta ipotensione. Alcune regioni cerebrali (come la sostanza bianca periventricolare, i gangli della base e l'ippocampo), sono particolarmente predisposte allo sviluppo di lesioni ischemiche da ipoperfusione. Sono soprattutto i soggetti anziani, con ipotensione ortostatica o scompenso cardiaco congestizio, o che vanno incontro ad interventi per l'applicazione di protesi articolari (anca, ginocchio) o al *by-pass* aorto-coronarico (specie in presenza di *by-pass* cardiopolmonare *on-pump*) che possono andare incontro a fenomeni di ipoperfusione che li espongono al rischio di sviluppo di demenza.^{205,206}

Le demenze emorragiche comprendono quelle "secondarie" ad ematomi cronici subdurali, sequele di emorragie subaracnoidee, ed ematomi cerebrali. L'angiopatia amiloide età-correlata può essere causa di emorragie cerebrali multiple e quindi portare a demenza. Esistono poi peculiari forme di amiloidosi cerebrale geneticamente trasmesse quali la HCHWA-D (*Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type*) che è una rara malattia autosomica dominante caratterizzata da ictus emorragici e demenza.²⁰⁷ Una forma simile ad esordio più precoce è la HCHWA-I (*Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Iceland type*).²⁰⁸

Da un punto di vista pratico si preferisce distinguere la demenza vascolare in due forme, di cui una a prevalente coinvolgimento corticale ed una a prevalente coinvolgimento sottocorticale.

Le demenze vascolari di tipo corticale si presentano con esordio acuto e andamento tipicamente a gradini con periodi di stabilizzazione, a volte di apparente miglioramento, cui seguono improvvisi peggioramenti. I deficit neurologici sono indicativi del territorio colpito. Nel corso della malattia il 60% dei pazienti presenta sintomi depressivi, l'8%-10% crisi epilettiche.

Le demenze da alterazione dei piccoli vasi cerebrali si manifestano con un quadro clinico di tipo sottocorticale. Solo in un terzo dei casi l'esordio è acuto, mentre nei rimanenti casi esso è subacuto, e nella metà dei pazienti l'andamento non ha il caratteristico andamento progressivo a gradini.²⁰⁹ Sindrome pseudobulbare, segni extrapiramidali, disturbi della deambulazione e incontinenza urinaria sono caratteristiche frequenti all'esame neurologico in tali pazienti. Tra le più comuni alterazioni cognitive e comportamentali predominano la diminuzione delle attività e degli interessi, l'apatia e l'inerzia. Comune è anche il riscontro di un quadro depressivo.

Un tipo particolare di demenza vascolare è quello su base genetica (la CADASIL e la già citata angiopatia amiloide) che possiede specifiche caratteristiche cliniche.

16.2.5.2 La demenza vascolare sottocorticale

Dopo che con la pubblicazione dei criteri NINDS-AIREN e di altri per la demenza vascolare si era esplicitamente riconosciuto l'esistenza di tipi diversi di deterioramento cognitivo da causa vascolare, numerosi ricercatori si sono posti l'obiettivo di definire dei criteri *ad hoc* per ciascuno dei sottotipi. A livello internazionale l'attenzione si è soprattutto rivolta al sottotipo definito come sottocorticale, in quanto reputato il più frequente e quello più omogeneo dal punto di vista fisiopatologico. Questa maggiore omogeneità ha fatto sì che la demenza vascolare sottocorticale venisse proposta come una patologia su cui concentrare gli sforzi terapeutici nel campo più generale della demenza vascolare.²¹⁰ Nel 2000 si è finalmente arrivati alla pubblicazione dei criteri per la demenza vascolare sottocorticale.¹⁹⁴ Rispetto ai precedenti criteri NINDS-AIREN per la demenza vascolare, essi introducono due importanti novità: la prima è che dal punto di vista clinico, accanto al disturbo della memoria, viene considerata come essenziale la presenza di una sindrome disesecutiva caratterizzata da deficit nella formulazione dello scopo, iniziazione e pianificazione delle attività, organizzazione, passaggio da un compito cognitivo ad un altro, ecc. La seconda novità è che la dimostrazione di una patologia cerebrovascolare alle neuroimmagini non è più considerata di solo supporto ma viene ritenuta essenziale per la diagnosi di demenza vascolare. A tal proposito, si prendono in considerazione due quadri fondamentali, eventualmente fra loro concomitanti: la presenza di lesioni estese della sostanza bianca e la presenza di infarti lacunari multipli.

In sintesi la demenza vascolare sottocorticale viene definita dalla presenza di:

A. Sindrome cognitiva caratterizzata da:

1. sindrome disesecutiva
2. deficit della memoria

Questi disturbi devono rappresentare un peggioramento da un precedente livello ed interferire sulle normali attività della vita quotidiana.

B. Malattia cerebrovascolare includente sia:

1. patologia cerebrovascolare evidente alle neuroimmagini
2. presenza di deficit neurologici segno di malattia cerebrovascolare progressiva (inclusi disturbi della marcia).

16.2.5.3 La CADASIL

La CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) è una condizione patologica in cui il deterioramento cognitivo può raggiungere il livello di demenza.

La malattia si caratterizza però clinicamente per una varia associazione dei seguenti disturbi:

1. *emicrania*; questa può essere senza o con aura; se presente, ha spesso caratteristiche atipiche;²¹¹
2. *TIA e/o ictus cerebrali perlopiù ricorrenti*. Questi ultimi sono causati principalmente da infarti cerebrali sottocorticali localizzati nei gangli della base, nei talami o nella sostanza

Sintesi 16-31

La demenza vascolare sottocorticale è definita dalla presenza di una sindrome cognitiva, caratterizzata da sindrome disesecutiva e deficit della memoria, e dalla malattia cerebrovascolare evidente alle neuroimmagini e caratterizzata da relativi segni neurologici di patologia progressiva (inclusi i disturbi della marcia).

Sintesi 16-32

La CADASIL è una malattia genetica che può evolvere verso una forma di demenza vascolare sottocorticale.

Raccomandazione 16.10 Grado A

La ricerca di una mutazione del gene NOTCH 3 è indicata per la diagnosi di CADASIL.

bianca.²¹²⁻²¹⁴ Ultimamente sono stati riportati alcuni casi di CADASIL con emorragie cerebrali maggiori;^{215,216} inoltre sembra essere alta la frequenza di micro-sanguinamenti (*micro-bleeds*) visibili nelle sequenze *gradient-echo* della RM,^{217,218} sebbene queste alterazioni non debbano essere considerate specifiche per questa malattia.

3. *disturbi psichiatrici* quali disturbi del tono dell'umore e di tipo psicotico.²¹⁹⁻²²² Casi di suicidio sono stati anche riportati con una certa frequenza.²²³
4. *disturbi cognitivi*; sono di solito lievi nelle prime fasi di malattia²²⁴ e tendono poi ad accentuarsi per raggiungere un grado grave che può in alcuni casi configurare il livello di demenza. I disturbi cognitivi sono soprattutto caratterizzati da alterazioni delle funzioni esecutive,^{225,226} ed il quadro finale può essere quello di una forma di demenza vascolare sottocorticale.

La frequenza dei sintomi nella fase conclamata in alcune casistiche è riportata nella Tabella 16:III. Esistono infine altri disturbi quali epilessia ed una forma di encefalopatia acuta reversibile caratterizzata da alterazioni dello stato di coscienza.²²⁷

L'età media di insorgenza della CADASIL si situa nella terza-quarta decade se si considera l'emigrania che è solitamente il primo disturbo accusato dai pazienti. Tuttavia, raramente la malattia è diagnosticata a questo livello vista l'aspecificità del disturbo. I disturbi cerebrovascolari insorgono solitamente nella quinta-sesta decade di vita mentre i disturbi cognitivi sono ancora più successivi. Il decorso è solitamente progressivo ed un quadro pseudo-bulbare non è infrequente in fasi avanzate.^{223,229} Tuttavia la prognosi è molto variabile e sono descritti anche casi paucisintomatici in età geriatrica.

La malattia è causata da una mutazione a carico del gene NOTCH 3 localizzato sul cromosoma 19.²³⁰ La presenza di una mutazione del gene NOTCH 3 è diagnostica per la CADASIL e deve essere effettuata nei soggetti con sospetto clinico-anamnestico e neuroradiologico di tale malattia.^{231,232} Il test genetico costituisce ovviamente il *gold standard* della diagnostica e non ha, al momento, alternative validate.

Il gene NOTCH 3 è composto da 33 esoni e codifica per una proteina transmembrana la cui funzione specifica non è nota ma che sembra essere coinvolta nei meccanismi di *signaling* inter-cellulari. Gli esoni dal 2 al 24 codificano per ripetizioni tandem *Epidermal Growth Factor (EGF)-like*, ciascuna contenente 3 coppie di legami cisteina-cisteina e che si ritrovano nella porzione extra-cellulare della proteina. Le mutazioni del gene responsabili della CADASIL sono state finora riportate solo su esoni che codificano per ripetizioni *EGF-like* e sono altamente stereotipate, risultando in un'aggiunta o rimozione di un residuo di cisteina. Recentemente è stata segnalata per la prima volta una delezione non coinvolgente la cisteina in una famiglia italiana.²³³

La frequenza di mutazioni a carico dei vari esoni del gene NOTCH 3 sembra essere variabile a seconda dell'area geografica. I primi studi condotti in Francia e Germania riportavano che il 70% delle mutazioni era a carico degli esoni 3 e 4, tanto che si consigliava di partire da questi per lo *screening* genetico. In Italia la distribuzione delle mutazioni sugli esoni sembra essere però diversa con esoni diversi interessati in frequenza simile dalle mutazioni.²³⁴ Pertanto nessuna raccomandazione può essere emessa al momento circa gli esoni da analizzare per primi. Inoltre i dati recenti tendono a negare l'esistenza di una stretta correlazione genotipo-fenotipo.²²⁸

La possibilità di mutazioni *de novo* è eccezionale per questa malattia.^{235,236} Infine sono state recentemente segnalate famiglie con caratteristiche clinico-radiologiche indistinguibili dalla

Sintesi 16-33

Frequenze di mutazioni diverse a carico dei vari esoni del CADASIL sono state riportate in varie regioni italiane; nel nostro Paese sembrano particolarmente frequenti quelle a carico degli esoni 11, 3, 4, 8, 6, 19. In tutti gli altri Paesi le mutazioni prevalenti sono a carico degli esoni 4, 3 e 11, con frequenze diverse.

Tabella 16:III – Disturbi della fase conclamata della CADASIL (%)

	Chabriat et al., 1995 ²¹⁹	Dichgans et al, 1998 ²²⁰	Singhal et al, 2005 ²²⁸
TIA/ictus	84	71	55
emicrania	22	38	75
deficit cognitivi	31*	48	20①
disturbi psichiatrici	20	20	31
crisi epilettiche	-	10	5
encefalopatia acuta reversibile	-	-	13

① livello di demenza

CADASIL ma senza mutazioni del gene NOTCH 3.^{235,236} In letteratura vengono anche riportate segnalazioni di una probabile, simile forma di malattia recessiva (CARASIL).²³⁷

Dal punto di vista radiologico la CADASIL si caratterizza alla RM per la presenza di una leucoencefalopatia di vario grado ma che nelle forme tipiche è grave e coinvolge diffusamente i centri semiovali e la capsula esterna. Inoltre due reperti neuroradiologici sono considerati abbastanza specifici della CADASIL: l'iperintensità della capsula esterna e l'interessamento da parte delle alterazioni della sostanza bianca del polo del lobo temporale.^{238,239} Specialmente quest'ultima caratteristica sembra avere un valore predittivo elevato per la diagnosi genetica di CADASIL.²³¹ Oltre alla leucoencefalopatia si ritrovano di solito infarti lacunari sottocorticali.

La CADASIL è sottesa da una microangiopatia non-arteriosclerotica e non-amiloidea che si caratterizza all'esame ultrastrutturale per la presenza di depositi di materiale elettrone-denso a livello della membrana basale. Tali alterazioni si ritrovano non solo a livello cerebrale ma anche in altri tessuti quali il nervo periferico, il muscolo e la cute,^{240,241} sebbene i disturbi clinici dei pazienti siano essenzialmente dipendenti dal danno del sistema nervoso centrale. Per tale motivo la biopsia cutanea è stata proposta come un esame di rilievo nella diagnostica della CADASIL, anche in considerazione del fatto che l'esame genetico richiede tempi lunghi ed ha costi elevati. Il rilievo di granulazioni osmiofile alla biopsia cutanea ha una specificità del 100% ma una sensibilità variabile a seconda delle casistiche e che può scendere fino al 50%.²³¹ In considerazione della scarsa invasività, si ritiene pertanto che la biopsia sia indicata, in presenza di sospetto clinico di CADASIL, laddove il test genetico non sia effettuabile.

16.2.5.4 Criteri diagnostici correntemente usati per la demenza vascolare

I segni che possono rendere incerta o improbabile la diagnosi di demenza vascolare sono un esordio precoce ed un andamento progressivamente degenerativo dei deficit di memoria o di altri deficit cognitivi corticali, in assenza di lesioni focali corrispondenti alle neuroimmagini.²¹⁰ Tuttavia la presenza di una malattia cerebrovascolare non implica necessariamente che l'ictus sia la causa ultima della demenza, o che abbia contribuito alla sua genesi, in particolare quando essa sia concomitante con una malattia di Alzheimer. L'andamento temporale della demenza, la presenza di una patologia cerebrovascolare e le neuroimmagini devono essere prese in considerazione.

I criteri più frequentemente adoperati per la diagnosi di demenza vascolare sono il DSM-IV TR,²⁴² quelli degli *Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC),²⁴³ quelli dei *National Institute for Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN),¹⁹⁰ e gli ICD-10.²⁴⁴ Questi criteri possono essere divisi in due categorie: descrittivi ed operativi. I primi sono rappresentati dalle definizioni di demenza vascolare riportate dal DSM-IV TR e dall'ICD-10. Più dettagliati, e con il preciso intento di essere utilizzati per studi clinici, i criteri operativi sono quelli della California ADDTC e quelli NINDS-AIREN. Le loro caratteristiche sono riassunte nelle Tabelle da 16:IV, a 16:VIII.

Tabella 16:IV – Criteri DSM-IV per la demenza vascolare²⁴²

1. Sviluppo di deficit cognitivi multipli caratterizzati da entrambi i seguenti punti:
 - a. disturbo della memoria;
 - b. uno o più dei seguenti disturbi cognitivi:
 - i) disturbo del linguaggio;
 - ii) aprassia;
 - iii) agnosia;
 - iv) disturbo delle funzioni esecutive (pianificazione, organizzazione, sequenziamento, astrazione).
2. Entrambi i disturbi riportati al punto 1a e 1b causano una difficoltà significativa nel lavoro o nelle attività sociali e rappresentano un significativo declino da un livello superiore.
3. Segni o sintomi neurologici focali (aumento dei riflessi osteotendinei, riflesso plantare in estensione, paralisi pseudobulbare, disturbi della marcia, ipostenia di un arto) o evidenza di laboratorio indicativa di malattia cerebrovascolare (p.e. infarti cerebrali multipli che interessino la corteccia e la sottostante sostanza bianca) che siano giudicati in relazione al disturbo.
4. I deficit non occorrono esclusivamente nel corso di delirio.

Raccomandazione 16.11

Grado A

La biopsia di cute con indagine morfologica ultrastrutturale è indicata nei pazienti sintomatici per sospetto CADASIL (specificità 100%, sensibilità inferiore al 50%) laddove il test genetico non sia effettuabile.

Raccomandazione 16.12

*GPP

Per la valutazione del decadimento cognitivo di natura vascolare è indicato l'approccio basato sui criteri del NINDS-AIREN.

Tabella 16:V – Criteri ICD-10 per la demenza vascolare²⁴⁴

Tutti i seguenti:

1. demenza secondo i criteri ICD-10 (declino della memoria + declino in altre abilità cognitive + assenza delirium + disturbo comportamentale o cambiamento del comportamento sociale + durata di almeno 6 mesi);
2. distribuzione ineguale dei deficit cognitivi;
3. evidenza di danno cerebrale focale che si manifesta con almeno uno dei seguenti: paralisi spastica degli arti, aumento unilaterale dei riflessi osteotendinei, riflesso plantare in estensione, paralisi pseudobulbare);
4. evidenza dalla storia, esame obiettivo o dagli esami di malattia cerebrovascolare significativa che possa essere ragionevolmente giudicata in relazione alla demenza.

Tabella 16:VI – Criteri *Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTCC) per la demenza vascolare ischemica²⁴³**Demenza vascolare ischemica probabile**

Tutti i seguenti punti:

1. Demenza;
2. evidenza di almeno due ictus ischemici (anamnesi, segni neurologici, e/o neuroimmagini) oppure un singolo ictus con una chiara relazione temporale con l'insorgenza di demenza;
3. evidenza di almeno un infarto al di fuori del cervelletto alle neuroimmagini

Demenza vascolare ischemica possibile

1. Demenza

e uno o più dei seguenti:

- 2a) storia o evidenza di un singolo ictus (senza ictus multipli) senza una documentata relazione temporale con l'insorgenza della demenza.
oppure
- 2b) sindrome di Binswanger (senza ictus multipli) che include tutti i seguenti:
 - incontinenza urinaria precoce non altrimenti spiegata o disturbi della marcia non spiegati da neuropatia.
 - fattori di rischio vascolare
 - alterazioni estese della sostanza bianca

Demenza vascolare ischemica definitiva

1. evidenza clinica di demenza
2. conferma patologica di infarti cerebrali multipli, almeno alcuni dei quali fuori del cervelletto

Nella pratica clinica, per una prima e grossolana distinzione fra forme di demenza degenerativa e forme vascolari viene comunemente utilizzato lo *Hachinski Ischemic Score* (HIS; Tabella 16:IX). Fortemente basato sul riconoscimento della patologia cerebrovascolare, l'HIS fu creato per distinguere le forme di malattia di Alzheimer dalle forme di demenza multifartuale (MID), originariamente considerata l'unica forma di demenza vascolare.²⁴⁵ Per la diagnosi di demenza vascolare è adoperato come valore critico un punteggio ≥ 7 , mentre un punteggio ≤ 4 identifica i pazienti affetti da malattia di Alzheimer. In presenza di punteggi intermedi si parla di "demenza mista malattia di Alzheimer/demenza multifartuale". Il test si è rivelato utile nella diagnosi differenziale in quanto permette di classificare correttamente il 75,9% dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer e l'83% dei pazienti affetti da demenza multifartuale. La probabilità che un paziente demente sia affetto da malattia di Alzheimer è dell'87,9% con un punteggio all'HIS ≤ 4 , mentre per un valore dell'HIS ≥ 7 la probabilità che un paziente sia affetto da demenza multifartuale è del 61,5%.²⁴⁶ Uno studio neuropatologico ha mostrato che i principali segni distintivi di demenza vascolare sono l'andamento fluttuante, la progressione "a gradini", una storia di ipertensione e di ictus, ed infine la presenza di segni neurologici focali, mentre l'assenza di queste caratteristiche è maggiormente associata alla malattia di Alzheimer. La presenza di labilità emotiva e una progressione "a gradini" sono i due fattori che maggiormente aiutano a distinguere la demenza vascolare dalle forme "mixed", mentre un decorso fluttuante ed una storia positiva per ictus sono più frequentemente associate alle forme miste rispetto alla malattia di Alzheimer.²⁴⁶

Tabella 16:VII – Criteri del *National Institute for Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)* per la demenza vascolare¹⁹⁰

Demenza vascolare probabile	Tutti i 3 punti seguenti: <ol style="list-style-type: none"> 1. Demenza 2. Malattia cerebrovascolare: <ol style="list-style-type: none"> a) segni focali compatibili con ictus, in assenza o presenza di ictus, e b) evidenza di rilevante malattia cerebrovascolare alle neuroimmagini (TC o RM) (infarti territoriali multipli o infarti strategici o infarti lacunari multipli o alterazioni estese della sostanza bianca o una combinazione delle precedenti) 3. Relazione fra i due punti precedenti identificata secondo uno dei punti seguenti: <ol style="list-style-type: none"> a) insorgenza entro 3 mesi da un ictus; b) esordio acuto o decorso fluttuante e progressione a gradini.
Demenza vascolare possibile	Tutti i 3 punti seguenti: <ol style="list-style-type: none"> 1. Demenza 2. Presenza di segni neurologici focali 3. Non disponibilità di conferma neuroradiologica di malattia cerebrovascolare oppure assenza di una chiara relazione temporale fra demenza e ictus oppure insorgenza insidiosa e decorso variabile (con fasi di stabilizzazione e/o di miglioramento) ed evidenza di malattia cerebrovascolare rilevante.
Demenza vascolare definita	Tutti i punti seguenti: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnosi clinica di demenza vascolare probabile. 2. Evidenza istopatologica (biopsia o autopsia) di malattia cerebrovascolare. 3. Assenza di una quantità di gomitoli neurofibrillari o placche neuritiche superiore a quella attesa per l'età del soggetto 4. Assenza di altri dati clinici o patologici supportivi di altro disturbo dementigeno.

Tabella 16:VIII – Criteri per la diagnosi di demenza vascolare sottocorticale secondo Erkinjuntti et al.¹⁹⁴

A. sindrome cognitiva caratterizzata da: <ol style="list-style-type: none"> 1. sindrome disesecutiva; 2. deficit della memoria. Questi disturbi devono rappresentare un peggioramento da un precedente livello ed interferire sulle normali attività della vita quotidiana.
B. malattia cerebrovascolare includente sia: <ol style="list-style-type: none"> 1. patologia cerebrovascolare evidente alle neuroimmagini; 2. presenza di deficit neurologici segno di malattia cerebrovascolare pregressa (inclusi disturbi della marcia).

Tabella 16:IX – *Hachinski Ischemic Score*²⁴⁵

Esordio improvviso	2
Deterioramento "a gradini"	1
Decorso fluttuante	2
Confusione notturna	1
Relativa conservazione della personalità	1
Depressione	1
Disturbi somatici	1
Labilità emotiva	1
Storia/ presenza di ipertensione	1
Storia di ictus	2
Altri segni di aterosclerosi	1
Sintomi neurologici focali	2
Segni neurologici focali	2
Punteggio totale	

Sintesi 16-34

I criteri per la diagnosi di demenza vascolare non sono intercambiabili: la frequenza più elevata di diagnosi di demenza vascolare è raggiunta adoperando i criteri DSM-IV-TR, che risultano essere i più inclusivi; la frequenza più bassa si ottiene adoperando i criteri *National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN), i più restrittivi.

Sintesi 16-35

I criteri *Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC) insieme allo *Hachinski Ischemic Score* (HIS) risultano essere i più sensibili per la diagnosi di demenza vascolare. I criteri *National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN), associati allo *Hachinski Ischemic Score* (HIS), i più specifici.

Sintesi 16-36

Allo *Hachinski Ischemic Score*, le caratteristiche distintive della demenza vascolare sono l'andamento fluttuante, la progressione "a gradini", una storia di ipertensione e di ictus, e la presenza di segni neurologici focali.

Raccomandazione 16.13***GPP**

Lo *Hachinski Ischemic Score* non è indicato come strumento unico per la diagnosi di demenza vascolare.

Sintesi 16-37

Il termine di demenza mista indica i casi che presentano una sovrapposizione dei criteri per la demenza vascolare e di quelli per la malattia di Alzheimer. Secondo i criteri NINDS-AIREN, il termine di demenza mista dovrebbe essere sostituito da quello di malattia di Alzheimer con cerebrovasculopatia, indicando con questo termine i casi di malattia di Alzheimer possibile con evidenza clinica e strumentale di cerebrovasculopatia.

È importante sottolineare che lo HIS può portare a sovrastimare la prevalenza della demenza vascolare, dal momento che i pazienti affetti da cerebrovasculopatia avranno comunque un punteggio elevato al test, indipendentemente dal fatto che esista o meno una relazione causale tra la cerebrovasculopatia e il deterioramento cognitivo stesso.^{160,247,248}

Sia i criteri diagnostici che lo *Hachinski Ischemic Score* (HIS) hanno un punto debole in comune: la mancanza di prove che mettano in relazione i dati clinici o anatomico-patologici con una sindrome demenziale del tutto aspecifica. Nel tentativo di superare questo limite alcuni criteri (NINDS-AIREN) hanno introdotto la necessità di una relazione temporale tra gli eventi ischemici e lo sviluppo del deterioramento cognitivo. Tuttavia, il diverso modo di definire di volta in volta la sindrome "demenza" e le sue cause vascolari ha portato ad una conseguenza molto importante: la scarsa intercambiabilità dei criteri. Diverse definizioni danno diverse stime della prevalenza ed identificano gruppi di pazienti differenti.^{160,249-252} Infatti, i criteri clinici per la diagnosi di demenza vascolare hanno mostrato un accordo eccellente per quanto riguarda la diagnosi, mentre sono state riscontrate differenze significative nella classificazione della causa. La frequenza della diagnosi di demenza vascolare è infatti più alta adoperando i criteri DSM-IV e HIS, e notevolmente più bassa adoperando i criteri NINDS-AIREN.²⁵²

Altri studi precedenti avevano messo in evidenza gli stessi dati: la frequenza di diagnosi di demenza vascolare decresce progressivamente qualora si adoperino per la diagnosi i criteri rispettivamente DSM-IV, ICD-10, ADDTC e NINDS-AIREN.²⁴⁹ I criteri DSM-IV sono dunque quelli meno restrittivi: la loro applicazione e quella dei NINDS-AIREN (più restrittivi) sullo stesso campione determina infatti una differenza nella stima dell'incidenza della demenza vascolare anche di 5 volte.²⁵¹

In uno studio anatomopatologico i criteri ADDTC ed i NINDS-AIREN si sono dimostrati più sensibili (63% e 58% rispettivamente) rispetto all'HIS (43%) nella diagnosi di demenza vascolare "possibile", ma i criteri ADDTC sembrano avere una specificità notevolmente inferiore (64% rispetto all'80% dei NINDS-AIREN ed all'88% dell'HIS). Tuttavia, la sensibilità dei criteri NINDS-AIREN e gli ADDTC deve essere comunque considerata bassa, in quanto essi non sono in grado di diagnosticare più di un terzo dei casi di demenza vascolare confermati dall'esame neuropatologico. Il maggior livello di sensibilità è stato raggiunto in tale studio adoperando in combinazione i criteri ADDTC e l'HIS, mentre la più elevata specificità si è ottenuta tramite l'associazione dei criteri NINDS-AIREN con l'HIS.²⁵³

Una valutazione comparativa dei diversi criteri mostra importanti differenze nei requisiti neuroradiologici (ICD-10 e DSM-IV: aspecifici; ADDTC: almeno un infarto ischemico; e NINDS-AIREN: più di un infarto o lacuna cortico-sottocorticale oppure lesioni della sostanza bianca periventricolare), nella modalità di progressione del deterioramento cognitivo che può essere "progressiva, stabile o remittente" (DSM IV), "brusca" o "a gradini" (ICD-10), varia ma senza alcuna modalità specifica di evoluzione (ADDTC) o con decorso variabile, con possibilità di miglioramento (NINDS-AIREN). Inoltre la presenza di segni e sintomi focali, ritenuta necessaria dalla maggior parte dei criteri vigenti, non costituisce un elemento indispensabile per la diagnosi di demenza vascolare.

In merito, poi, alla cosiddetta demenza "mista", che alcuni autori ritengono essere la forma più frequente di demenza,²⁵⁴ i criteri ICD-10 usano il termine di demenza mista per indicare pazienti che rispondono sia ai criteri per la demenza vascolare che a quelli per la malattia di Alzheimer. Al contrario, per i criteri ADDTC la diagnosi di demenza mista viene posta quando, oltre alla malattia vascolare, coesistono una o più patologie potenzialmente in grado di provocare demenza. In tal modo il termine risulta aspecifico, includendo, oltre alla malattia di Alzheimer, tutte le altre possibili cause di demenza. I criteri DSM-IV intendono per demenza mista tutti i casi che rispondono ai criteri per la demenza di malattia di Alzheimer con però un'evidenza clinica o neuroradiologica di cerebrovasculopatia, mentre secondo i criteri NINDS-AIREN il termine dovrebbe essere sostituito da quello di malattia di Alzheimer con cerebrovasculopatia, indicando i casi di malattia di Alzheimer possibile con evidenza clinica e strumentale di cerebrovasculopatia.

Notevoli differenze si rilevano, infine, nella definizione dei disturbi cognitivi necessari alla diagnosi. Uno dei principali problemi diagnostici è rappresentato, in generale, soprattutto dalla rilevanza attribuita al deficit mnesico; i criteri ICD-10 considerano la demenza vascolare come caratterizzata da un'ineguale ed aspecifica distribuzione dei deficit cognitivi, mentre il nume-

ro di domini cognitivi che devono essere interessati è diverso nei criteri del DSM-IV (≥ 1) rispetto a quelli del NINDS-AIREN (≥ 2).

16.2.5.5 // Vascular Cognitive Impairment

Dal punto di vista cognitivo, nella demenza vascolare le funzioni esecutive, sottocorticali e frontali, possono essere compromesse in maniera precoce rispetto alla memoria. Tuttavia le definizioni correnti di demenza richiedono una compromissione “evidente” delle funzioni cognitive ed in particolare della memoria. Tutto ciò comporta che il paziente venga identificato come demente solo dopo che si sia verificato un danno sostanziale. Con questo approccio si corre il rischio di non poter individuare i casi nella fase precoce, in quello che teoricamente rappresenta il momento “migliore” per un eventuale intervento terapeutico.

Per tale motivo Hachinski ha introdotto il termine di *Vascular Cognitive Impairment* (VCI),²⁵⁵ per identificare tutto il *continuum* di pazienti affetti da deterioramento cognitivo conseguente ad un ictus, a partire da quelli ad alto rischio, ma senza un franco declino cognitivo (lo stadio di “brain at risk”) fino ai quadri di demenza grave. Pur non esistendo criteri formali per la diagnosi di VCI (gli autori suggeriscono l'esclusione delle sindromi conseguenti ad infarti cerebrali maggiori ed alle emorragie cerebrali o subaracnoidee), tale concetto consentirebbe di identificare pazienti ad un livello di deterioramento molto precoce, e quindi potenzialmente trattare i pazienti prima che si sia verificato un danno sostanziale e probabilmente irreversibile.

In realtà tale concetto si applica più agevolmente ai quadri di alterazione cognitiva vascolare non demenza (*Vascular CIND*), anche se sotto la definizione di VCI sono stati anche inclusi tutti i soggetti con demenza vascolare e demenza mista.²⁵⁶ Recentemente Rockwood et al.²⁵⁷ hanno riportato come il VCI sia una condizione frequente (5% dei soggetti al di sopra dei 65 anni) e che tutti i “sottotipi” di VCI sono caratterizzati da un aumento del rischio di morte e di istituzionalizzazione. Nel *Canadian Study of Health and Aging*, dopo 5 anni dalla prima osservazione, dei 149 soggetti con VCI non-demenza (VCI-ND) 77 erano deceduti (52%), mentre 58 (46%) erano andati incontro a demenza; le donne risultavano a rischio maggiore di demenza rispetto agli uomini, mentre dei 32 soggetti vivi al *follow-up* ma non dementi, solo quattro presentavano un miglioramento della *performance* cognitiva. Questi dati dimostrano inequivocabilmente come la condizione chiamata come VCI possa rappresentare un potenziale obiettivo per le terapie di prevenzione possibili nei confronti della demenza.²⁵⁸

L'ampio concetto di VCI (che comprende VCI-ND, VaD e AD+CVD) è stato rivisitato di recente non solo dal gruppo del *Canadian Study of Health and Aging*,²⁵⁹ ma anche da Roman et al.¹³³ In pratica la definizione di VCI viene circoscritta alle sole forme senza demenza conclamata (di fatto VCI-ND) ma con esclusione anche di quei pazienti con compromissione isolata di funzioni cognitive espressione diretta di alterazioni focali come l'afasia, l'aprassia ecc. Roman et al., propone di definire la condizione più complessa dei disturbi cognitivi vascolari (che va dal VCI al VaD) come Disturbo Cognitivo Vascolare (“Vascular Cognitive Disorder”).

Un recente consensus del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* e del *Canadian Stroke Network* sul VCI, conclude che le linee guida proposte più che la fine rappresentano l'inizio di un percorso diagnostico, sottolineando tutte le difficoltà finora espresse.²⁶⁰

16.2.5.6 Percorso diagnostico e diagnosi differenziale

Il primo passo nella diagnosi di demenza consiste nella formulazione del sospetto e nell'individuazione delle probabili cause alla base del deficit cognitivo in questione.

Le condizioni internistiche del paziente vanno sempre valutate con attenzione per escludere che la demenza sia conseguenza di ipo/ipertiroidismo, insufficienza epatica, renale o respiratoria, deficit di vitamina B₁₂ e di acido folico. È inoltre necessario considerare come possibile causa di deterioramento l'abuso di alcolici o di sostanze stupefacenti e l'esposizione a tossici ambientali. Va valutata infine la presenza di disturbi psichiatrici, traumi cranici ed altre patologie neurologiche.

Particolarmente accurata deve essere l'anamnesi farmacologica, dal momento che numerosi farmaci sono in grado di indurre sindromi demenziali, soprattutto in soggetti anziani, che regrediscono in seguito alla sospensione dell'assunzione del farmaco in questione.

Sintesi 16-38

Il concetto di deterioramento cognitivo vascolare (VCI: *Vascular Cognitive Impairment*) è stato introdotto per definire i casi con deficit cognitivi che si ritengono espressione di danno vascolare pur non raggiungendo i criteri clinici necessari per la diagnosi di demenza vascolare.

Sintesi 16-39

I pazienti con VCI senza demenza, dopo 5 anni mostrano una evidente progressione verso il deterioramento cognitivo conclamato in oltre il 45% dei casi, a dimostrazione del fatto che la identificazione precoce della loro condizione potrebbe facilitare una terapia preventiva della demenza stessa.

L'esame obiettivo fornisce dati importanti relativi all'eziologia della demenza. Devono essere ricercati con attenzione i segni suggestivi di patologia focale del SNC, che indirizzano la diagnosi verso una forma vascolare o eventualmente verso la presenza di masse occupanti spazio (neoplasie o ascessi cerebrali). Molte altre malattie possono provocare demenza e vanno escluse accuratamente; tra queste le sindromi extrapiramidali; la degenerazione olivo-ponto-cerebellare (che si presenta con alterazione della coordinazione e della marcia); l'idrocefalo normoteso (che determina la comparsa di andatura atassica ed incontinenza urinaria). La concomitanza di un quadro extrapiramidale e di demenza costituisce un notevole problema diagnostico. Un declino cognitivo può conseguire, generalmente dopo alcuni anni dall'esordio dei sintomi motori, ad una malattia di Parkinson, oppure manifestarsi in stretta correlazione con la sintomatologia extrapiramidale. In questi casi se si associano anche psicosi ed alterate reazioni ai neurolettici, ci si orienterà verso una demenza a corpi di Lewy.²⁶¹

Nella malattia di Alzheimer l'esame neurologico può risultare negativo oppure rivelare la presenza di segni di liberazione, che tuttavia non sono patognomonicamente di demenza degenerativa, potendosi riscontrare in altre forme. La postura e la marcia sono generalmente normali nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer, ma nelle fasi più avanzate compaiono difetti dell'equilibrio ed andatura rallentata. Rispetto ai pazienti con malattia di Alzheimer i pazienti affetti da demenza vascolare presentano migliori prestazioni nelle prove che esplorano la memoria a lungo termine, mentre maggiori sono i deficit nelle prove esecutive frontali. I due gruppi di pazienti non sembrano differire nei test che valutano il linguaggio, le capacità costruttive, l'attenzione, e la capacità di astrazione.^{191,262}

La diagnosi differenziale tra demenza vascolare e malattia di Alzheimer è particolarmente impegnativa, per la frequente coesistenza della malattia degenerativa e di quella cerebrovascolare.²⁶³⁻²⁶⁵ Le evidenze raccolte negli ultimi anni suggeriscono che la demenza vascolare "pura" potrebbe essere in realtà una forma rara, e che le forme "miste" potrebbero essere molto più frequenti di quanto precedentemente riconosciuto.

16.2.5.6.1 Il delirium

Nella diagnosi differenziale deve essere preso anche in considerazione il *delirium*. Il delirium, o stato confusionale acuto, è un disturbo dello stato di coscienza al quale si accompagna una ridotta capacità di focalizzare, spostare o mantenere l'attenzione su una qualsiasi attività. Sono anche presenti alterazioni delle funzioni cognitive, quali deficit mnesici, disorientamento, principalmente temporo-spaziale, disturbi del linguaggio e disturbi della percezione, ad esempio allucinazioni o false interpretazioni di stimoli sensoriali reali. Gli aspetti clinici essenziali del delirium sono: l'esordio relativamente acuto con decorso fluttuante, il pensiero disorganizzato, l'alterazione del livello di coscienza e il deficit di attenzione. Altri sintomi frequentemente associati sono un comportamento inappropriato, disorientamento e psicosi.^{266,267}

La comparsa di uno stato confusionale acuto è una complicanza frequente nei pazienti con ictus in fase acuta. Esso può essere causato:

1. dall'ictus stesso in relazione alla sede di lesione;
2. da un complicanza medica intercorrente;
3. da farmaci.

La percentuale di pazienti con ictus acuto che manifestano un episodio di delirium va dal 13% nello studio di Caerio et al.²⁶⁸ al 24%-25% in quello di Hénon et al.²⁶⁹ e Sheng et al.,²⁷⁰ al 48% in quelli di Gustafson et al.^{271,272}

Particolare interesse riveste il rapporto tra delirium e declino cognitivo. Nello studio di Rockwood et al.²⁷³ l'incidenza di demenza era del 5,6% nei pazienti senza episodi di delirium, mentre era del 18,1% in quelli con episodi confusionali. Parimenti, un deterioramento cognitivo preesistente costituisce un importante fattore di rischio per l'insorgenza di un episodio confusionale acuto. Ad esempio, nello studio di Hénon et al.²⁶⁹ ben il 30% dei pazienti con un punteggio allo *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) >78, ossia con "cognitive impairment", avevano presentato un episodio di delirium durante la degenza.

16.3 VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI COGNITIVE NEL POST-ICTUS

Gli scopi della valutazione neuropsicologica nei pazienti con ictus sono:

1. *quantificazione dei deficit cognitivi (fase acuta)*

In questa fase le caratteristiche dei test somministrati dovrebbero essere:

- rapida e agevole somministrazione (al letto del malato);
- adeguata specificità (per lato emisferico e sede lesionale);
- possibilmente tarati o controllati.

2. *monitoraggio e follow-up*

La tempistica relativa può essere riassunta come segue:

T₀ valutazione in fase acuta, in base al grado di collaborazione del paziente (durante la prima settimana dall'insorgenza) con particolare attenzione al sintomo dell'anosognosia (negazione del deficit neurologico, motorio e/o sensitivo) che può significativamente condizionare il recupero delle funzionalità elementari;

T₁ valutazione in fase post-acuta (tra 7 e 15 giorni dall'insorgenza), con lo scopo di monitorare il recupero spontaneo della funzionalità cognitiva;

T₂ valutazione in fase di stabilizzazione (entro i 6 mesi dall'insorgenza) allo scopo di:

- a. effettuare un bilancio tra deficit acquisiti e abilità residue. In caso di accertati deficit di una o più funzioni cognitive, la valutazione così condotta consente di impostare un adeguato programma di riabilitazione neuropsicologica;
- b. nel caso in cui la valutazione neuropsicologica, supportata dai criteri clinici e strumentali soddisfi i criteri diagnostici di demenza vascolare (DSM IV-TR), è necessario prevedere un follow-up a intervalli regolari anche come indicatore di eventuali interventi farmacologici e comportamentali specifici;

3. *qualora sia in corso la riabilitazione neuropsicologica è necessario monitorarne l'andamento e l'efficacia al fine di:*

- a. adeguare il trattamento in base alla modificazione degli obiettivi;
- b. impostare, a trattamento terminato, un adeguato inserimento sociale e/o lavorativo.

16.3.1 Fase acuta

La compromissione delle funzioni cognitive rappresenta una frequente complicanza dell'ictus in fase acuta e talora ne costituisce il sintomo clinico più grave e rilevante.²⁷⁴ I disturbi neuropsicologici più frequenti si verificano a carico delle seguenti funzioni: verbali, attentive, visuo-percettive, gnosiche, di pianificazione-rappresentazione motoria, memoria.²⁷⁵ Numerosi studi, a carattere sia prospettico sia retrospettivo, su coorti sufficientemente estese di pazienti con ictus, hanno evidenziato l'importanza di effettuare la valutazione neuropsicologica in fase precoce con un adeguato *follow-up* anche nella fase di stabilizzazione dei sintomi, in quanto è stata dimostrata la significativa interazione tra incidenza di differenti deficit cognitivi con il livello di recupero funzionale.²⁷⁶⁻²⁸⁵

16.3.2 Test neuropsicologici

Al di là dell'inquadramento clinico, la valutazione neuropsicologica deve essere supportata da test specifici in tutte le fasi successive all'ictus al fine di indagare le seguenti funzioni:

- orientamento temporo-spaziale;
- livello di consapevolezza di malattia;
- linguaggio;
- memoria;
- percezione visiva;
- abilità visuo-costruttive;
- attenzione;
- integrazione e coordinazione visuo-motoria;
- ragionamento astratto;
- prassie;
- autonomia funzionale;
- aspetti emotivo-comportamentali.

16.3.2.1 Protocollo di valutazione in fase acuta

La valutazione neuropsicologica della fase acuta deve essere eseguita con test diversificati in rapporto al lato emisferico e alla sede lesionale, considerando l'alta frequenza di disturbi lin-

Raccomandazione 16.14

Grado D

In presenza di ictus cerebrovascolare è indicata l'esecuzione degli esami di *screening* neuropsicologico standard.

Raccomandazione 16.15***GPP**

È indicato che l'inquadramento neuropsicologico in fase acuta sia eseguito con test di rapida e agevole somministrazione (possibile anche al letto del malato). Caratteristiche delle prove cognitive devono essere la taratura o controllo e la specificità.

Raccomandazione 16.16***GPP**

La somministrazione almeno del *Mini Mental State Examination* (MMSE) è indicata perché fornisce un indice di funzionamento cognitivo globale.

Raccomandazione 16.17***GPP**

La valutazione neuropsicologica più approfondita è comunque indicata se l'osservazione clinica suggerisce la coesistenza di più deficit cognitivi. Tuttavia la possibilità di effettuare l'approfondimento dipende dal grado di collaborazione del paziente.

guistici in seguito a lesione emisferica sinistra e di neglect in caso di lesione emisferica destra. Va tuttavia enfatizzato che in tale fase il grado di collaborazione del paziente è molto ridotto e variabile anche nell'arco di breve tempo, pertanto può rivelarsi più utile il semplice monitoraggio clinico eseguito comunque dal neuropsicologo.

In Tabella 16:X sono indicati i principali test neuropsicologici.

Per quantificare l'indice di funzionamento cognitivo globale i test più comunemente utilizzati sono il *Mini Mental State Examination* (MMSE) e le Matrici di Raven. Entrambi i test tuttavia hanno dei limiti.

Il MMSE²⁸⁶ è costituito da 11 prove (30 *item*), sia verbali sia non verbali. i subtest fanno riferimento a 7 aree cognitive: orientamento nel tempo e nello spazio, riconoscimento di parole, attenzione-calcolo, rievocazione di parole, ripetizione e comprensione di materiale verbale e prassia costruttiva. Il punteggio del test varia da 0 a 30; la soglia di deterioramento cognitivo è di 24. Sono disponibili tarature con correzioni per scolarità, sesso ed età. Il MMSE, per le sue caratteristiche tecniche, non è completamente adeguato nella valutazione per lo meno di alcuni pazienti con ictus (p.e. soggetti con afasia o con neglect).

Il *test delle matrici colore* di Raven, PM 47,²⁸² misura essenzialmente le abilità di ragionamento astratto. È una versione semplificata delle matrici in bianco e nero, creata appositamente per i bambini e per i soggetti anziani o con deficit intellettivi. Il test è costituito da 36 stimoli di complessità crescente suddivisi in 3 serie da 12 voci ciascuna. Il compito del soggetto è di individuare, scegliendo tra 6 possibili alternative, lo stimolo che completa logicamente la figura presentata. Il soggetto può correggersi mentre esegue il compito, non tornando però sulle

Tabella 16:X – Test neuropsicologici di valutazione delle principali funzioni cognitive

funzioni cognitive esplorate	test cognitivi
Indice cognitivo generale	MMSE
Linguaggio:	
comprensione	Test dei gettoni
produzione	Denominazione di figure Fluenza verbale fonemica Fluenza verbale semantica
valutazione completa	AAT (<i>Aachner Aphasia Test</i>)
Memoria	
verbale a breve termine	Span di cifre
verbale a lungo termine	Memoria di prosa
spaziale a breve termine	Corsi span
spaziale a lungo termine	Rievocazione della figura di Rey Corsi sovrastan
memoria di lavoro	Span inverso
Percezione visiva	<i>Street's completion test</i>
Abilità visuo-costruttive	Copia figura di Rey Copia di disegni
Attenzione	
selettiva/sostenuta	Matrici attenzionali
integrazione visuo-motoria	<i>Trail Making A, B</i>
Ragionamento astratto	Matrici di Raven PM 47
Funzioni esecutive frontali (astrazione, flessibilità mentale, programmazione, sensibilità all'interferenza, controllo dell'inibizione, autonomia dall'ambiente)	<i>Frontal Assessment Battery</i> (FAB) <i>Weigl sorting test</i> torre di Londra
Autonomia funzionale	Scale: IADL, ADL
Aspetti emotivo-comportamentali	Colloquio e osservazione clinica Intervista libera ai familiari <i>NeuroPsychiatric Inventory</i> Scala della depressione di Hamilton (HRSD) <i>Cornell Scale for Depression in Dementia</i>

matrici precedenti. Il tempo massimo della prova è di 30 minuti. È necessario che le abilità visuo-percettive del paziente siano almeno parzialmente preservate per lo svolgimento della prova. Il test di Raven, pur presentando il vantaggio di non essere condizionato dal basso livello di scolarità, per le sue prerogative nettamente visuo-percettive non è adeguato per pazienti p.e. con neglect.

È opportuno integrare la valutazione neuropsicologica con i dati ricavati dagli esami strumentali e clinici disponibili (Esame Obiettivo Neurologico, TC, RM).

Scelta dei test

La selezione dei test deve essere condotta dalla sede cerebrale lesionale.

In presenza di lesione emisferica sinistra è opportuno dedicare particolare attenzione all'esame delle funzioni linguistiche.

In caso di lesioni emisferiche destre è necessario utilizzare prove che esplorino le funzioni visuo-spaziali. È inoltre fondamentale porre attenzione alla eventuale presenza di deficit selettivi della elaborazione spaziale come il neglect, condizione neuropsicologica che va necessariamente distinta dall'emianopsia e che richiede test specifici di esplorazione dei diversi settori dello spazio.

Domini cognitivi

Linguaggio

È necessario esplorare con la stessa attenzione le funzioni di comprensione e di produzione linguistica in modo tale da potersi munire già in fase precoce di indicatori per un'eventuale riabilitazione neuropsicologica.

Test per la comprensione linguistica:

- *test dei gettoni.*²⁸⁴

Misura la comprensione orale di ordini verbali. È costituito da 20 gettoni che hanno dimensioni e colori diversi. Gli stimoli sono 36 ordini, suddivisi in 6 sezioni. Si procede da ordini semplici ("tocchi il gettone verde") a ordini complessi ("prenda il gettone rosso anzi quello nero"). Il tempo richiesto per la somministrazione della prova è di circa venti minuti. Il punteggio è dato dalla somma delle risposte corrette. Si assegna 1 per una risposta corretta alla prima presentazione; 0,5 per una risposta corretta alla seconda presentazione e 0 nel caso in cui alla seconda presentazione non venga eseguito l'ordine. È disponibile una taratura con correzione per età, sesso e scolarità.

Test per la produzione linguistica:

- *test di fluenza semantica (categoriale).*²⁸⁷

Indaga l'integrità di accesso al lessico semantico. L'esaminatore chiede al paziente di elencare il maggior numero possibile di parole appartenenti a una determinata categoria (p.e. marche d'auto, animali, frutti) nell'arco di un minuto. Il punteggio è calcolato come numero totale di parole diviso per il numero di categorie.²⁸⁴ È disponibile una taratura con correzione per età, sesso e scolarità.

- *test di fluenza fonemica.*

Indaga l'integrità di accesso al lessico fonologico. L'esaminatore chiede al paziente di elencare il maggior numero possibile di parole che cominciano con una specifica lettera (p.e. F, P, L) nell'arco di un minuto. Non sono ammessi nomi propri o parole derivate ("casa-casetta"). Il punteggio è calcolato come numero totale di parole diviso il numero di categorie.²⁸⁴ È disponibile una taratura con correzione per età, sesso e scolarità.

- *Boston Naming Test.*²⁸⁸

Indaga la produzione lessicale. Consiste di 60 disegni, che rappresentano oggetti caratterizzati da una frequenza di denominazione decrescente, e quindi a difficoltà crescente. L'esaminatore chiede al soggetto di denominare la figura riportata nel disegno. La soglia discriminante del punteggio è stata calcolata su una popolazione normale di controllo di età tra i 25 e gli 85 anni. Esistono versioni abbreviate del test.

- *prova di denominazione.*²⁸⁹

Questa prova consiste di 24 stimoli selezionati dalle figure di Snodgrass e Vanderwart. Le figure di Snodgrass sono immagini di oggetti comuni, ad alta frequenza (p.e. palla, arancia).

Il punteggio è determinato dal numero di stimoli correttamente denominati. I soggetti di controllo non commettono alcun errore nell'esecuzione della prova.

Batteria completa per il linguaggio

La AAT (*Aachner Aphasia Test*)²⁹⁰ costituisce una batteria di esami che valuta il linguaggio spontaneo, il linguaggio orale e il linguaggio scritto. Sono considerati sia gli aspetti di comprensione che di produzione. Il linguaggio spontaneo viene valutato secondo 6 livelli di osservazione (comportamento comunicativo, articolazione e prosodia, linguaggio automatico, struttura semantica, fonologia e sintattica). Vi sono poi 4 prove per la valutazione dei deficit di ripetizione (5 sottoprove), del linguaggio scritto (3 sottoprove), della denominazione (4 sottoprove) e della comprensione (2 sottoprove per la comprensione orale e 2 per la comprensione scritta); una versione a 10 voci, infine, del test dei gettoni per valutare la comprensione. L'ordine di somministrazione delle prove è standard, dalle più facili alle più difficili. La somministrazione dell'AAT permette di porre una diagnosi differenziale di afasia, secondo la classificazione che prevede 4 sindromi afasiche standard (afasia di Broca, di Wernicke, globale e amnesica). Il tempo di somministrazione è di circa 90 minuti.

Memoria verbale

- *test di memoria di prosa*.²⁸⁴

Questo test valuta la memoria verbale a lungo termine, ovvero quella componente della memoria che permette il ricordo di numerose informazioni per intervalli di tempo lunghi. L'esaminatore legge un brano di 28 elementi e chiede al soggetto di ripeterlo. Esistono differenti versioni tarate del test di memoria, di differente difficoltà e per poter ripetere il test a distanza di tempo evitando effetti apprendimento. Il brano viene riletto e una seconda rievocazione ha luogo dopo 10 minuti. Nel frattempo il soggetto viene impegnato in attività distraenti di carattere non mnesico. Il punteggio è dato dal numero di elementi correttamente rievocati. È disponibile una taratura per età, sesso e scolarità.

- *prova di span di cifre*.²⁹¹

Questa prova misura la memoria verbale a breve termine. L'esaminatore legge sequenze di cifre di lunghezza crescente (da 3 a 9). Il soggetto è invitato a ripetere la sequenza immediatamente dopo la presentazione. Per ogni lunghezza sono previste due sequenze. Si interrompe la prova quando il soggetto fallisce entrambe le sequenze. Il punteggio finale, ovvero lo "span" del soggetto, è dato dal numero di elementi che costituiscono l'ultima sequenza correttamente rievocata.

Memoria di lavoro

- *span di cifre inverso*.²⁹²

Questa prova misura l'integrità della memoria di lavoro. L'esaminatore legge sequenze di cifre di lunghezza crescente (da 3 a 9). Il soggetto è invitato a ripetere la sequenza immediatamente dopo la presentazione, ma partendo dall'ultima cifra. Per ogni lunghezza sono previste due sequenze. Si interrompe la prova quando il soggetto fallisce entrambe le sequenze. Il punteggio finale, ovvero lo "span" del soggetto, è dato dal numero di elementi che costituiscono l'ultima sequenza correttamente rievocata.

Memoria visuospatiale

- *test di Corsi*.²⁸⁴

Questo test permette di valutare la memoria spaziale a breve termine. L'esaminatore tocca una sequenza di cubetti (da 2 a 9) e chiede al soggetto di toccare gli stessi cubetti nel medesimo ordine. Sono previste al massimo cinque sequenze per ogni lunghezza. Si interrompe la prova quando il soggetto fallisce almeno tre sequenze. Il punteggio finale, ovvero lo "span" del soggetto, è dato dal numero di elementi che costituiscono l'ultima sequenza correttamente rievocata.

- *test rievocazione della figura di Rey*.²⁸³

Questo test misura la memoria visuo-spaziale a lungo termine. Al soggetto si richiede di copiare una figura geometrica complessa priva di significato e dopo una pausa di 5 minuti di riprodurla a memoria. La prova di copia permette di evidenziare eventuali deficit costruttivi.

- *Corsi sovranspan*.²⁸⁴

Permette di valutare la capacità di apprendimento visuospatiale del soggetto. Non può essere proposta se il soggetto ha ottenuto un punteggio al test di Corsi uguale o superiore ad 8. Consiste in una serie prefissata di 8 cubetti, presentati al ritmo di un cubetto ogni 2

secondi. La sequenza viene ripresentata fino al raggiungimento del criterio di apprendimento (tre ripetizioni consecutive esatte) o fino ad un massimo di 18 prove. Cinque minuti dopo la fine dell'ultima prova viene richiesta la riproduzione della sequenza di cubetti, senza previa dimostrazione della stessa. L'intervallo è occupato da attività interferente.

Funzioni visuospaziali e percettive

- *test di Albert*²⁹³ e *Diller*.²⁹⁴

Sono prove di cancellazione in cui il paziente deve barrare tutti gli stimoli che vede (rispettivamente linee e lettera H) presenti su un foglio A4. L'esaminatore dispone il foglio in modo tale che il punto centrale coincida con l'asse corporeo mediale di simmetria del paziente. Non sono previsti limiti di tempo. Il punteggio consiste del numero di stimoli omessi.

- *prove di disegno a memoria spontaneo* (orologio)²⁹⁵ e *di copia di figure geometriche*²⁹⁶

Forniscono utili indicazioni qualitative sul tipo di omissioni commesse dal paziente nell'emicampo spaziale sinistro.

- *Street's completion test*.²⁸⁴

Questo test indaga le capacità gnosico-appercettive. Si compone di 14 voci, figure frammentate ma riconoscibili. Il tempo massimo di riconoscimento per ogni stimolo è di 30 secondi. Sono accettate circonlocuzioni che dimostrino l'avvenuto riconoscimento e riconoscimenti parziali. Si assegna 1 punto per le risposte corrette, con un punteggio massimo di 14. È disponibile una taratura con correzioni per sesso, età e scolarità.

- *figura di Rey*.²⁸³

Indaga l'organizzazione percettiva e la memoria visuospaziale a lungo termine del soggetto. Si tratta di una figura complessa, composta da elementi geometrici che nel complesso non hanno un evidente significato e che non ricorda nessun oggetto reale. La figura può essere copiata, anche utilizzando colori diversi (ricostruzione del percorso di pianificazione del paziente in base ai colori); la figura può anche essere fatta riprodurre a memoria (rievocazione dopo una pausa di 5 minuti). La correzione considera sia il numero di elementi copiati/rievocati, sia la loro forma sia la posizione spaziale in cui sono collocati. Gli elementi da rievocare sono 18. Il punteggio per ogni elemento corretto è 2, con punteggi intermedi a seconda del tipo di errore rilevato, fino a punteggio 0 se l'elemento è assente. È disponibile una taratura con correzioni per sesso, età e scolarità.

Attenzione

- *test delle matrici attenzionali*.²⁸⁴

Il test valuta l'attenzione selettiva. L'esaminatore mostra al soggetto una matrice di numeri disposti in maniera casuale (13 numeri da 0 a 9) e chiede al soggetto di barrare tutti i numeri corrispondenti a quello/i indicati in testa alla matrice. La prova prevede la presentazione di tre matrici, e un tempo limite di 45 secondi per ogni matrice. Si permette comunque al soggetto di completare la matrice. La prima matrice richiede la ricerca di un solo numero (5); la successiva di due (2, 6); la terza di tre numeri (1, 4, 9). Il punteggio è dato dalla somma degli elementi correttamente identificati.

- *Trail Making* (A e B).²⁹⁷

La prova misura la capacità di programmazione visuo-motoria, l'attenzione divisa e l'abilità di attenzione alternata. Nella forma A l'esaminatore chiede al soggetto di unire con una linea continua i numeri in ordine crescente quanto più velocemente possibile. Nella forma B il compito consiste nell'unire con una linea continua alternativamente i numeri e le lettere in ordine crescente (p.e. 1A, 2B, 3C etc.). È prevista una prova di esempio per entrambe le versioni. Solo se il soggetto è in grado di eseguire la prova si somministra il test. Il punteggio è dato dal tempo impiegato per completare ciascuna prova. Si può inoltre ricavare un ulteriore indice di attenzione alternata e di integrità cognitiva sottraendo al tempo B il tempo A (TMT B-A).

Funzioni frontali

- *Frontal Assessment Battery* (FAB).²⁸⁵

È un breve *screening* pensato per soggetti confinati a letto, volto a valutare le funzioni esecutive. Si compone di 6 subtest che indagano: concettualizzazione (test sulle somiglianze), flessibilità mentale (test di fluenza fonologica), programmazione motoria (test di Luria), sensibilità all'interferenza (compito delle istruzioni conflittuali), controllo dell'inibizione (compito *go-no-go*), autonomia ambientale (valutazione del comportamento di prensione).

Si ottiene un punteggio indice dell'integrità delle funzioni frontali, confrontabile con un'apposita taratura.

- *Weigl sorting test*.²⁹⁸

Il test misura la capacità di pensiero categoriale. Si compone di 12 stimoli, forme colorate di legno, che sono classificabili per colore, forma, seme, spessore, dimensione. Il test si può svolgere in modalità attiva, richiedendo al soggetto di creare le categorie di raggruppamento, oppure in modalità passiva, se quella attiva non viene eseguita, ovvero mostrando al soggetto dei raggruppamenti e invitandolo a definire quale criterio è stato adottato. Il tempo massimo per ogni raggruppamento in modalità attiva è di 3 minuti, in modalità passiva di 1 minuto. Si assegna un punteggio di 3 per una corretta classificazione attiva, un punteggio di 1 per un corretto riconoscimento del criterio in modalità passiva. Il punteggio massimo è 15.

- *torre di Londra*.²⁹⁹

Il test valuta le capacità di pianificazione. Si compone di tre pioli di diversa lunghezza fissati su una base, e di alcune palline, in essi infilate, di diverse dimensioni e colori. Il compito del soggetto è di effettuare degli spostamenti, secondo dei precisi ordini e con dei vincoli (p.e. "sul piolo più piccolo potrà inserire solo una pallina, sul medio due e sull'ultimo tre"). Il punteggio è dato dal tempo di esecuzione della configurazione. Il tempo massimo per ogni configurazione è di 60 secondi. Se il soggetto si accorge di sbagliare si blocca il tempo, si riposiziona la configurazione iniziale e si riparte dall'inizio.

Autonomia funzionale

- *scala ADL (Activities of Daily Living)*.³⁰⁰

La scala indaga le capacità nelle attività di vita quotidiana. Considera 6 funzioni: fare il bagno, vestirsi, uso dei servizi igienici, spostamenti, controllo sfinterico, alimentazione. Il punteggio per ogni funzione classifica il soggetto su tre livelli: completa autonomia, parziale autonomia, assenza di autonomia. È disponibile una griglia di correzione del punteggio, che varia da "A" (completa indipendenza nelle 6 funzioni) a "G" (completa dipendenza). La scala ha un alto valore predittivo nel caso di popolazione con ictus.

- *scala IADL (Instrumental Activities of Daily Living)*.³⁰¹

La scala si compone di un elenco di 8 attività funzionali complesse, a cui si attribuisce un livello di competenza. Le attività considerate sono: usare il telefono, fare la spesa, cucinare, fare le pulizie, lavare la biancheria, autonomia di trasporto, gestione indipendente della terapia farmacologica e autonomia nella gestione delle questioni economiche. Si può attribuire un punteggio globale o attraverso un sistema di pesi che considera quali sono le attività più difficili.

Aspetti emotivo-comportamentali

- *Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)*.³⁵

La HRSD è uno strumento atto a indagare la presenza di depressione. Si compone di 21 voci, ognuna per una diversa area (umore depresso, senso di colpa, idee di suicidio, insonnia iniziale, insonnia intermedia, insonnia prolungata, lavoro e interessi, rallentamento di pensiero e parole, agitazione, ansia di origine psichica, ansia di origine somatica, sintomi somatici gastrointestinali, sintomi somatici generali, sintomi genitali, ipocondria, introspezione, perdita di peso, variazione diurna della sintomatologia, depersonalizzazione, sintomatologia paranoide, sintomatologia ossessiva). È eterosomministrata; il punteggio va da "0", sintomo assente, a "4", sintomo presente e molto grave. Il punteggio totale è calcolato sommando i punti di ciascuna delle 21 voci. Si considera depressione possibile se il punteggio è compreso tra 10 e 15 punti, depressione lieve se è compreso tra 16 e 25 punti, depressione moderata se è compreso tra 26 e 28 punti, e depressione grave se è maggiore di 28 punti.

- *Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)*.³⁰²

La CSDD è una scala eterosomministrata per la rilevazione della depressione. Si compone di 19 voci suddivise in 5 aree (alterazioni del tono dell'umore, disturbi comportamentali, segni fisici, funzioni cicliche, disturbi ideativi). In base a frequenza e gravità si assegna un punteggio a 3 livelli: sintomo assente (0), sintomo lieve (1), sintomo grave (2). Un punteggio uguale o superiore a 8 è indice di significativi sintomi depressivi, un punteggio da 5 a 7 di depressione lieve, un punteggio inferiore a 5 indica assenza di depressione. La somministrazione avviene in due fasi: una prima intervista è sottoposta al caregiver, una seconda al paziente stesso. Il tempo di somministrazione è di circa 30 minuti.

- *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI).³⁰³

È una scala strutturata in cui si valuta, attraverso un'intervista al *caregiver*, la presenza nel soggetto di deliri, allucinazioni, aggressività, ansia, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità, attività motoria aberrante, disturbi del sonno, disturbi dell'alimentazione, rilevando sia la gravità dei sintomi (punteggio da 0 a 3) che la loro frequenza (punteggio da 0 a 4). Inoltre si registra con un punteggio da 0 a 5 l'entità dello stress che tali sintomi causano al *caregiver*. Ogni disturbo riceve un punteggio finale ottenuto moltiplicando il punteggio relativo alla gravità per quello relativo alla frequenza. Un punteggio da 9 a 12 indica che il disturbo è grave, da 5 a 8 che è moderato, da 1 a 4 che è lieve. Il tempo di somministrazione è piuttosto lungo a causa della elevata numerosità di voci (in media 20 per ogni sezione di sintomi).

16.3.2.2 Protocollo di valutazione in fase post-acuta

Nella fase post-acuta si può procedere a un approfondimento neuropsicologico che dia indicazioni sull'evoluzione dei sintomi cognitivi. Ogni valutazione cognitiva deve essere preceduta da un'intervista semistrutturata ai parenti e al paziente. Il colloquio si pone come obiettivo principale la raccolta dei dati anamnestici clinico-neuropsicologici più rilevanti e la verifica del livello di consapevolezza dello stato di malattia.

L'inquadramento neuropsicologico ha un triplice scopo:

- a. a fronte di una stabilizzazione della sintomatologia e del quadro neurologico effettuare una valutazione neuropsicologica più articolata rispetto alla fase acuta per ottenere un adeguato inquadramento delle funzioni cognitive così da identificare la presenza di sindromi o deficit focali (sindrome frontale, afasia, neglect, disturbi di memoria, disturbi di attenzione, etc);
- b. individuare fattori determinanti un rischio di evoluzione verso un deterioramento cognitivo su base vascolare;
- c. impostare, se necessario, specifici programmi di riabilitazione neuropsicologica e di supporto psicologico.

Le funzioni cognitivo-comportamentali da indagare sono identiche a quelle descritte per la fase acuta.

Se il paziente ha effettuato nella fase acuta una valutazione neuropsicologica completa è necessario utilizzare per le valutazioni successive forme parallele dei test, ovvero strumenti diagnostici che indaghino le medesime funzioni ma caratterizzati da elementi diversi.

16.4 INDAGINI DIAGNOSTICHE FUNZIONALI

Gran parte della letteratura sulle indagini funzionali della demenza vascolare riguarda il gruppo di soggetti con lesioni sottocorticali, e si pone l'obiettivo di rilevare *marker* biologici che consentano una diagnosi differenziale tra vascolare riguarda e malattia di Alzheimer. Occorre comunque premettere che gli studi di sensibilità e specificità di tali tecniche diagnostiche sono per lo più validati utilizzando come *gold standard* la diagnosi clinico-neuroradiologica, mentre mancano studi con confronto anatomo-patologico.³⁰⁴ Un'altra importante limitazione degli studi clinici riportati è la scarsa numerosità del campione, dovuta alla più o meno complessa metodica diagnostica; inoltre vi è spesso un altro *bias* di selezione clinica dei soggetti da sottoporre all'indagine, che raramente rappresentano serie cliniche consecutive non selezionate. Con tali limitazioni si può valutare comunque la relativa importanza di differenti indagini funzionali nel fornire al clinico informazioni pratiche nella gestione del paziente.

16.4.1 Elettroencefalografia ed EEG quantificato

Nonostante siano riportate in letteratura alterazioni dell'EEG caratteristiche di demenza vascolare, con una prevalenza dal 70% all'80%,^{305,306} e nonostante le alterazioni EEG abbiano sensibilità e specificità >90%,³⁰⁷⁻³⁰⁹ non si ritiene tale esame di rilevanza diagnostica differenziale, ma importante solo nel sospetto di eventi episodici si sospetta natura comiziale.

16.4.2 Eco-Doppler dei vasi sopraaortici

L'esame non invasivo dei tronchi sopraaortici è un test di fondamentale importanza nel soggetto con malattia cerebrovascolare, allo scopo di definire il profilo dei fattori di rischio, e pianificare il trattamento adeguato. Non vi sono comunque sicure evidenze di efficacia dell'endarteriectomia in soggetti con demenza vascolare, nonostante alcuni autori abbiano riporta-

Raccomandazione 16.18 *GPP

L'eco-Doppler dei tronchi sopraaortici è indicato per studiare i fattori di rischio ed eziologici della demenza vascolare.

Raccomandazione 16.19***GPP**

Il Doppler transcranico è indicato solo come test diagnostico complementare.

to casi con miglioramento della *performance* psichica dopo trattamento di stenosi carotidee di grado elevato. Inoltre, recentemente la letteratura sperimentale valorizza sul piano fisiopatologico il concetto di ipossia/ischemia cronica nella genesi del deterioramento cognitivo di origine vascolare, che può essere sostenuta anche da stenosi carotidee di grado elevato.³¹⁰

16.4.3 Doppler transcranico

È stata descritta la presenza di elevati indici di pulsatilità delle arterie intracraniche in soggetti con demenza vascolare, significativamente correlati con il livello di deterioramento cognitivo e con il punteggio vascolare alla scala di Hachinski.³¹¹ In particolare, Kidwell et al hanno dimostrato che l'indice di pulsatilità è un predittore indipendente di malattia della sostanza bianca evidenziata all'esame RM, con valori di sensibilità e specificità rispettivamente dell'89% e 86% verso la presenza di iperintensità periventricolari e del 70% e 73% verso iperintensità profonde della sostanza bianca.³¹² L'uso di tecniche di attivazione con il Doppler transcranico ha permesso di rilevare una ridotta riserva vasomotoria dopo test con acetazolamide,³¹³ ed una minore reattività cerebrovascolare all'apnea.³¹⁴⁻³¹⁶ Inoltre, una ridotta reattività cerebrovascolare al Doppler transcranico attivato con CO₂ è stata descritta in soggetti affetti da CADASIL.³¹⁷ Occorre comunque precisare che, pur in presenza di concordanza dei dati tra i singoli studi effettuati (per lo più su piccoli gruppi di pazienti), la ridotta reattività cerebrovascolare non ha le caratteristiche di ripetibilità tali da rendere il test affidabile come indagine diagnostica predittiva. L'esame color-Doppler transcranico può essere inoltre utilizzato per la valutazione non invasiva del tempo di transito artero-venoso, che stato dimostrato essere significativamente aumentato nella demenza vascolare da malattia dei piccoli vasi,^{318,319} e nella CADASIL.³²⁰ Il Doppler transcranico può essere infine utilizzato per ricercare la presenza di *shunt* destro-sinistro. Vi è un solo studio che riporta la presenza di tale condizione, nell'80% dei membri di una famiglia italiana affetti da CADASIL;³²¹ recentemente è stata riportata una prevalenza di *shunt* destro-sinistro nel 29% e di microemboli spontanei (MES) nel 37% di soggetti con demenza vascolare, significativamente superiore a quella di controlli normali.³²² La presenza di MES è inoltre riportata quale fattore di rischio per lesioni sottocorticali ischemiche sub-cliniche e per deterioramento cognitivo vascolare in soggetti portatori di protesi cardiache valvolari meccaniche, nel corso di interventi con *by-pass* cardio-polmonare o nel corso di procedure interventistiche.³²³⁻³²⁵ Allo stato attuale delle evidenze si può concludere che il Doppler transcranico, pur essendo una tecnica di indagine promettente nel fornire informazioni fisiopatologiche, specie in soggetti con demenza vascolare da malattia dei piccoli vasi, non è ancora da considerarsi esame indicato per la diagnostica clinica di demenza vascolare.

16.4.4 SPECT e PET

L'utilizzo di tecniche di immagine del flusso ematico cerebrale offre molte potenzialità per la differenziazione della demenza vascolare da altre forme di demenza. In particolare, già il gruppo di Hachinski riportava la presenza di una relazione inversa tra grado di deterioramento cognitivo e flusso ematico cerebrale (CBF) valutato tramite iniezione di ¹³³Xenon intracarotideo.²⁴⁵ Alterazioni del CBF sono riportate sia nella demenza vascolare sia in altre forme di demenza, con frequenze che arrivano al 75% con l'uso di SPECT,³²⁶ ed al 90% con la PET,³²⁷ ma non vi sono dati certi che consentano di differenziare con tali metodiche la demenza vascolare da altre. Viene per lo più riportato alla PET un *pattern* di ipoperfusione fronto-parietale nella malattia di Alzheimer, ed un quadro di ipoperfusione a "chiazze" o prevalentemente frontale nella demenza vascolare.^{328,329} Inoltre, è stata riportata correlazione tra volume totale delle ipointensità sottocorticali alla RM e flusso frontale alla SPECT,³³⁰ ed una ridotta vasoreattività dopo acetazolamide alla PET nella demenza vascolare da lesioni sottocorticali e non da infarti corticali.³³¹ Infine, un recente studio del gruppo di De Reuck riporta l'uso della PET con ⁵⁵Cobalto per identificare la presenza di lesioni sottocorticali captanti "attive" in soggetti con demenza vascolare.³³²

In conclusione, le indagini che valutano le modificazioni di flusso ematico cerebrale sono promettenti nello studio di soggetti con demenza vascolare e lesioni sottocorticali, ma non sufficientemente validate per la diagnostica differenziale delle demenze.

Raccomandazione 16.20***GPP**

Non vi è indicazione a SPECT o PET, ad esami elettrofisiologici o all'esame del liquido cerebrospinale nella diagnosi di demenza vascolare, se non limitatamente a scopi scientifici o per la stratificazione dei soggetti nel contesto di studi clinici.

16.4.5 Esami sierici e liquorali

Recentemente, oltre ai fattori di rischio noti per malattia cerebrovascolare, valori elevati di omocisteina sierica sono stati riportati nella demenza vascolare, ma senza differenze significative con altre forme di demenza.³³³ Tra i marcatori biologici studiati a livello liquorale, sono stati riportati elevati valori di piruvato e lattato,³³⁴ di transglutaminasi,³³⁵ fosfo-TAU e beta-amiloide,³³⁶ proteine del citoscheletro,³³⁷ fattore di crescita endoteliale e fattore di crescita beta,³³⁸ TNF.³³⁹ Sono stati invece riportati bassi livelli di enolasi neurone-specifica liquorale, contrariamente a quanto osservato nella malattia di Alzheimer,³⁴⁰ Tali marcatori biologici hanno però scarso valore diagnostico e in particolare non vi sono studi che dimostrino un valore diagnostico differenziale nei confronti di altre forme di demenza. Allo stato attuale quindi non si ritiene che esami sierici o liquorali siano utili per una definizione diagnostica di demenza vascolare.

16.5 DIAGNOSI PER NEUROIMMAGINI

Le tecniche neuroradiologiche quali la TC e la RM possono oggi svolgere un ruolo fondamentale nella definizione della causa del decadimento cognitivo, mentre esse non devono avere nessun ruolo nel processo diagnostico del disturbo cognitivo. La diagnosi di demenza o di deterioramento cognitivo moderato è e rimane essenzialmente clinica in quanto nessuna alterazione neuroradiologica può essere considerata patognomica di decadimento cognitivo. È pertanto scorretto fare diagnosi cliniche sulla base dei soli aspetti neuroradiologici.

16.5.1 Immagini neuroradiologiche a supporto della diagnosi di demenza vascolare

Uno dei principali ruoli delle indagini neuroradiologiche nella diagnosi di demenza vascolare è quello di dimostrare la presenza di lesioni vascolari. Fra le lesioni individuabili dalle tecniche di neuroimmagine definibili come vascolari si possono elencare:

1. infarti maggiori, territoriali (cortico-sottocorticali) o di confine;
2. infarti lacunari situati nelle tipiche sedi (gangli della base, talamo, capsula interna, centro semiovale);
3. alterazioni estese della sostanza bianca.

Le lesioni di più sicura natura vascolare sono ovviamente quelle focali riconducibili ad infarti, siano essi di tipo territoriale, di confine o lacunare. Non esistono comunque ancora chiare indicazioni su quali siano le lesioni infartuali sicuramente associate al deterioramento cognitivo di origine vascolare. Anche il concetto della quantità di tessuto cerebrale interessato dalla lesione infartuale³⁴¹ appare ormai superato, almeno quale unico indicatore predittivo di demenza. La localizzazione delle lesioni³⁴² sembra essere un altro importante elemento da considerare in questa ottica, specialmente dopo l'aumento del numero dei casi descritti di demenza vascolare da cosiddetto infarto strategico in cui è riportato deterioramento cognitivo dopo l'occorrenza di una singola lesione ischemica cerebrale.³⁴³

Attualmente si ritiene improbabile una diagnosi di demenza vascolare in assenza di lesioni vascolari alle indagini neuroradiologiche, sebbene i criteri attualmente in uso a livello internazionale non siano di aiuto per una migliore definizione in tal senso. I criteri NINDS-AIREN sono parzialmente contraddittori al riguardo. Infatti essi richiedono per una definizione di demenza vascolare, oltre alla presenza di demenza clinicamente definita, anche quella di malattia cerebrovascolare dimostrabile dalla storia o dalle neuroimmagini (Tabella 16:XI).¹⁹⁰

Successivamente però gli stessi criteri sottolineano che non esistono immagini TC o RM patognomiche di demenza vascolare. Questi criteri recentemente sono stati rivisitati in un'ottica maggiormente operativa, con chiarificazione di alcuni aspetti che erano rimasti dubbi al momento della loro stesura.³⁴⁴

I criteri ICD-10 non forniscono invece nessuna indicazione in merito all'utilizzo delle neuroimmagini.²⁴⁴ Con particolare riferimento al sottotipo sottocorticale di demenza vascolare essi però considerano necessaria ai fini diagnostici la "dimostrazione mediante l'esame clinico ed esami speciali («special investigations») di malattia vascolare localizzata nella sostanza bianca profonda degli emisferi cerebrali con conservazione della corteccia cerebrale".

Raccomandazione 16.21 *GPP

Esami sierici sono indicati nella demenza vascolare al fine di precisare il profilo dei fattori di rischio vascolare.

Sintesi 16-40

Nella diagnosi di demenza vascolare le tecniche di neuroimmagine possono risultare di particolare aiuto in quanto consentono di:

1. escludere alterazioni che depongono per una eziologia del deterioramento cognitivo diversa da quella vascolare (presenza di neoplasie, atrofia corticale marcata, idrocefalo, ecc.);
2. documentare la presenza di lesioni di natura vascolare;
3. classificare le sottoforme di demenza vascolare in base al tipo di alterazione rilevata
4. fornire indicazioni per l'inclusione dei pazienti in studi clinici controllati.

Sintesi 16-41

Non esistono dati che possano, in presenza di lesioni come infarti territoriali corticali, sottocorticali o di confine, infarti lacunari strategici, alterazioni estese della sostanza bianca, fare sicuramente attribuire il processo dementigeno alla/e alterazione/i individuata/e dalle comuni tecniche neuroradiologiche di indagine. Fenomeni di tipo neurodegenerativo potrebbero essere concomitanti e non individuabili dalle tecniche di neuroimmagine.

Tabella 16:XI – Lesioni cerebrali neuro-radiologiche associate a demenza vascolare
(Criteri NINDS-AIREN, Román et al, *Neurology* 1993)¹⁹⁰

TOPOGRAFIA

Almeno una delle seguenti

infarti cerebrali da malattia dei grossi vasi nei seguenti territori:

arteria cerebrale anteriore, bilaterale

arteria cerebrale posteriore che includa infarti paramediani talamici, lesioni del lobo temporale infero-mediale

aree associative: parieto-temporale, temporo-occipitale (che includa giro angolare)

territori carotidei di confine: frontale superiore, regioni parietali

malattia dei piccoli vasi:

lacune dei gangli della base e della sostanza bianca frontale

lesioni estese della sostanza bianca periventricolare

lesioni talamiche bilaterali

GRAVITÀ

In aggiunta alle precedenti, lesioni radiologiche rilevanti associate con la demenza includono:

lesioni da malattia dei grossi vasi nell'emisfero dominante

infarti emisferici bilaterali da malattia dei grossi vasi

leucoencefalopatia che coinvolga almeno 1/4 della sostanza bianca totale

Raccomandazione 16.22

Grado A

Per la diagnosi di demenza vascolare è sempre **indicato** il ricorso ad una valutazione neuro-radiologica con risonanza magnetica (sequenze standard, T1, T2 FLAIR) o, qualora questa non sia effettuabile, almeno con TC encefalo. Di norma l'uso di mezzo di contrasto non appare necessario per nessuna delle due tecniche.

Raccomandazione 16.23

Grado C

L'assenza di lesioni cerebrovascolari alla TC o RM è evidenza significativa contro una possibile diagnosi di demenza vascolare.

I criteri del DSM-IV non menzionano espressamente l'utilizzo di tecniche di neuroimmagine se non nella richiesta di "evidenza di laboratorio indicativa di malattia cerebrovascolare che sia giudicata eziologicamente correlata al disturbo".²⁴²

I criteri ADDCT²⁴³ richiedono, per la diagnosi di demenza vascolare ischemica probabile, oltre alla presenza di demenza, l'evidenza di 2 o più ictus ischemici (concetto clinico) documentata dalla anamnesi, da segni neurologici e/o dallo studio neuroradiologico (TC, RM T1-pesata) e l'evidenza di almeno un infarto non interessante il cervelletto alla TC o alla RM T1-pesata. La diagnosi di probabilità è supportata, fra l'altro, dall'evidenza di infarti cerebrali multipli in regioni cerebrali note per dare disturbi cognitivi; inoltre, la presenza di alterazioni della sostanza bianca periventricolare e profonda dimostrate con RM T2-pesata che siano "in eccesso per l'età" è da considerarsi una caratteristica in attesa di ulteriori ricerche per quanto riguarda la sua associazione con la demenza vascolare ischemica.

È importante sottolineare che questi *set* di criteri sono stati tutti creati per consenso e che nessuno di essi deriva da studi osservazionali longitudinali. Inoltre, nessuno di questi criteri è definitivamente validato.

Nella *Consensus Conference* di Osaka del 1999^{342,345,346} interamente dedicata alla demenza vascolare vennero suggerite le seguenti indicazioni per quanto riguarda l'uso delle neuroimmagini in studi terapeutici:

1. il correlato neuroradiologico della sostanza bianca è costituito non da una singola alterazione ma da una varia combinazione di caratteristiche di lesioni infartuali, tipo ed estensione delle alterazioni della sostanza bianca, grado e sede di atrofia;
2. aspetti degli infarti che depongono per una diagnosi di demenza vascolare sono la bilateralità, la molteplicità, la localizzazione nell'emisfero dominante e la localizzazione nelle strutture fronto- e meso-limbiche;
3. aspetti delle alterazioni della sostanza bianca che depongono per la demenza vascolare sono l'estensione delle alterazioni periventricolari e la confluenza delle lesioni profonde;
4. è dubbio che una singola piccola lesione possa costituire evidenza neuroradiologica per la diagnosi di demenza vascolare;
5. l'assenza di lesioni cerebrovascolari alla TC o RM è evidenza forte contro una possibile diagnosi di demenza vascolare.

È soprattutto quest'ultima indicazione che appare di grande importanza perchè rende insostituibile il ruolo delle neuroimmagini nella diagnosi di demenza vascolare. Essa è attualmente seguita negli studi terapeutici multicentrici internazionali.

Per quanto riguarda il ruolo delle neuroimmagini nella definizione dei vari sottotipi di demenza vascolare, questo si è andato via via meglio delineando. Come già ricordato, i criteri recentemente proposti per la diagnosi di demenza vascolare di tipo sottocorticale prevedono come obbligatorio l'uso delle neuroimmagini in questo percorso diagnostico.¹⁹⁴ Più in particolare le lesioni che devono essere alternativamente o simultaneamente presenti perché questa diagnosi sia raggiunta sono:

1. lesioni lacunari multiple, e/o
2. lesioni della sostanza bianca con coinvolgimento di almeno 1/4 dell'intera sostanza bianca.¹⁹⁴

Il ruolo delle neuroimmagini (con il rilevamento di estese alterazioni della sostanza bianca e coinvolgimento da parte di queste dei poli anteriori dei lobi temporali) nella CADASIL è già stata citata nel paragrafo corrispondente (§ 16.2.5.3).

16.5.2 Alterazioni della sostanza bianca cerebrale (leucoaraiosi) e demenza vascolare

Quando riscontrate, le alterazioni della sostanza bianca (chiamate anche con il termine di leucoaraiosi)³⁴⁷ non possono essere immediatamente considerate come un correlato di demenza vascolare essendo descritte anche in altre patologie (p.e. nella malattia di Alzheimer) e in molti soggetti anziani, alcuni dei quali normali dal punto di vista cognitivo.^{345,348} Di tali alterazioni la natura vascolare è comunque considerata la più probabile,^{349,350} Gli studi più recenti sono comunque concordi nel trovare un'associazione fra le forme più gravi di leucoaraiosi e disturbi della sfera cognitiva, particolarmente quelli legati a disfunzioni del lobo frontale, quali le alterazioni della velocità psico-motoria, la pianificazione, l'attenzione, la capacità di passare da un compito cognitivo ad un altro.³⁴⁸ I dati a supporto sono talmente numerosi,^{351,352} che ultimamente le lesioni estese della sostanza bianca (cioè quelle che ne coinvolgono almeno 1/4) o che partendo dalla zona periventricolare arrivino ad interessare il centro semiovale e siano associate a lesioni lacunari, sono state considerate di supporto ad una diagnosi di demenza vascolare, particolarmente di una forma sottocorticale, anche in studi terapeutici.³⁵³

16.5.3 Confronto TC-RM

Per quanto riguarda l'uso della TC rispetto a quello della RM si ritiene che quest'ultima tecnica sia più sensibile ma anche meno specifica della TC nell'individuare lesioni di natura vascolare. Questo è particolarmente vero per quanto riguarda le alterazioni della sostanza bianca. Recenti studi su popolazioni con oltre 65 anni di età hanno dimostrato che lesioni minime della sostanza bianca emisferica evidenziate dalla RM sono presenti in oltre il 90% dei soggetti e quindi non possano considerarsi come sicuramente patologiche.^{354,355} Diversa è la prevalenza e il possibile correlato clinico delle lesioni più estese.¹⁷⁰ Rispetto alla RM, la TC cranio è meno sensibile e quindi evidenzia lesioni della sostanza bianca con frequenza minore rispetto alla RM. Ci sono però dati che indicano che tali lesioni abbiano una maggiore importanza come correlato di alterazioni cognitive.³⁵⁶ La TC risulta inoltre meno costosa e di più facile accesso in molti centri. Pertanto nel processo diagnostico della demenza vascolare si ritiene che, nella impossibilità di eseguire una RM (limitazione delle risorse o scarsa collaborazione del paziente), sia opportuno eseguire almeno una TC cranio diretta.

16.6 TERAPIA

16.6.1 Linee preventive e terapeutiche da seguire nel campo della demenza vascolare

Gli interventi con fini terapeutici possibili nel campo della demenza vascolare potrebbero essere distinti in:

1. interventi di prevenzione primaria su soggetti definiti a rischio senza alterazioni cognitive;
2. interventi di prevenzione secondaria su soggetti con alterazioni cognitive iniziali ma non ancora definibili come dementi (deterioramento cognitivo lieve);
3. interventi terapeutici e di prevenzione secondaria in soggetti già definibili come dementi;

Sintesi 16-42

Gli interventi terapeutici nel campo della demenza vascolare possono essere distinti in:

1. interventi di prevenzione primaria su soggetti definiti a rischio senza alterazioni cognitive;
2. interventi di prevenzione secondaria su soggetti con alterazioni cognitive ma non ancora definibili come dementi;
3. interventi terapeutici e di prevenzione secondaria su soggetti già definibili come dementi;
4. interventi di prevenzione terziaria delle complicazioni in soggetti con demenza di grado avanzato, inclusi quelli rivolti al controllo dei disturbi comportamentali associati.

**Raccomandazione 16.24
Grado C**

È indicato trattare l'ipertensione arteriosa in tutti i soggetti al fine di prevenire la comparsa di deterioramento cognitivo. Attualmente non vi sono dati comparativi che indichino che una classe farmacologica antipertensiva sia più attiva delle altre nel prevenire la demenza.

4. interventi di prevenzione terziaria delle complicazioni in soggetti con demenza di grado avanzato, inclusi interventi atti al controllo dei disturbi comportamentali associati.

Fra gli interventi di prevenzione primaria sembra poter avere un ruolo importante il controllo dei fattori di rischio. Sebbene questo approccio sembri logico, i dati a suo sostegno non sono molti anche perché il processo di individuazione di fattori di rischio per la demenza vascolare non può considerarsi completato; non è inoltre ipotizzabile il semplice trasferimento dei dati circa il controllo dei fattori di rischio per l'ictus alla demenza vascolare. Gli studi condotti nel corso degli anni e volti al controllo dei fattori di rischio vascolari hanno infatti assai raramente preso in considerazione una misura cognitiva di esito, concentrandosi sugli eventi vascolari maggiori e sulla mortalità.

Sono infatti solo sette gli studi che nel corso degli anni hanno valutato l'effetto di un trattamento con farmaci antipertensivi sulla *performance* cognitiva o sullo sviluppo di demenza.^{172,357-362} In tre di questi studi l'esito era rappresentato solo dalla *performance* registrata su alcuni test cognitivi.³⁵⁸⁻³⁶⁰ I restanti 4 studi hanno invece preso in considerazione l'*endpoint* demenza. Un'altra considerazione riguarda le classi farmacologiche usate in questi studi che sono molto diverse; inoltre in alcuni di questi studi alcune classi farmacologiche sono state usate in combinazione. Infine è da tenere presente che i primi di questi studi erano stati condotti alla fine degli anni '80 con finalità diversa da quella qui discussa,³⁵⁸⁻³⁶⁰ e cioè per dimostrare che il trattamento antiipertensivo non recasse un danno sul profilo cognitivo, in quanto questo era il timore all'epoca in cui gli studi erano condotti.

I dati quindi più forti derivano dagli studi Syst-Eur,¹⁷² PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*)³⁶¹ e SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*).³⁶²

Lo studio *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur),¹⁷² che ha dimostrato come il trattamento con farmaci antipertensivi (varia associazione del calcio-antagonista nitrendipina con l'ACE-inibitore enalapril e il diuretico idroclorotiazide) di soggetti di età superiore 60 anni e con ipertensione arteriosa sistolica isolata riduca l'incidenza di demenza. I dati dello studio indicherebbero una riduzione della frequenza di demenza del 50% (IC₉₅ 0%-76%) da 7,7 a 3,8 casi per 100 pazienti per anno (P=0,05). Nell'analisi secondo protocollo, il trattamento con farmaco attivo diminuiva la frequenza di demenza del 60% (IC₉₅ 2%-83%) da 6,6 a 2,7 casi per 100 pazienti per anno (P=0,03).

Possibili limitazioni metodologiche di questo studio sono la definizione di demenza (basata su uno *screening* con MMSE), la mancata considerazione di forme di deterioramento cognitivo di gravità inferiori alla demenza, la scarsa numerosità e la mancanza di una precisa definizione eziologica del tipo di demenza.

Lo studio PROGRESS ha valutato l'effetto della somministrazione a lungo termine dell'ACE-inibitore perindopril (4 mg/die) più o meno associato al diuretico indapamide (2,5 mg/die) sulla prevenzione secondaria dell'ictus in pazienti con un precedente ictus o TIA.³⁶¹ Solo due terzi dei pazienti avevano una storia di ipertensione al basale (sistolica >160, diastolica >95) quindi non si può considerare questo studio come uno condotto interamente su una popolazione di ipertesi. L'incidenza di demenza di nuova insorgenza secondo i criteri del DSM-IV era del 6,3% (193 pazienti) nel gruppo trattato con farmaci attivi e del 7,1% (217 pazienti) nel gruppo placebo, senza riduzione significativa del rischio relativo (12%; IC₉₅ -8% a 28%).³⁶³ Tuttavia risultava significativamente ridotto del 34% (IC₉₅ 3%-55%), il rischio relativo di demenza associata ad ictus, ed anche il rischio di declino cognitivo (definito come una diminuzione di almeno 3 punti al MMSE) era ridotto del 19% (IC₉₅ 4%-32%). La tendenza ad una riduzione del declino cognitivo era mantenuta sia nel sottogruppo trattato col solo ACE-inibitore, che, in misura maggiore, nel gruppo trattato col diuretico in associazione. Per quanto riguarda invece l'*endpoint* secondario demenza, il trattamento col solo ACE-inibitore non produceva effetti.

Nello studio SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), circa 5.000 pazienti di età compresa fra i 70 e gli 89 anni e con pressione arteriosa sistolica compresa fra 160 e 179 mm Hg e/o diastolica fra 90 e 99 mm Hg erano randomizzati a un trattamento con l'antagonista del recettore dell'angiotensina candesartan (fino ad un dosaggio massimo di 16 mg/die) o con placebo.³⁶² Tuttavia, per motivi etici, i pazienti randomizzati che non presentavano un buon controllo dei valori pressori potevano assumere altri farmaci, in primo luogo il diuretici-

co idroclorotiazide e secondariamente anche altri ad eccezione di ACE-inibitori o altri sartani. Questo portava alla fine dello studio ad avere l'84% dei pazienti randomizzati a placebo trattati in qualche modo per l'ipertensione, e circa la metà dei pazienti randomizzati a candesartan che assumevano anche altri farmaci. In conseguenza di questo approccio entrambi i gruppi mostravano una netta riduzione dei valori pressori durante lo studio, anche se i valori raggiunti erano lievemente inferiori nel gruppo candesartan. Anche su demenza e profilo cognitivo (MMSE), esiti secondari dello studio, non si registravano differenze significative.

Una recente metanalisi Cochrane ha analizzato i dati degli studi terapeutici che avevano valutato l'effetto di strategie antipertensive (non necessariamente farmacologiche) sul rischio di sviluppare deterioramento cognitivo prendendo però in considerazione solo i pazienti esenti da malattia cerebrovascolare al basale.³⁶⁴ I ricercatori Cochrane hanno infine selezionato solo 3 degli studi randomizzati citati sopra (SHEP, Syst-Eur, SCOPE) e concluso che non esiste evidenza convincente che la riduzione dei valori pressori prevenga l'insorgenza di deterioramento cognitivo o di demenza in pazienti senza evidente malattia cerebrovascolare al basale.

Dall'analisi dei pochi dati disponibili attualmente deriva quindi che non esiste sicura evidenza che una classe farmacologica di antipertensivi sia più efficace delle altre. Resta inoltre aperta la questione se vi siano valori sotto i quali non sia indicato ridurre la pressione arteriosa.^{173,365-367} Secondo alcuni dati, infatti, l'ipotensione faciliterebbe la comparsa del decadimento cognitivo.

È comunque possibile che, se tutti gli studi attualmente in corso sulla prevenzione primaria delle malattie cardio- e cerebro-vascolari prendessero in considerazione come esito una misura della funzione cognitiva, i risultati potrebbero raggiungere livelli di evidenza maggiori.

Gli interventi di prevenzione secondaria su soggetti con alterazioni cognitive iniziali ma non ancora definibili come dementi (deterioramento cognitivo vascolare lieve) dovrebbero essere rivolti a:

1. rallentamento della progressione delle lesioni vascolari presenti o all'arresto dell'insorgenza di nuove lesioni cerebrali;
2. miglioramento delle funzioni cognitive compromesse.

Per quanto riguarda il punto 1. le possibili strategie potrebbero essere divise in:

- a quelle rivolte al trattamento più adeguato degli ictus ricorrenti in fase acuta al fine di limitare il danno parenchimale residuo;
- b la prevenzione della ricorrenza di ictus;
- c intensificazione del controllo dei fattori di rischio.

Per quanto riguarda interventi atti al rallentamento della progressione delle lesioni vascolari già presenti da segnalare i dati di un sottostudio recente del PROGRESS nel quale sono stati valutati circa 200 pazienti con RM cerebrale misurando la progressione nel tempo delle alterazioni della sostanza bianca e trovando che il trattamento con perindopril ed indapamide era in grado di ridurre significativamente il volume di queste lesioni che si sviluppavano durante il periodo di osservazione (36 mesi in media).³⁶⁸ Lo studio non era tuttavia correlato a dati neuropsicologici.

Per quanto riguarda invece il miglioramento delle funzioni cognitive di soggetti non ancora dementi ma con iniziale deterioramento cognitivo di tipo vascolare non esistono dati al riguardo, di nessun livello di evidenza.

Gli interventi terapeutici e di prevenzione secondaria in soggetti già definibili come dementi, come quelli indicati sopra, dovrebbero essere rivolti a:

1. rallentamento della progressione delle lesioni vascolari presenti o all'arresto dell'insorgenza di nuove lesioni cerebrali;
2. miglioramento delle funzioni cognitive compromesse tramite agenti farmacologici o interventi chirurgici.

Per quanto riguarda il punto 1. vale quanto già segnalato precedentemente per gli interventi di prevenzione secondaria su soggetti con alterazioni cognitive iniziali ma non ancora definibili come dementi. Anche in fase di demenza conclamata ci potrebbe ancora essere spazio per approcci volti al miglioramento del controllo dei fattori di rischio presenti quali l'ipertensione arteriosa, il diabete, le iperlipemie, il fumo e l'iperomocisteinemia. Uno studio osservazionale non-randomizzato e non controllato su 52 pazienti ha dimostrato che il controllo dei fat-

tori di rischio vascolare (in primo luogo l'ipertensione arteriosa) può essere benefico dal punto di vista cognitivo anche in pazienti affetti da demenza vascolare.³⁶⁹

Per quanto riguarda il miglioramento delle funzioni cognitive compromesse, si deve osservare che un gran numero di farmaci è stato testato nel corso degli anni in pazienti affetti da deterioramento cognitivo di probabile o possibile origine vascolare.²¹⁰ I risultati di questi studi si sono dimostrati generalmente insoddisfacenti.

Fra le possibili cause di questi insuccessi si possono riconoscere:

1. reale inefficacia dei farmaci testati;
2. eterogeneità della popolazione in studio che includeva pazienti con forme di demenza vascolare diverse dal punto di vista clinico e fisiopatologico;
3. inclusione di pazienti senza applicazione di precisi criteri diagnostici o inclusi in accordo a criteri diagnostici obsoleti (specialmente negli studi più vecchi condotti prima dell'introduzione negli anni '90 dei criteri per la demenza vascolare);
4. casistiche insufficienti per numerosità (e quindi con insufficiente potenza statistica);
5. focalizzazione su esiti inadeguati o comunque non suscettibili di variazioni nel corso temporale di uno studio terapeutico;
6. durata inadeguata dello studio terapeutico.

Attualmente di nessun farmaco è stata documentata con sicurezza l'efficacia nella terapia della demenza vascolare e nessun trattamento è attualmente approvato dalle agenzie regolatorie statunitensi (FDA) ed europea (EMA). I parametri della *American Academy of Neurology* del 2001,³⁷⁰ citano che non esiste nessuno studio adeguatamente controllato nella demenza vascolare ischemica che dimostri una efficacia farmacologica. Tuttavia va segnalato che studi controllati condotti con almeno quattro farmaci diversi (nicergolina, posatirelina, pentossifillina, propentofillina), discussi più avanti, hanno riportato risultati positivi.³⁷¹

I farmaci sperimentati nel campo della demenza vascolare sono riconducibili ad un'ampia gamma di classi farmacologiche.

Farmaci anti-aggreganti quali l'ASA (325 mg/die) sono stati proposti inizialmente sulla base di studi terapeutici di piccole dimensioni (37 pazienti ASA, 33 placebo) che mostravano un miglioramento o una stabilizzazione del declino cognitivo.³⁷² Al momento non sono però disponibili dati di studi terapeutici sufficientemente ampi e metodologicamente corretti volti alla valutazione dell'efficacia dei farmaci antiaggreganti sulle funzioni cognitive di pazienti affetti da demenza vascolare. Nessuno dei grandi studi di prevenzione secondaria delle malattie vascolari con antiaggreganti annovera la valutazione delle funzioni cognitive fra le misure di esito. I pazienti con demenza vascolare sono però frequentemente trattati con tali farmaci nella pratica clinica per motivi di prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale. Non esistono dati che chiariscano quali di questi farmaci siano più indicati una volta che ci si trovi di fronte ad un quadro conclamato di demenza vascolare. Una revisione sistematica del gruppo Cochrane concludeva che non esiste evidenza circa l'efficacia dell'ASA nella terapia della demenza vascolare per quanto riguarda gli aspetti cognitivi ed altri esiti quali la qualità della vita e il comportamento.³⁷³

Anche per quanto riguarda l'uso della terapia anti-coagulante orale non esistono evidenze scientifiche di un suo possibile impiego nella demenza vascolare. L'uso del warfarin è da considerarsi inoltre sconsigliabile in quelle forme di demenza vascolare caratterizzate da lesioni estese della sostanza bianca in quanto il rischio di sanguinamenti intracerebrali si è dimostrato particolarmente alto in tali soggetti in trattamento anticoagulante. Questo fatto ha portato alla interruzione prematura di studi di prevenzione secondaria dell'ictus aterotrombotico condotti con warfarin.^{374,375}

In conclusione, nella demenza vascolare l'uso di antiaggreganti piastrinici quale l'ASA è indicato per la profilassi secondaria di ictus ischemici aterotrombotici ma non per effetto immediato sulle funzioni cognitive. È tuttavia possibile che la prevenzione di ulteriori eventi ischemici focali ottenuta con l'ASA possa impedire un aggravamento del quadro cognitivo. L'uso degli anticoagulanti orali nella demenza vascolare dovrebbe essere limitato nell'ambito di misure di profilassi primaria e secondaria di eventi cerebrali ischemici in paziente con patologia a dimostrato rischio cardio-embolico.

Un recente studio condotto in 321 pazienti (288 validi per l'analisi *intention-to-treat*) con demenza vascolare di grado lieve-moderato (MMSE 12-20) ha dimostrato che la memantina,

Raccomandazione 16.25

*GPP

È indicato che l'uso di anticoagulanti orali in soggetti con lesioni estese della sostanza bianca venga attentamente valutato in termini di rischio-beneficio; il valore target di INR dovrebbe essere comunque mantenuto ai suoi limiti inferiori (1,8-2,5).

un antagonista non competitivo del recettore NMDA per il glutammato, è efficace al dosaggio di 10 mg × 2/die nel ridurre il declino cognitivo misurato dalla scala ADAS-COG in confronto al gruppo placebo.³⁷⁶ La differenza delle medie dei punteggi ADAS-COG fra i 2 gruppi era di 2,0 con il gruppo trattato che si manteneva sostanzialmente stabile a 6 mesi. I pazienti trattati si mantenevano stabili dal punto di vista del *global functioning* misurato con la scala CIBIC-plus.³⁷⁶ Le differenze però in questo caso non appaiono particolarmente significative nel confronto con il gruppo placebo e pertanto, anche in considerazione della differenza di soli 2 punti sulla scala ADAS-COG, un giudizio sulla reale efficacia clinica del farmaco resta sospeso.

Un'altra classe di farmaci testati nella terapia della demenza vascolare è quella dei calcio-antagonisti. Fra questi la nimodipina è quello su cui sono disponibili più dati. Una recente revisione Cochrane ha concluso che la nimodipina può essere di qualche beneficio nel trattamento di pazienti affetti da demenza non specificata e in quelli affetti da demenza vascolare.³⁷⁷ L'analisi esaminava dati provenienti da 14 studi terapeutici che avevano usato dosi giornaliere comprese fra i 90 e i 180 mg. Per un totale di 2.492 pazienti erano disponibili sia dati sulle funzioni cognitive che sull'attività della vita quotidiana, lo stato clinico globale e la sicurezza e tollerabilità. In tale revisione, l'analisi degli studi condotti su pazienti affetti da demenza vascolare e trattati con dosi di 90 mg/die mostrava vantaggi del farmaco sul placebo per quanto riguarda le funzioni cognitive e l'impressione clinica globale mentre non venivano evidenziate differenze significative per le scale delle attività della vita quotidiana.³⁷⁷

Un importante recente approccio alla terapia della demenza vascolare è quello dell'uso degli inibitori della acetilcolinesterasi, farmaci finora proposti ed approvati per la terapia della malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato. Il donepezil è stato impiegato in 2 studi internazionali randomizzati a dosaggio di 5 o 10 mg/die che includevano in totale oltre 1.200 pazienti con demenza vascolare possibile o probabile in accordo ai criteri NINDS-AIREN. I risultati indicano che questo farmaco è efficace nel migliorare la funzione cognitiva e il giudizio clinico globale oltre alle attività della vita quotidiana.³⁷⁸ Gli altri farmaci della categoria per cui sono disponibili risultati in pazienti affetti da demenza vascolare sono la galantamina e la rivastigmina.

Per la rivastigmina, mentre sono in corso sperimentazioni randomizzate, sono disponibili solo dati preliminari da uno studio in aperto,³⁷⁹ nel quale si mostrava un qualche effetto terapeutico del farmaco in pazienti con forma sottocorticale di demenza vascolare. Della galantamina sono disponibili i risultati di uno studio condotto in una popolazione mista di pazienti affetti da probabile demenza vascolare e malattia di Alzheimer con concomitanti lesioni vascolari.³⁸⁰ Il farmaco, somministrato per 6 mesi a dosaggi crescenti fino ad una dose giornaliera massima di 24 mg/die in 396 pazienti, si è dimostrato efficace nel determinare una variazione di 2,6 punti sulla scala ADAS-COG rispetto al punteggio del gruppo placebo, composto da 196 pazienti. Circa 3/4 dei pazienti arruolati hanno condotto a termine lo studio. Sia il gruppo trattato che quello di controllo erano composti per metà da pazienti con malattia di Alzheimer e per l'altra metà da pazienti con demenza vascolare probabile. Questo approccio che prevede che soggetti con patologia diversa siano accomunati nello stesso studio lascia delle perplessità e non permette una analisi precisa nel sottogruppo dei pazienti con demenza vascolare. Infatti, mentre nella popolazione totale si rilevava un effetto statisticamente significativo – sebbene molto modesto – del farmaco sulle funzioni cognitive, ma anche sul *global functioning*, sulla disabilità e sui disturbi comportamentali, nel sottogruppo con demenza vascolare la significatività sia per le funzioni cognitive che per la valutazione clinica globale si perdeva.³⁸⁰

Per quanto riguarda la sicurezza, gli effetti collaterali più gravi erano di tipo gastro-intestinale, soprattutto nausea e vomito. Questi effetti collaterali, che sembrano essere comuni ad altri farmaci del gruppo, potrebbero rappresentare un limite importante soprattutto per i farmaci che richiedono di arrivare a dosaggi elevati per avere effetto. Visto il costo molto elevato di questi farmaci rimane da studiare il rapporto costo-beneficio nella terapia di una condizione cronica quale la demenza vascolare anche nel senso di un mantenimento degli effetti a lungo termine, visto che tutti gli studi hanno breve durata (6 mesi) e non hanno valutato gli effetti a più lungo termine.

Altri classi farmacologiche che sono state indagate nella demenza vascolare sono i derivati dell'ergot. Una revisione del 1994 di tutti gli studi condotti fino allora individuava 7 studi che ave-

Sintesi 16-43

I dati tratti dagli studi clinici su farmaci suggeriscono che:

1. la nimodipina migliora alcune funzioni cognitive e l'impressione clinica globale.
2. gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, rivastigmina) hanno mostrato qualche efficacia nel trattamento di popolazioni eterogenee di pazienti con demenza vascolare, pura e associata a malattia di Alzheimer.
3. nessuno di questi farmaci modifica significativamente le prestazioni nelle attività della vita quotidiana.

vano testato l'idergina in pazienti con quadro consistente con demenza vascolare per un totale di 227 pazienti trattati e di 209 pazienti nei gruppi placebo.³⁸¹ Sebbene nel complesso sembrasse evidenziarsi un certo beneficio del farmaco nel gruppo trattato i dati erano troppo eterogenei dal punto di vista metodologico per arrivare a conclusioni definitive. Più recentemente un altro composto di questa classe, la nicergolina, è stata testata in uno studio randomizzato in doppio cieco in un gruppo di 136 pazienti diagnosticati come demenza multi-infartuale lieve-moderata secondo i criteri del DSM-III.³⁸² I pazienti trattati con il farmaco al dosaggio giornaliero di 30 mg × 2 mostravano punteggi migliori dopo 6 mesi sulla *Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale* e al MMSE sia nell'analisi *intention-to-treat* che in quella dei validi per efficacia.

Un'altra categoria di farmaci la cui efficacia è stata recentemente testata nella demenza vascolare sono i derivati delle xantine quali la pentossifillina e la propentofillina. La pentossifillina (400 mg × 3/die) è stata comparata al placebo in un studio internazionale multicentrico della durata di 9 mesi.³⁸³ Nei 239 pazienti che hanno concluso lo studio l'analisi statistica mostrava una differenza significativa di 3,5 punti sulla scala di Gottfries-Bråne-Steen (GBS) in favore del trattamento attivo. La propentofillina è stata testata in una serie di studi controllati in popolazioni miste di pazienti con malattia di Alzheimer o demenza vascolare mostrando una certa efficacia su scale cognitive e di impressione globale di cambiamento.³⁸⁴

L'efficacia della posatirelina, un peptide sintetico analogo del TRH (*thyrotropin releasing hormone*) dotato di attività neuromodulatoria sul sistema monoaminergico e colinergico, è stata valutata in una popolazione di 136 soggetti con probabile demenza vascolare (criteri NINDS-AIREN) attraverso uno studio multicentrico, per gruppi paralleli, in doppio cieco verso placebo.³⁸⁵ Il miglioramento significativo della GBS e del *Randt Memory Test* osservato alla fine delle 12 settimane di trattamento, era conservato anche al termine del mese successivo di *follow-up*. Il dato, ancorché incoraggiante è tuttavia insufficiente in considerazione del breve periodo di trattamento e di *follow-up*.

Come precedentemente ricordato, fra le possibili cause del fallimento delle terapie farmacologiche finora sperimentate nel campo della demenza vascolare vi è probabilmente anche l'inclusione di soggetti con sottotipi ad eziopatogenesi diversa di demenza vascolare che riconoscono meccanismi fisiopatologici eterogenei e quindi non sono suscettibili di eguale risposta terapeutica. Tale ipotesi è stata recentemente dimostrata da un'analisi *post-hoc* condotta sui dati di uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e controllato verso placebo.^{353,386} In tale analisi si è dimostrato che l'uso dello stesso farmaco (nimodipina 30 mg × 3/die) produceva effetti diversi a seconda che si guardasse all'intera popolazione in studio – che si presentava eterogenea dal punto di vista dei sottotipi di demenza vascolare (nessun risultato efficace) – o al sottogruppo affetto da demenza vascolare sottocorticale definito sulla base delle neuroimmagini, nel quale i soggetti trattati con il farmaco avevano tutti risultati migliori di quelli del gruppo placebo con risultati statisticamente significativi per le differenze in alcuni test incentrati sulle funzioni frontali, quali lo *Zahlen-Verbindungs-Test* (ZVT), il *Fuld-Object-Memory Evaluation* e la fluenza verbale, e sulle attività strumentali della vita quotidiana.³⁵³ Questi risultati hanno condotto allo sviluppo e conclusione del primo studio randomizzato controllato in doppio cieco in pazienti affetti da demenza vascolare sottocorticale.³⁸⁷ I risultati di questo studio hanno dimostrato che i 121 pazienti trattati con nimodipina avevano risultati migliori di quelli dei 109 pazienti trattati con placebo ad un test di produzione lessicale e mostravano meno frequentemente deterioramento di 3 o più punti al *Mini-Mental State Examination* e alla *Global Deterioration Scale*. Inoltre i pazienti trattati con placebo mostravano anche un maggior tasso di eventi cardio- (30 vs 13, RR=2,26; IC₉₅ 1,11-4,60) e cerebro-vascolari (28 vs 10; RR=2,48; IC₉₅ 1,23-4,98) e di complicanze psico-cognitive che richiedevano un trattamento specifico (22 vs 5; RR=3,88; IC₉₅ 1,49-10,12) rispetto a quelli che assumevano nimodipina 90 mg/die.

Per quanto riguarda interventi terapeutici di tipo chirurgico vascolare volti al miglioramento delle funzioni cognitive in pazienti con demenza vascolare non esiste attualmente nessuna indicazione di efficacia. In passato si era pensato che gli interventi di trombo-endoarteriectomia (TEA) carotidea potessero presentare anche dei benefici per quanto riguarda le funzioni cognitive. In realtà questo non è mai stato dimostrato compiutamente. Infatti mentre da un lato esistono dati che indicherebbero un miglioramento delle *performance* cognitive dopo TEA carotidea, dall'altro esistono dati che dimostrano il contrario.^{388,389} Altresì non esistono

Raccomandazione 16.26

*GPP

L'endoarteriectomia carotidea o il *by-pass* arterioso extra-intra-cranico non sono indicati per il trattamento dei disturbi cognitivi della demenza vascolare.

dati a supporto di una indicazione all'uso del *by-pass* arterioso extra-intra-cranico per la terapia della demenza vascolare.

Gli interventi di prevenzione terziaria delle complicazioni in soggetti con demenza di grado avanzato dovrebbero essere rivolti alla cura delle complicanze o di aspetti non immediatamente inquadrabili come alterazioni della sfera cognitiva come i disturbi del tono dell'umore o del comportamento. Attualmente nessun dato è però disponibile in tal senso.

16.6.2 Aspetti bioetici nella terapia dei soggetti con demenza

La terapia – farmacologica e non farmacologica – dei soggetti con demenza pone problemi bioetici articolati e spesso complessi.³⁹⁰ Gli elementi che caratterizzano questa problematica sono: il tipo e lo scopo della terapia; la fase di sviluppo della specifica terapia; il grado di riduzione dell'autonomia decisionale (incapacità) del soggetto.

Gli aspetti da prendere in considerazione nella valutazione bioetica dell'impiego di tali terapie in soggetti con segni di demenza vascolare sono:

1. il grado di autonomia decisionale del soggetto, la presenza o meno di un decisore sostitutivo in grado di interpretare le preferenze del soggetto, e l'eventuale *status* legale di tale decisore;
2. la natura della terapia considerata;
3. la fase di sviluppo clinico della specifica terapia considerata.

In primo luogo deve essere ribadito che l'utilizzo di terapie sperimentali si può configurare solo nel contesto di una ricerca clinica formale, valutata e autorizzata dal Comitato di Etica competente, come richiesto dalla corrente normativa italiana.

L'aspetto probabilmente più critico consiste nella valutazione del grado di autonomia decisionale del soggetto, intesa come capacità di comprendere e valutare il rapporto rischio-beneficio della terapia sperimentale proposta, e quindi di prendere una decisione libera e personale, oltre che "informata". Il Dipartimento di Psichiatria di Rochester ha condotto diversi studi sull'argomento, e ha dovuto concludere che non esistono criteri chiari per definire il grado di competenza del soggetto con demenza, conclusione condivisa anche da altri gruppi, anche italiani.³⁹¹⁻³⁹⁵ Viene peraltro messo in evidenza, in accordo con quanto indicato dalla GCP,³⁹⁶ che anche nei soggetti con ridotta competenza, deve essere richiesto l'assenso alla partecipazione a ricerche cliniche, in funzione delle capacità del singolo.^{391,397} Un contributo interessante ed importante nella definizione delle procedure da rispettare nel richiedere la partecipazione di soggetti con ridotte capacità cognitive ad una sperimentazione clinica è stato espresso dalla *National Bioethics Advisory Commission* (NBAC) degli USA.³⁹⁸ Viste le ampie discussioni presentate in tale relazione, e la mancanza di un consenso unanime sulle procedure da adottare, si preferisce rimandare al documento integrale anziché tentarne una sintesi.

La natura delle terapie considerate in questo ambito esclude comunque che si possa procedere in assenza di consenso. Nessuna delle terapie finora proposte in questo campo presenta le caratteristiche di urgenza indicate come requisito imprescindibile per prendere in esame tale possibilità (si veda anche l'Appendice 4 a questo volume). Neppure il prevedibile beneficio diretto per il soggetto rende possibile tale procedura, in questo specifico contesto,³⁹⁸ procedura che potrebbe configurare un vero e proprio "sfruttamento" dell'incapacità del soggetto.³⁹⁹

Rimangono quindi aperte le possibilità di assenso almeno parziale come indicato sopra (o, per converso, esplicita negazione di partecipazione come sottolineato dalla NBAC), il consenso da parte di un decisore sostitutivo (già discusso nel Capitolo 10), o l'emissione di direttive anticipate da parte del soggetto prima che si manifesti l'incapacità (anche questo discusso nel Capitolo 10).

Tuttavia, nel contesto delle terapie sperimentali per la demenza, bisogna modulare quanto detto nel Capitolo 10 in relazione alla fase specifica di sviluppo clinico della terapia considerata (per una definizione non equivoca delle fasi della ricerca clinica, si veda la Circolare Ministeriale N° 8 del 10 luglio 1997: Sperimentazione clinica dei medicinali, pubblicata sulla GU n. 168 del 21 luglio 1997, o la sua fonte, CPMP/ICH/291/95 *General considerations for clinical trials*. 17 luglio 1997). Infatti, mentre le considerazioni espresse nel Capitolo 10 si riferiscono a una terapia non più sperimentale e comunque di potenziale beneficio diretto per il soggetto, in questo caso la partecipazione del soggetto potrebbe riguardare sia studi con potenziali benefici diretti (alcuni studi di fase II, fase III, eventualmente fase IV: studi terapeutici

tici), sia studi senza potenziale beneficio diretto (fase I e la maggior parte degli studi di fase II: studi non terapeutici). Non si può quindi prescindere né dalla difficoltà del decisore sostitutivo ad interpretare correttamente le preferenze del soggetto, né dal fatto che le direttive anticipate difficilmente se non mai pongono limiti precisi al tipo di sperimentazione clinica eventualmente accettata,^{400,401} inclusa la direttiva anticipata che trasferisce ad un parente il ruolo di decisore sostitutivo.⁴⁰²

D'altra parte, in questo contesto non è d'aiuto né la GCP né la NBAC, in quanto entrambe richiedono esplicitamente il consenso personale del soggetto per la partecipazione a studi non terapeutici, ma dall'altro permettono il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto – con tutte le problematiche che ciò comporta in Italia – per la partecipazione di soggetti incapaci a sperimentazioni non terapeutiche.

In questo contesto sembra ragionevole proporre i seguenti criteri – sempre soggetti a valutazione nel contesto del singolo protocollo da parte del Comitato di Etica competente – per la partecipazione a studi clinici di soggetti con ridotta capacità cognitiva come, spesso, i soggetti con demenza.

- a. per la partecipazione a studi terapeutici:
 1. che i rischi e disagi prevedibili dovuti alla partecipazione allo studio siano proporzionali ai benefici presumibili per il soggetto;
 2. che, nei limiti delle capacità individuali, ciascun soggetto riceva adeguata informazione e dia il consenso possibile e, comunque, non esprima una chiara obiezione alla partecipazione;
 3. che si sia ottenuto il consenso da parte di un decisore sostitutivo o che siano disponibili disposizioni anticipate che consentono la partecipazione a sperimentazioni cliniche.
- b. per la partecipazione a studi non terapeutici:
 1. che la presenza del disturbo cognitivo sia imprescindibile per la corretta conduzione dello studio (p.e., questo criterio non sussiste negli studi di fase I e negli studi di fase II in cui non si esamina l'efficacia);
 2. che lo studio implichi rischi e disagi obiettivamente minimi per il soggetto;
 3. che, nei limiti delle capacità individuali, ciascun soggetto riceva adeguata informazione e dia il consenso possibile e, comunque, non esprima una chiara obiezione alla partecipazione;
 4. che si sia ottenuto il consenso da parte di un decisore sostitutivo.

16.7 CONSIGLI PER I CAREGIVER

16.7.1 Azioni finanziarie e legali

16.7.1.1 Indennità di accompagnamento

L'indennità di accompagnamento consiste in un contributo forfettario per il rimborso delle spese riconosciute dallo Stato (legge nr. 18; 11/2/80) a favore dei cittadini la cui situazione di invalidità sia tale da richiedere un'assistenza continua (impossibilità nel deambulare o nello svolgere atti della vita quotidiana senza assistenza). È dovuta per il solo titolo della minorazione, indipendentemente dal reddito del beneficiario. L'importo viene aggiornato annualmente con apposito decreto del Ministero dell'Interno (attualmente ammonta a circa 400,00). Il diritto alla corresponsione decorre dal primo giorno del mese successivo a quello in cui è stata presentata la domanda. Se il beneficiario viene ricoverato in un istituto pubblico a titolo gratuito perde il diritto a percepire l'indennità.

La domanda per l'accertamento dell'invalidità e per la concessione dei relativi benefici (accompagnamento) va presentata su apposito modello da richiedere e riconsegnare presso la ASL di competenza territoriale. È necessario allegare alla domanda pre-stampata la certificazione medica comprovante la menomazione con diagnosi chiara e precisa. La domanda può essere sottoscritta dall'invalido stesso o da un suo legale rappresentante o da altra persona che rappresenti il richiedente in forza della **specifica procura** (vedi § 16.7.1.3) ad agire per suo conto. La domanda può essere altresì sottoscritta, in presenza del richiedente, da due testimoni (possibilmente non familiari) davanti ad un pubblico ufficiale (p.e. segretario comunale) che autentichi le sottoscrizioni.

La commissione medica fissa quindi la visita; l'interessato può farsi assistere da un medico di fiducia. L'esito dell'accertamento viene comunicato direttamente dalla ASL con la trasmissione del verbale della visita. Se viene riconosciuta un'invalidità che dà diritto all'indennità di accompagnamento, il verbale delle visita viene trasmesso direttamente alla Prefettura competente per istruire la procedura di pagamento. In caso contrario è ammesso il ricorso entro due mesi dalla notifica del verbale della visita alla commissione medica superiore presso il Ministero del Tesoro. Il ricorso si intende respinto se non si riceve alcuna documentazione entro sei mesi.

Una percentuale di invalidità riconosciuta pari almeno al 67% dà diritto ai seguenti benefici:

- protesi, ausili inerenti la propria minorazione;
- esenzione totale dal ticket sanitario;
- tessera di libera circolazione sui mezzi di trasporto pubblici;
- preferenza nell'assegnazione di case popolari.

16.7.1.2 Accertamento della situazione di handicap (Legge 104/92)

Il modulo di domanda alla commissione medica può includere, oltre all'accertamento dell'invalidità civile ai fini dell'ottenimento dell'indennità di accompagnamento, anche richiesta di accertamento della situazione di *handicap*.

Le agevolazioni a cui ha diritto il familiare di un paziente affetto da demenza sono:

- diritto a fruire di tre giorni mensili di permesso retribuito a condizione che conviva nello stesso nucleo familiare del malato e che sia l'unico convivente che possa prestare assistenza alla persona handicappata. La domanda per fruire dei permessi va presentata all'ufficio INPS di competenza territoriale;
- agevolazioni fiscali per le spese mediche e di assistenza specifica necessarie nei casi di grave e permanente invalidità.

16.7.1.3 Incapacità

Un soggetto affetto da demenza, e quindi anche da demenza vascolare, perde progressivamente le capacità necessarie allo svolgimento delle ordinarie attività quotidiane e di conseguenza anche le abilità necessarie alla gestione delle proprie finanze. Ad uno stadio avanzato di malattia il paziente potrà quindi trovarsi nella condizione di essere "incapace di intendere e di volere". Nel caso in cui, in presenza di tali condizioni, provochi dei danni a terzi a risponderne sarà colui che è tenuto, per vincolo giuridico o per libera scelta, a sorvegliarlo (p.e. il *caregiver*), a meno che egli non sia in grado di dimostrare di non aver potuto impedire, in alcun modo e con tutte le dovute precauzioni, il fatto.

Si presenta pertanto la necessità di evitare che il malato compia atti pregiudizievoli per sé o per la propria famiglia. Le soluzioni possibili sono due. La prima, attuabile quando il malato è ancora in grado di intendere e di volere consiste nel conferimento di una **procura generale** per atto pubblico notarile. In questo caso il soggetto attribuisce ad una persona o ad altre persone il potere di rappresentarlo e sostituirlo nel compimento di qualsiasi atto, di ordinaria e straordinaria amministrazione. Una volta conferita, la procura rimane valida anche se il malato diventa incapace di intendere e di volere, salvo che tale stato non venga ufficialmente riconosciuto con una sentenza di interdizione. È importante sottolineare che, sebbene la procura consenta di esercitare i diritti del soggetto in sua vece, non impedisce però che egli possa continuare ad agire in proprio con atti giuridicamente validi.

La seconda soluzione, sempre spiacevole e costosa, consiste nella richiesta di interdizione. I familiari (dal coniuge fino ai cugini primi, suoceri, cognati, generi) o il pubblico ministero possono chiedere al Tribunale di pronunciare "l'interdizione dell'incapace". Pertanto qualsiasi atto giuridico compiuto dal malato è privo di effetto. Il giudice nominerà un "tutore" il quale in qualità di rappresentante legale del soggetto potrà adempiere a tutti gli atti necessari nell'interesse dell'incapace. È richiesta autorizzazione del Tribunale solo per gli atti di straordinaria amministrazione (p.e. vendita di un immobile; art. 414-427 del Codice Civile).

16.7.1.4 Revoca della patente di guida

La domanda di revoca della patente di guida va presentata all'Ufficio sospensioni e revoche patenti presso la sede della Motorizzazione civile del luogo di residenza del malato.

A seguito della richiesta verrà disposta una visita medica per accertare che effettivamente le condizioni del malato non siano idonee alla conduzione di un'auto.

Al momento della presentazione della domanda, se si desidera accelerare l'iter amministrativo, è opportuno segnalare l'urgenza di provvedere alla revoca a tutela sia del malato sia della collettività.

16.7.1.5 Trattamento sanitario obbligatorio (TSO)

Il medico curante può disporre il trattamento sanitario obbligatorio (TSO) in presenza di:

- alterazioni psichiche tali da richiedere interventi urgenti;
- rifiuto del malato di venire ricoverato;
- impossibilità di cure extra-ospedaliere.

Il medico, accertata l'esistenza delle suddette tre condizioni, redige una proposta di TSO e la invia tempestivamente al sindaco, che a sua volta deve trasmettere immediatamente la richiesta al giudice tutelare per la convalida. Il TSO non può proseguire oltre sette giorni, salvo espressa richiesta di prolungamento da parte del medico.

16.8 RIABILITAZIONE DEI DISTURBI COGNITIVI DOPO ICTUS

Come si è visto, i disturbi dello stato cognitivo ed affettivo dopo un ictus sono frequenti e sembrano contribuire in modo rilevante alla disabilità, limitando inoltre le possibilità di recupero funzionale. Nella pratica corrente, la rieducazione motoria è spesso associata ad interventi riabilitativi volti a migliorare la performance cognitiva dei pazienti con ictus, la così detta riabilitazione cognitiva. Esistono alcune evidenze scientifiche a supporto della riabilitazione cognitiva, che è anche frequentemente impiegata in pazienti con demenza, sia di tipo degenerativo che vascolare. Meno frequente, e largamente empirico, è il suo impiego come coadiuvante nel trattamento dei disturbi depressivi.

La riabilitazione cognitiva è definita come un insieme sistematico, orientato in senso funzionale, di attività terapeutiche, basato sulla valutazione e comprensione dei deficit cerebrali e comportamentali del paziente.⁴⁰³ Diversi sono gli approcci con cui questa pratica riabilitativa si realizza, quali:

1. rinforzo – recupero di schemi comportamentali precedentemente acquisiti;
2. creazione di nuovi schemi comportamentali attraverso meccanismi cognitivi che compensano il deficit neurologico;
3. creazione di nuovi *pattern* di attività mediante meccanismi compensatori esterni (adattamenti ambientali, supporto sociale o altre forme di “protesizzazione ecologica”);
4. adattamento al deficit, lì dove non sia possibile intervenire per modificarlo o compensarlo, al fine di migliorare comunque il livello funzionale.

In un paziente reduce da un ictus, la riabilitazione cognitiva mira, di pari passo con la rieducazione neuromotoria, alla correzione di specifici deficit in molte aree delle funzioni corticali superiori, tra cui (ma la lista potrebbe essere più lunga) l'attenzione, la concentrazione, la percezione, la memoria, la comunicazione ed il *problem solving*. Fanno inoltre parte integrante di questa pratica riabilitativa interventi nella sfera psico-emozionale di un paziente, sempre quando questa sia alterata in conseguenza dell'ictus. Essa trova anche impiego in pazienti affetti da deficit cognitivi secondari a demenza. Centrale ad ogni sua applicazione è comunque l'attenzione a migliorare lo stato funzionale, mirando all'obiettivo ultimo della massima autonomia possibile nelle attività della vita quotidiana.

Con poche eccezioni, quello della riabilitazione cognitiva è un settore in cui la pratica terapeutica non ha un forte supporto di evidenze scientifiche. Gli studi randomizzati sono scarsi, hanno raccolto casistiche esigue e conseguito risultati spesso contrastanti. In parte, queste discordanze si devono all'eterogeneità degli interventi condotti, ma soprattutto non è stato sufficientemente indagato se queste pratiche migliorano esiti clinicamente rilevanti, quali l'autonomia funzionale o l'istituzionalizzazione. È pertanto auspicabile la crescita della ricerca scientifica in questo settore, al fine di ottenere risultati più solidi su cui fondare la riabilitazione cognitiva, in termini sia di efficacia che di più efficiente impiego delle risorse.

16.9 BIBLIOGRAFIA

1. Chemerinski E, Robinson RG. The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics* 2000; **41**: 5-14.
2. Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A, Antonucci G, Fasotti L, Di Santantonio A, Grasso MG, Pizzamiglio L. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand* 2004; **110**: 55-63.
3. Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Arch Neurol* 1998; **55**: 454-456.
4. Troisi E, Paolucci S, Silvestrini M, Matteis M, Vernieri F, Grasso MG, Caltagirone C. Prognostic factors in stroke rehabilitation: the possible role of pharmacological treatment. *Acta Neurol Scand* 2002; **105**: 100-106.
5. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002; **52**: 253-264.
6. Aben I, Verhey F, Honig A, Lodder J, Lousberg R, Maes M. Research into the specificity of depression after stroke: a review on an unresolved issue. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; **25**: 671-679.
7. Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Br J Psychiatry* 1999; **175**: 163-167.
8. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; **78**: 658-663.
9. Gustafson Y, Nilsson I, Mattsson M, Astrom M, Bucht G. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Drugs Aging* 1995; **7**: 298-309.
10. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; **54**: 376-387.
11. Provinciali L, Coccia M. Post-stroke and vascular depression: a critical review. *Neurol Sci* 2002; **22**: 417-428.
12. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; **36**: 1330-1340.
13. Toso V, Gandolfo C, Paolucci S, Provinciali L, Torta R, Grassi N on behalf of DESTRO Study Group. Post-stroke depression: research methodology of a large multicentre observational study (DESTRO). *Neurol Sci* 2004; **25**: 138-144.
14. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V, on behalf of DESTRO Study Group: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006; **253**: 556-562.
15. Laska AC, Martensson B, Kahan T, von Arbin M, Murray. Recognition of Depression in Aphasic Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis* 2007; **24**: 74-79.
16. Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Maatta R, Mononen H, Brusin E, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; **10**: 455-461.
17. Aben I, Verhey F, Strik J, Lousberg R, Lodder J, Honig A. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 581-585.
18. Aben I, Verhey F, Lousberg R, Lodder J, Honig A. Validity of the Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, SCL-90, and Hamilton Depression Rating Scale as Screening Instruments for Depression in Stroke Patients. *Psychosomatics* 2002; **43**: 386-393.
19. Verdelho A, Henon H, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: A three-year follow-up study. *Neurology* 2004; **62**: 905-911.
20. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; **24**: 976-982.
21. Schubert DS, Taylor C, Lee S, Mentari A, Tamaklo W. Detection of depression in the stroke patient. *Psychosomatics* 1992; **33**: 290-294.
22. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision. Milano: 4a ed. italiana. Milano 2001; Masson.
23. Paradiso S, Robinson RG. Minor depression after stroke: an initial validation of the DSM-IV construct. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; **7**: 244-251.
24. Schwartz JA, Speed NM, Brunberg JA, Brewer TL, Brown M, Greden JF. Depression in stroke rehabilitation. *Biol Psychiatry* 1993; **33**: 694-699.
25. Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. *Stroke* 1983; **14**: 736-741.
26. Gainotti G, Azzoni A, Gasparini F, Marra C, Razzano C. Relation of lesion location to verbal and nonverbal mood measures in stroke patients. *Stroke* 1997; **28**: 2145-2149.
27. Kellermann M, Fekete I, Gesztelyi R, Csiba L, Kollar J, Sikula J, Bereczki D. Screening for depressive symptoms in the acute phase of stroke. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; **21**: 116-121.
28. Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. Poststroke depression in acute phase after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; **12**: 14-20.
29. Spencer KA, Tompkins CA, Schulz R. Assessment of depression in patients with brain pathology: the case of stroke. *Psychol Bull* 1997; **122**: 132-152.
30. World Health Organization: Classification of dysthymia and related conditions in neurological disorders: recommendations for the clinical descriptions and criteria for research: version for field trials. Geneva, World Health Organization 1997.
31. Spalletta G, Ripa A, Caltagirone C. Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; **13**: 108-115.
32. Coster LD, Leentjens AF, Lodder J, Verhey FR. The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; **20**: 358-362.
33. Schramke CJ, Stowe RM, Ratcliff G, Goldstein G, Condray R. Poststroke depression and anxiety: different assessment methods result in variations in incidence and severity estimates. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; **20**: 723-737.
34. Agrell B, Dehlin O. Comparison of six depression rating scales in geriatric stroke patients. *Stroke* 1989; **20**: 1190-1194.
35. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; **23**: 56-62.
36. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, Curdure K, Petracca G, Starkstein SE. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 351-359.
37. Andersen G, Vestergaard K, Riis J, Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1994; **90**: 190-195.
38. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballasi M, Grasso MG, Lubich S. Poststroke depression and its role in rehabilitation of inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; **80**: 985-990.
39. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; **134**: 382-389.
40. Muller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Moderate and severe depression. Gradients for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2000; **60**: 137-140.
41. Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998; **29**: 618-624.
42. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther* 1997; **35**: 785-791.

43. Angeleri F, Angeleri VA, Foschi N, Giaquinto S, Nolfe G, Saginario A, Signorino M. Depression after stroke: an investigation through catamnesis. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**: 261-265.
44. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke: results of the FINN-STROKE Study. *Stroke* 1998; **29**: 368-372.
45. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; **12**: 63-70.
46. Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke* 1984; **15**: 510-517.
47. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1990; **47**: 785-789.
48. Gainotti G, Azzoni A, Lanzillotta M, Marra C, Razzano C. Some preliminary findings concerning a new scale for the assessment of depression and related symptoms in stroke patients. *Ital J Neurol Sci* 1995; **16**: 439-451.
49. Gainotti G, Azzoni A, Razzano C, Lanzillotta M, Marra C, Gasparini F. The Post-Stroke Depression Rating Scale: a test specifically devised to investigate affective disorders of stroke patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; **19**: 340-356.
50. Arruda JE, Stern RA, Somerville JA. Measurement of mood states in stroke patients: validation of the visual analog mood scales. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; **80**: 676-680.
51. Benaim C, Cailly B, Perennou D, Pellissier J. Validation of the aphasic depression rating scale. *Stroke* 2004; **35**: 1692-1696.
52. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, Sharpe M. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; **356**: 122-126.
53. Stern RA, Bachman DL. Depressive symptoms following stroke. *Am J Psychiatry* 1991; **148**: 351-356.
54. Beblo T, Driessen M. No melancholia in post-stroke depression? A phenomenologic comparison of primary and poststroke depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; **15**: 44-49.
55. Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998; **29**: 2311-2317.
56. Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, Ruderman J. Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry* 1989; **154**: 195-200.
57. Morris PL, Shields RB, Hopwood MJ, Robinson RG, Raphael B. Are there two depressive syndromes after stroke? *J Nerv Ment Dis* 1994; **182**: 230-234.
58. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppavuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Suicidal ideas in stroke patients 3 and 15 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; **12**: 21-26.
59. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain* 1984; **107** (Pt 1): 81-93.
60. Robinson RG, Starkstein SE, Price TR. Post-stroke depression and lesion location. *Stroke* 1988; **19**: 125-126.
61. Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995; **92**: 193-198.
62. Leentjens AF, Aben I, Lodder J, Verhey FR. General and disease-specific risk factors for depression after ischemic stroke: a two-step Cox regression analysis. *Int Psychogeriatr* 2006; **18**: 739-748.
63. Cassidy E, O'Connor R, O'Keane V. Prevalence of post-stroke depression in an Irish sample and its relationship with disability and outcome following inpatient rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2004; **26**: 71-77.
64. Ng KC, Chan KL, Straughan PT. A study of post-stroke depression in a rehabilitative center. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1995; **92**: 75-79.
65. Thomas SA, Lincoln NB. Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006; **45**: 49-61.
66. Aben I, Lodder J, Honig A, Lousberg R, Boreas A, Verhey F. Focal or generalized vascular brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study. *Int Psychogeriatr* 2006; **18**: 19-35.
67. Storer DL, Byrne GJ. Pre-morbid personality and depression following stroke. *Int Psychogeriatr* 2006; **18**: 457-469.
68. Singh A, Black SE, Herrmann N, Leibovitch FS, Ebert PL, Lawrence J, Szalai JP. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook Stroke Study. *Stroke* 2000; **31**: 637-644.
69. Carota A, Berney A, Aybek S, Iaria G, Staub F, Ghika-Schmid F, Annable L, Guex P, Bogousslavsky J. A prospective study of predictors of poststroke depression. *Neurology* 2005; **64**: 428-433.
70. Whyte EM, Mulsant BH, Vanderbilt J, Dodge HH, Ganguli M. Depression after stroke: a prospective epidemiological study. *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**: 774-778.
71. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Sommacal S, (on behalf of DESTRO Study Group), Toso V. Quantification of the risk of post stroke depression: the Italian multicenter observational study DESTRO. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; **112**: 272-278.
72. Machale SM, O'Rourke SJ, Wardlaw JM, Dennis MS. Depression and its relation to lesion location after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **64**: 371-374.
73. Vataja R, Leppavuori A, Pohjasvaara T, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T. Poststroke depression and lesion location revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; **16**: 156-162.
74. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke* 2004; **35**: 794-802.
75. Bozikas VP, Gold G, Kovari E, Herrmann F, Karavatos A, Giannakopoulos P, Bouras C. Pathological correlates of poststroke depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; **13**: 166-169.
76. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001; **32**: 696-701.
77. Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; **150**: 124-129.
78. Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *BMJ* 1998; **316**: 1206.
79. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; **160**: 1823-1829.
80. Flick CL. Stroke rehabilitation. 4. Stroke outcome and psychosocial consequences. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; **80**: S21-S26.
81. Ramasubbu R, Robinson RG, Flint AJ, Kosier T, Price TR. Functional impairment associated with acute poststroke depression: the Stroke Data Bank Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; **10**: 26-33.
82. Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R, Goldenberg M, Coopersmith H. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 1986; **17**: 1102-1107.
83. van de Weg FB, Kuik DJ, Lankhorst GJ. Post-stroke depression and functional outcome: a cohort study investigating the influence of depression on functional recovery from stroke. *Clin Rehabil* 1999; **13**: 268-272.
84. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, De Angelis D, Rizzi F, Bragoni M. Post-Stroke Depression, Antidepressant Treatment and Rehabilitation Results. a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2001; **12**: 264-271.
85. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999; **30**: 1875-1880.

86. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke study. *Eur J Neurol* 1999; **6**: 309-312.
87. Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 2001; **32**: 113-117.
88. Narushima K, Chan KL, Kosier JT, Robinson RG. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression. *Am J Psychiatry* 2003; **160**: 1157-1162.
89. Gonzalez-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. Effects of early treatment of poststroke depression on neuropsychological rehabilitation. *Int Psychogeriatr* 1995; **7**: 547-560.
90. Miyai I, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: a double-blind study. *J Neuro Rehab* 1998; **12**: 5-13.
91. Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71**: 258-261.
92. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, Freo U, Piron L, Battistin L. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996; **27**: 1211-1214.
93. Narushima K, Robinson RG. The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? *J Nerv Ment Dis* 2003; **191**: 645-652.
94. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. *Stroke* 2002; **33**: 542-547.
95. King RB. Quality of life after stroke. *Stroke* 1996; **27**: 1467-1472.
96. Kim P, Warren S, Madill H, Hadley M. Quality of life of stroke survivors. *Qual Life Res* 1999; **8**: 293-301.
97. Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RA, Gilligan AK, Srikanth V, Thrift AG. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2004; **35**: 2340-2345.
98. Kwok T, Lo RS, Wong E, Wai-Kwong T, Mok V, Kai-Sing W. Quality of life of stroke survivors: a 1-year follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; **87**: 1177-1182.
99. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005; **36**: 1098-1103.
100. Chen Y, Guo JJ. Meta-analysis of antidepressant treatment for patients with poststroke depression. *Stroke* 2006; **37**: 1365-1366.
101. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 1051-1057.
102. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in people with physical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001312.
103. Lipsey JR, Robinson RG. Nortriptyline for post-stroke depression. *Lancet* 1984; **1**: 803.
104. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; **25**: 1099-1104.
105. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, Malaguarnera M. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; **173**: 73-78.
106. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000; **31**: 1829-1832.
107. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression—a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol* 2003; **250**: 347-351.
108. Murray V, von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Lundmark J, Nasman P, Olsson JE, Samuelsson M, Terent A. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**: 708-716.
109. Turner-Stokes L, Hassan N. Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives. *Clin Rehabil* 2002; **16**: 248-260.
110. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, Andersen M, Mellerup E, Hallas J, Garcia Rodriguez LA, Christensen K, Gaist D. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 2002; **33**: 1465-1473.
111. Anderson CS, Hackett ML, House AO. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **2**: CD003689.
112. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; **54**: 915-922.
113. Steffens DC. Establishing diagnostic criteria for vascular depression. *J Neurol Sci* 2004; **226**: 59-62.
114. Mast BT, MacNeill SE, Lichtenberg PA. Post-stroke and clinically-defined vascular depression in geriatric rehabilitation patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; **12**: 84-92.
115. Kales HC, Maixner DF, Mellow AM. Cerebrovascular disease and late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; **13**: 88-98.
116. Camus V, Kraehenbuhl H, Preisig M, Bula CJ, Waeber G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord* 2004; **81**: 1-16.
117. Dieguez S, Staub F, Bruggimann L, Bogousslavsky J. Is poststroke depression a vascular depression? *J Neurol Sci* 2004; **226**: 53-58.
118. Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR, Christiansen B, Hu J, Ashtari M, Patel M, Pollack S. Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 1999; **156**: 438-444.
119. Chen CS, Chen CC, Kuo YT, Chiang IC, Ko CH, Lin HF. Carotid intima-media thickness in late-onset major depressive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; **21**: 36-42.
120. Rainer MK, Mucke HA, Zehetmayer S, Krampla W, Kuselbauer T, Weissgram S, Jungwirth S, Tragl KH, Fischer P. Data from the VITA Study do not support the concept of vascular depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; **14**: 531-537.
121. Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord* 2000; **59**: 97-106.
122. Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM. Anxiety disorders after stroke: results from the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry* 1995; **166**: 328-332.
123. Astrom M. Generalized anxiety disorder in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1996; **27**: 270-275.
124. Leppavuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Generalized anxiety disorders three to four months after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; **16**: 257-264.
125. Shimoda K, Robinson RG. Effects of anxiety disorder on impairment and recovery from stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; **10**: 34-40.
126. Castillo CS, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Robinson RG. Generalized anxiety disorder after stroke. *J Nerv Ment Dis* 1993; **181**: 100-106.
127. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993; **24**: 1625-1630.

128. Brodaty H, Sachdev PS, Withall A, Altendorf A, Valenzuela MJ, Lorentz L. Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke - the Sydney Stroke Study. *Psychol Med* 2005; **35**: 1707-1716.
129. Bogousslavsky J. William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and behavior after stroke. *Stroke* 2003; **34**: 1046-1050. Epub 2003 Mar 20.
130. Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; **87**: 184-188.
131. Colle F, Bonan I, Gellez Leman MC, Bradai N, Yelnik A. Fatigue after stroke. *Ann Readapt Med Phys* 2006; **49**: 361-364.
132. Bruggimann L, Annoni JM, Staub F, von Steinbuechel N, Van der LM, Bogousslavsky J. Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke. *Neurology* 2006; **66**: 513-516.
133. Roman G, Schdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez-Pousa S, Arizaga R, Wall A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; **226**: 81-87.
134. Thomassen R, van Schaick HW, Blansjaar BA. Prevalence of dementia over age 100. *Neurology* 1998; **50**: 283-286.
135. Ravaglia G, Forti P, De Ronchi D, Maioli F, Nesi B, Cucinotta D, Bernardi M, Cavalli G. Prevalence and severity of dementia among northern Italian centenarians. *Neurology* 1999; **53**: 416-419.
136. Fratiglioni L, Laurer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Lobo A, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; **54** (suppl 5): S10-S15.
137. Lobo A, Laurer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. 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** (Suppl 5): S4-S9.
138. Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Tachibana N, Komori K, Shigenobu K, Fukuhara R, Tanabe H. Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology* 2001; **57**: 839-844.
139. Pytel P, Cochran EJ, Bonner G, Nyenhuis DL, Thomas C, Gorelick PB. Vascular and Alzheimer-type pathology in an autopsy study of African-Americans. *Neurology* 2006; **66**: 433-435.
140. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; **51**: 1037-1044.
141. Zaccari J, Ince P, Brayne C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation - a systematic review. *BMC Neurol* 2006; **6**: 2.
142. Prencipe M, Santini M, Casini AR, Pezzella FR, Scaldaferrri N, Culasso F. Prevalence of non-dementing cognitive disturbances and their association with vascular risk factors in an elderly population. *J Neurol* 2003; **250**: 907-912.
143. Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, Peters KR, Donald A, Black SE, Bouchard RW, Gauthier SG, Guzman DA, Hogan DB, Kertesz A, Rockwood K; ACCORD Study Group. A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. *Neuroepidemiology* 2003; **22**: 265-274.
144. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Turtu F, Cavarzeran F, Amaducci L. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* 1990; **40**: 626-631.
145. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **60**: 628-633.
146. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of Chronic Disease in Older Italians: Comparing Self-Reported and Clinical Diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997; **26**: 995-1002.
147. Ferini-Strambi L, Marcone A, Garancini P, Danelon F, Zamboni M, Massussi P, Tedesi B, Smirne S. Dementing disorders in north Italy: prevalence study in Vescovato, Cremona Province. *Eur J Epidemiol* 1997; **13**: 201-204.
148. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Sacchetti L, Mariani E, Nativio V, Talerico T, Vettori C, Macini PL. Education, occupation, and prevalence of dementia: findings from the Conselice study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; **14**: 90-100.
149. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatr* 2002; **180**: 270-276.
150. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Bonaiuto S, Perissinotto E, Scarlato G, Farchi G, Inzitari D. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 41-48.
151. Szatmari S, Feketei, Csiba L, Kollar J, Sikula J, Bereczki D. Screening of vascular cognitive impairment on a Hungarian cohort. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; **53**: 39-43.
152. Tham W, Auchus AP, Thong M, Goh ML, Chang HM, Wong MC, Chen CP. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci* 2002; **203**: 49-52.
153. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol* 2001; **8**: 621-627.
154. van Kooten F, Kpudstaal PJ. Epidemiology of post-stroke dementia. *Haemostasis* 1998; **28**: 124-133.
155. Lin JH, Lin RT, Tai CT, Hsieh CL, Hsiao SF, Liu CK. Prediction of poststroke dementia. *Neurology* 2003; **61**: 343-348.
156. Loeb C, Gandolfo C, Conti M, Croce R. Dementia associated with lacunar infarctions. *Stroke* 1992; **23**: 1225-1229.
157. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, Gasparini M, Vanacore N, Vicenzini E, Lenzi GL. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology* 2004; **62**: 2193-2197.
158. Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E. Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. *Arch Neurol* 2003; **60**: 85-90.
159. Gorelick PB, Roman GC. Vascular dementia: a time to 'seize the moment'. *Neuroepidemiology* 1993; **12**: 139-140.
160. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993; **328**: 153-158.
161. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; **45**: 1161-1168.
162. Kokmen E, Whisnart JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology* 1996; **46**: 154-159.
163. Amar K, Wilcock G. Vascular dementia. *BMJ* 1996; **312**: 227-231.
164. Gorelick PB. Stroke prevention. *Arch Neurol* 1995; **52**: 347-355.
165. Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke* 1997; **28**: 459-463.
166. Gorelick PB, Erkinjuntti T, Hofman A, Rocca WA, Skoog I, Winblad B. Prevention of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; **13** (Suppl 3): S131-S139.
167. Nyenhuis DL, Gorelick PB. Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 1998; **46**: 1437-1448.

168. Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 1997; **28**: 526-530.
169. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; **347**: 1141-1145.
170. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994; **44**: 1246-1252.
171. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Inzitari D. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2000; **48**: 775-782.
172. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; **352**: 1347-1351.
173. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; **274**: 1846-1851.
174. Peila R, White LR, Petrovitch H, Masaki K, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-Asia aging study. *Stroke* 2001; **32**: 2882-2889.
175. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 64-74.
176. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, Dartigues JF, Engedal K, Hagnell O, Heeren TJ, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURO-DEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; **30**: 817-824.
177. Launer LJ, Feskens EJ, Kalmijn S, Kromhout D. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996; **143**: 219-227.
178. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, Renaud S, Breteler MB. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)* 1997; **153**: 185-192.
179. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik M, Tatemichi TK. Global hypoxic ischemic events increase the risk of dementia after stroke. *Ann Neurol* 1995; **38**: 290-291.
180. Sulkava R, Erkinjuntti T. Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurol Scand* 1987; **76**: 123-128.
181. Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia* 1995; **6**: 55-62.
182. Persson G, Skoog I. A prospective population study of psychological risk factors for late onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; **11**: 15-22.
183. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; **8**: 1-21.
184. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; **261**: 921-923.
185. Arregui A, Perry EK, Rossor M, Tomlinson BE. Angiotensin converting enzyme in Alzheimer's disease increased activity in caudate nucleus and cortical areas. *J Neurochem* 1982; **38**: 1490-1492.
186. Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashlach T, Kliot D, Tomer R. Progression of dementia associated with lacunar infarctions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; **16**: 71-77.
187. Szklo M, Cerhan J, Diez-Roux AV, Chambless L, Cooper L, Folsom AR, Fried LP, Knopman D, Nieto FJ. Estrogen replacement therapy and cognitive functioning in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1996; **144**: 1048-1057.
188. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; **279**: 688-695.
189. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; **48**: 626-632.
190. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; **43**: 250-260.
191. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; **53**: 670-678.
192. Mahler ME, Cummings JL. Behavioral neurology of multi-infarct dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991; **5**: 122-130.
193. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; **2**: 207-210.
194. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000; **59**: 23-30.
195. Benson DF, Cummings JL. Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1982; **39**: 616-620.
196. Ott BR, Saver JL. Unilateral amnesic stroke. Six new cases and a review of the literature. *Stroke* 1993; **24**: 1033-1042.
197. Alexander MP, Freedman M. Amnesia after anterior communicating artery aneurysm rupture. *Neurology* 1984; **34**: 752-757.
198. Sawada T, Kazui S. Anterior cerebral artery. In: Bogousslavsky J, Caplan L eds. *Stroke Syndromes*. Cambridge 1995; Cambridge University Press: p. 235-246.
199. Graff-Radford NR, Tranel D, Van Hoesen GW, Brandt JP. Diencephalic amnesia. *Brain* 1990; **113**: 1-25.
200. Barth A, Bogousslavsky J, Caplan L. Thalamic infarcts and hemorrhages. In: Bogousslavsky J, Caplan L eds. *Stroke Syndromes*. Cambridge 1995; Cambridge University Press: p. 169-181.
201. Pullicino P, Benedict R. Structural imaging in vascular dementia. In: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T eds. *Vascular dementia: current concepts*. New York 1996; Wiley: p. 247-292.
202. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; **117**: 859-876.
203. Wenchiang H, Caplan L. Caudate infarcts and hemorrhages. In: Bogousslavsky J, Caplan L eds. *Stroke Syndromes*. Cambridge 1995; Cambridge University Press: p. 284-289.
204. Desmond DW. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; **13** (Suppl 2): 53-57.
205. Roman G. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia. *Neurol Res* 2004; **26**: 454-458.
206. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting. A meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke* 2006; **37**: 2759-2769.
207. Haan J, Lanser JB, Zijderveld I, van der Does IG, Roos RA. Dementia in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type. *Arch Neurol* 1990; **47**: 965-967.
208. Levy E, Lopez-Otin C, Ghiso J, Geltner D, Frangione B. Stroke in Icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases. *J Exp Med* 1989; **169**: 1771-1778.
209. Babikian V, Ropper AH. Binswanger's disease: a review. *Stroke* 1987; **18**: 2-12.

210. Inzitari D, Erkinjuntti T, Wallin A, del Ser T, Romanelli M, Pantoni L. Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **903**: 510-521.
211. Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1237-1240.
212. van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, Haan J, van Buchem MA. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages-3rd-6th decades. *Radiology* 2003; **229**: 683-690.
213. van den Boom R, Lesnick Oberstein SA, van den Berg-Huysmans AA, Ferrari MD, van Buchem MA, Haan J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: structural MR imaging changes and apolipoprotein E genotype. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; **27**: 359-362.
214. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998; **51**: 452-457.
215. Ragooschke-Schumm A, Axer H, Fitzek C, Dichgans M, Peters N, Mueller-Hoecker J, Witte OW, Isenmann S. Intracerebral haemorrhage in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 1606-1607.
216. Maclean AV, Woods R, Alderson LM, Salloway SP, Correia S, Cortez S, Stopa EG. Spontaneous lobar haemorrhage in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 456-457.
217. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, Ferrari MD, Breuning MH, Haan J; Dutch CADASIL Research Group. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001; **57**: 1066-1070.
218. Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke* 2002; **33**: 67-71.
219. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995; **346**: 934-939.
220. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger G, Ebke M, Klockgether T, Gasser T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998; **44**: 731-739.
221. Leyhe T, Wiendl H, Buchkremer G, Wormstall H. CADASIL: underdiagnosed in psychiatric patients? *Acta Psychiatr Scand* 2005; **111**: 392-286.
222. Pantoni L, Pescini F, Inzitari D, Dotti MT. Postpartum psychiatric disturbances as an unrecognized onset of CADASIL. *Acta Psychiatr Scand* 2005; **112**: 241.
223. Opherck C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004; **127**: 2533-2539.
224. Amberla K, Waljas M, Tuominen S, Almkvist O, Poyhonen M, Tuisku S, Kalimo H, Viitanen M. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke* 2004; **35**: 1598-1602.
225. Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology* 2006; **66**: 1523-1526.
226. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, Kurtz A, Pointeau S, Vahedi K, Bousser MG, Chabriat H. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 175-180.
227. Schon F, Martin RJ, Prevett M, Clough C, Enevoldson TP, Markus HS. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 249-252.
228. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004; **127**: 2031-2038.
229. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999; **30**: 1230-1233.
230. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cecillon M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; **383**: 707-710.
231. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; **59**: 1134-1138.
232. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998; **5**: 219-233.
233. Mazzei R, Conforti FL, Lanza PL, Sprovieri T, Lupo MR, Gallo O, Patitucci A, Magariello A, Caracciolo M, Gabriele AL, Fera F, Valentino P, Bono F, Cenacchi G, Santoro G, Muglia M, Quattrone A. A novel Notch3 gene mutation not involving a cysteine residue in an Italian family with CADASIL. *Neurology* 2004; **63**: 561-564.
234. Dotti MT, Federico A, Mazzei R, Bianchi S, Scali O, Conforti FL, Sprovieri T, Guidetti D, Aguglia U, Consoli D, Pantoni L, Sarti C, Inzitari D, Quattrone A. The spectrum of Notch3 mutations in 28 Italian CADASIL families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 736-738.
235. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol* 2000; **47**: 388-391.
236. Coto E, Menendez M, Navarro R, Garcia-Castro M, Alvarez V. A new de novo Notch3 mutation causing CADASIL. *Eur J Neurol* 2006; **13**: 628-631.
237. Hagele C, Groden C, Niemeyer R, Stavrou D, Colmant HJ. Subcortical angiopathic encephalopathy in a German kindred suggests an autosomal dominant disorder distinct from CADASIL. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; **108**: 231-240.
238. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001; **56**: 628-634.
239. Auer DP, Putz B, Gossel C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; **218**: 443-451.
240. Ruchoux MM, Maurage CA. CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; **56**: 947-964.
241. Mayer M, Straube A, Bruening R, Uttner I, Pongratz D, Gasser T, Dichgans M, Muller-Hocker J. Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL. *J Neurol* 1999; **246**: 526-532.
242. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th Ed. Washington DC; 1994.
243. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992; **42**: 473-480.
244. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. The ICD-10 criteria for vascular dementia. *Dementia* 1994; **5**: 185-188.
245. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; **32**: 632-637.
246. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Molsa PK, Gustafson L, Brun A, Fischer P, Erkinjuntti T, Rosen W, Paik MC, Tatemichi TK. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997; **49**: 1096-1105.
247. Fischer P, Jellinger K, Gatterer G, Danielczyk W. Prospective neuropathological validation of Hachinski's Ischaemic Score in dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: 580-583.
248. Brust JC. Vascular dementia is overdiagnosed. *Arch Neurol* 1988; **45**: 799-801.

249. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996; **27**: 30-36.
250. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke* 1997; **28**: 785-792.
251. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000; **31**: 2952-2957.
252. Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, Chang FL, Skinner K, Tasaki C, Jagust WJ. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; **57**: 191-196.
253. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Junior C, Herrmann FR, Mulligan R, Michel JP, Bouras C. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; **49**: 690-694.
254. Korczyn AD. Mixed dementia-the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **977**: 129-134.
255. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia [letter]. *Neurology* 1993; **43**: 2159-2160.
256. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* 1994; **5**: 130-132.
257. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; **54**: 447-451.
258. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, Ostbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001; **57**: 714-716.
259. Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, Rockwood K. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Stroke* 2002; **33**: 1999-2002.
260. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalra RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; **37**: 2220-2241.
261. Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. Drug treatment in Lewy body dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; **8**: 188-197.
262. Almkvist O. Neuropsychological deficits in vascular dementia in relation to Alzheimer's disease: reviewing evidence for functional similarity or divergence. *Dementia* 1994; **5**: 203-209.
263. Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, Hachinski V. Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **64**: 18-24.
264. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; **45**: 461-466.
265. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; **277**: 813-817.
266. Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association, IV edition, 1994.
267. Ferro JM, Caeiro L, Verdelho A. Delirium in acute stroke. *Curr Opin Neurol* 2002; **15**: 51-55.
268. Caeiro L, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in the first days of acute stroke. *J Neurol* 2004; **251**: 171-178.
269. Henon H, Lebert F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Pasquier F, Leys D. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke* 1999; **30**: 773-779.
270. Sheng AZ, Shen Q, Cordato D, Zhang YY, Yin Chan DK. Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; **54**: 1192-1198.
271. Gustafson Y, Olsson T, Eriksson S, Asplund K, Bucht G. Acute confusional states (delirium) in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1991; **1**: 257-264.
272. Gustafson Y, Olsson T, Asplund K, Hagg E. Acute confusional state (delirium) soon after stroke is associated with hypercortisolism. *Cerebrovasc Dis* 1993; **3**: 33-38.
273. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999; **28**: 551-556.
274. Ferro JM. Iperacute cognitive stroke syndromes. *J Neurol* 2001; **248**: 841-849.
275. Pedersen PM, Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Rasachou HO, Olsen TS. Manual and oral apraxia in acute stroke, frequency and influence outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; **80**: 685-692.
276. Pedersen PM, Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Rasachou HO, Olsen TS. Impaired orientation in acute stroke: frequency, determinants, and time course of recovery: The Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 1998; **8**: 90-96.
277. Pedersen PM, Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Rasachou HO, Olsen TS. Hemineglect in acute stroke-incidence and prognostic implications. The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; **76**: 122-127.
278. Pedersen PM, Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Rasachou HO, Olsen TS. Orientation in the acute and chronic stroke patient: impact on ADL and social activities. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; **77**: 336-339.
279. Pedersen PM, Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Rasachou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol* 1995; **38**: 659-666.
280. Paolucci S, Antonucci G, Gialloreti LE, Trabalesi M, Lubich S, Pratesi L, Palombi L. Predicting stroke in patient rehabilitation outcome: the prominent role of neuropsychological disorders. *Eur Neurol* 1996; **36**: 385-390.
281. Sterzi R, Bottini G, Celani MG, Righetti E, Lamassa M, Ricci S, Vallar G. Hemianopia, hemianaesthesia, and hemiplegia after right and left hemisphere damage. A hemispheric difference. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; **56**: 308-310.
282. Raven JC. CPM Coloured Progressive Matrices. Firenze 1984; OS.
283. Rey A. Reattivo delle figure A e B. Firenze 1983; OS.
284. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana dei test neuropsicologici. (In: European Symposium on Epidemiology of Multiple Sclerosis. Milano, 20-21 March 1986. Proceedings). *Ital J Neurol Sci* 1987; **6** (Suppl 8): 1-20.
285. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; **55**: 1621-1626.
286. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189-198.
287. Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona N, Vallar G, Cappa SF. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Arch Psicol, Neurol Psichiatria* 1986; **47**: 477-506.
288. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Experimental Edition. Boston: Aphasia Research Center 1976; Boston University.
289. Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol [Hum Learn]* 1980; **6**: 174-215.
290. Huber W, Poeck K, Weniger D, Willmes K. AAT - Aachener aphasia test. Hogrefe 1983.

291. Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laiacona M, Papagno C, Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children.. 1987; 8: 539-548.
292. Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. The Psychological Corporation, Harcourt Brace and Company, San Antonio 1997.
293. Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurology* 1973; 23: 658-664.
294. Diller L. Studies in Cognition and Rehabilitation in Hemiplegia. New York (NY) 1971; University Medical Center.
295. Friedman PJ. Clock drawing in acute stroke. *Age Ageing* 1991; 20: 140-145.
296. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol* 1996; 36: 378-384.
297. Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacona M, Capitani E. Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 305-309.
298. Laiacona M, Inzaghi MG, De Tanti A, Capitani E. Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test. *Neurol Sci* 2000; 21: 279-291.
299. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298: 199-209.
300. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-919.
301. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
302. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-284.
303. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
304. Mori E, Ishii K, Hashimoto M, Imamura T, Hirono N, Kitagaki H. Role of functional brain imaging in the evaluation of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 Suppl 3: S91-S101.
305. Erkinjuntti T, Larsen T, Sulkava R, Ketonen L, Laaksonen R, Palo J. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 36-43.
306. Hughes JR, Shanmugham S, Wetzel LC, Bellur S, Hughes CA. The relationship between EEG changes and cognitive functions in dementia: a study in a VA population. *Clin Electroencephalogr* 1989; 20: 77-85.
307. Dunkin JJ, Osato S, Leuchter AF. Relationships between EEG coherence and neuropsychological tests in dementia. *Clin Electroencephalogr* 1995; 26: 47-59.
308. d'Onofrio F, Salvia S, Petretta V, Bonavita V, Rodriguez G, Tedeschi G. Quantified-EEG in normal aging and dementias. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 336-345.
309. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC. Electroencephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994; 51: 280-284.
310. Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, Inzitari D. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: What can be learned from experimental models. *J Neurol Sci* 2002; 15: 263-266.
311. Sattel H, Forstl H, Biedert S. Senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia investigated by transcranial Doppler sonography. *Dementia* 1996; 7: 41-46.
312. Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Olenn TC, Saver JL. Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging* 2001; 11: 229-235.
313. Shiogai T, Uebo C, Makino M, Mizuno T, Nakajima K, Furuhashi H. Acetazolamide vasoreactivity in vascular dementia and persistent vegetative state evaluated by transcranial harmonic perfusion imaging and Doppler sonography. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 445-453.
314. Matteis M, Silvestrini M, Troisi E, Bragoni M, Vernieri F, Caltagirone C. Cerebral hemodynamic patterns during stimuli tasks in multi-infarct and Alzheimer types of dementia. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 374-380.
315. Provinciali L, Minciotti P, Ceravolo G, Angeleri F, Sanguineti CM. Transcranial Doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia. *Eur Neurol* 1990; 30: 98-103.
316. Gur AY, Bornstein NM. TCD and the Diamox test for testing vasomotor reactivity: clinical significance. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35 (Suppl 3): 51-56.
317. Pfefferkorn T, von Stuckrad-Barre S, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M. Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in CADASIL: A transcranial Doppler sonography study. *Stroke* 2001; 32: 17-21.
318. Puls I, Hauck K, Demuth K, Horowski A, Schliesser M, Dorfler P, Scheel P, Toyka KV, Reiners K, Schoning M, Becker G. Diagnostic impact of cerebral transit time in the identification of microangiopathy in dementia: A transcranial ultrasound study. *Stroke* 1999; 30: 2291-2295.
319. Scheel P, Puls I, Becker G, Schoning M, Dichgans M. Volume reduction in cerebral blood flow in patients with vascular dementia [Letter]. *Lancet* 1999; 354: 2137.
320. Liebetrau M, Herzog J, Kloss CU, Hamann GF, Dichgans M. Prolonged cerebral transit time in CADASIL: a transcranial ultrasound study. *Stroke* 2002; 33: 509-512.
321. Angeli S, Carrera P, Del Sette M, Assini A, Grandis M, Biancolini D, Ferrari M, Gandolfo C. Very high prevalence of right-to-left shunt on transcranial Doppler in an Italian family with cerebral autonomic dominant angiopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur Neurol* 2001; 46: 198-201.
322. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardacre J, Morris J, Macfarlane G, McCollum C. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 1119-1124.
323. Uekermann J, Suchan B, Daum I, Kseibi S, Perthel M, Laas J. Neuropsychological deficits after mechanical aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2005; 14: 338-343.
324. Russell D, Bornstein N. Methods of detecting potential causes of vascular cognitive impairment after coronary artery bypass grafting. *J Neurol Sci* 2005; 229-230: 69-73.
325. Russell D. Cerebral microemboli and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 211-214.
326. Dierckx RA, Vandewoude M, Sacrens J, Hartoko T, Marien P, Capiu 1, Vervaeke A, Dobbelaire A, De Deyn PP. Sensitivity and specificity of 99Tcm-HMPAO single-headed SPECT in dementia. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 792-797.
327. Duara R, Barker W, Loewenstein D, Pascal S, Bowen B. Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1989; 29 (Suppl 3): 9-15.
328. Nagata K, Kondoh Y, Atchison R, Sato M, Satoh Y, Watahiki Y, Hirata Y, Yokoyama E. Vascular and metabolic reserve in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 301-307.
329. Nagata K, Maruya H, Yuya H, Terashi H, Mito Y, Kato H, Sato M, Satoh Y, Watahiki Y, Hirata Y, Yokoyama E, Hatazawa J. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 252-261.
330. Cohen RA, Paul RH, Zawacki TM, Sethi M, Ott BR, Moser DJ, Stone W, Noto R, Gordon N. Single photon emission computed tomography, magnetic resonance imaging hypointensity, and cognitive impairments in patients with vascular dementia. *J Neuroimaging* 2001; 11: 253-260.

331. De Reuck J, Decoo D, Hasenbroekx MC, Lainont B, Santens P, Goethals P, Strijckmans K, Lemahieu I. Acetazolamide vasoreactivity in vascular dementia: a positron emission tomographic study. *Eur Neurol* 1999; **41**: 31-36.
332. De Reuck J, Santens P, Strijckmans K, Lemahieu I; European Task Force on Age-Related White Matter Changes. Cobalt-55 positron emission tomography in vascular dementia: significance of white matter changes. *J Neurol Sci* 2001; **193**: 1-6.
333. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002; **33**: 2351-2356.
334. Parnetti L, Reboldi GP, Gallai V. Cerebrospinal fluid pyruvate levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 2000; **54**: 735-737.
335. Bonelli RM, Aschoff A, Jirikowski G. Cerebrospinal fluid tissue transglutaminase in vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; **203-204**: 207-209.
336. Nagga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J. Cerebrospinal Fluid Phospho-Tau, Total Tau and beta-Amyloid(1-42) in the Differentiation between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; **14**: 183-190.
337. Wallin A, Sjogren M. 49 Cerebrospinal fluid cytoskeleton proteins in patients with subcortical white-matter dementia. *Mech Ageing Dev* 2001; **122**: 1937-1949.
338. Tarkowski E, Issa R, Sjogren M, Wallin A, Blennow K, Tarkowski A, Kumar P. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF-beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2002; **23**: 237-243.
339. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol* 1999; **19**: 223-230.
340. Sulkava R, Viinikka L, Erkinjuntti T, Roine R. Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase is decreased in multi-infarct dementia, but unchanged in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 549-551.
341. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970; **11**: 205-242.
342. Erkinjuntti T, Bowler JV, DeCarli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT, Pantoni L, Rockwood K, Scheltens P, Wahlund L-O, Desmond DW. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; **13** (suppl.3): S81-S90.
343. Pantoni L, Basile AM, Romanelli M, Piccini C, Sarti C, Nencini P, Inzitari D. Abulia and cognitive impairment in two patients with capsular genu infarct. *Acta Neurol Scand* 2001; **104**: 185-190.
344. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, van Buchem MA, van Dijk EJ, Hofman PA, Karas G, Kjartansson O, de Leeuw FE, Prins ND, Schmidt R, Visser MC, Weinstein HC, Barkhof F. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 2003; **34**: 1907-1912.
345. Pantoni L, Leys D, Fazekas F, Longstreth WT Jr, Inzitari D, Wallin A, Filippi M, Scheltens P, Erkinjuntti T, Hachinski V. Role of white matter lesions in cognitive impairment of vascular origin. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; **13** (Suppl 3): S49-S54.
346. Leys D, Erkinjuntti T, Desmond DW, Schmidt R, Englund E, Pasquier F, Parnetti L, Ghika J, Kalaria RN, Chabriat H, Scheltens P, Bogousslavsky J. Vascular dementia: the role of cerebral infarcts. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; **13** (Suppl 3): S38-S48.
347. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995; **26**: 1293-1301.
348. Inzitari D, Romanelli M, Pantoni L. Leukoaraiosis and cognitive impairment. In: O'Brien J, Ames D, Burns A eds. *Dementia, Second edition*. London 2000; Edward Arnold Publishers: 635-653.
349. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997; **28**: 652-659.
350. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* 2002; **13** (Suppl 2): 7-10.
351. Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002; **203-204**: 221-225.
352. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology* 2000; **14**: 224-232.
353. Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, Bianchi C, Beneke M, Erkinjuntti T, Wallin A. 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.
354. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1996; **27**: 2262-2270.
355. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; **27**: 1274-1282.
356. Lopez OL, Becker JT, Jungreis CA, Rezek D, Estol C, Boller F, DeKosky ST. Computed tomography—but not magnetic resonance imaging—identified periventricular white-matter lesions predict symptomatic cerebrovascular disease in probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; **52**: 659-664.
357. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, Greenlick MR, Hadley E, Moye L, Perry HM Jr., Schron E, Wegener V. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 2154-2160.
358. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH, et al. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990; **15**: 361-369.
359. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; **312**: 801-805.
360. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; **44**: 411-415.
361. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; **358**: 1033-1041.
362. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; **21**: 875-886.
363. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. 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**: 1069-1075.
364. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004034.
365. Skoog I. The relationship between blood pressure and dementia: a review. *Biomed Pharmacother* 1997; **51**: 367-375.
366. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999; **281**: 438-445.

367. Guo Z, Viitanen M, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and incidence of dementia in a very old sample: dependent on initial cognition. *J Am Geriatr Soc* 1999; **47**: 723-726.
368. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, PROGRESS MRI Substudy Investigators. 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**: 1644-1650.
369. Meyer JS, Judd BW, Tawaklna T, Rogers RL, Mortel KF. Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA* 1986; **256**: 2203-2209.
370. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; **56**: 1154-1166.
371. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci* 2004; **226**: 67-70.
372. Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, Mortel KF, Lotfi J. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1989; **37**: 549-555.
373. Williams PS, Rands G, Orrel M, Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001296.
374. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; **42**: 857-865.
375. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999; **53**: 1319-1327.
376. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. 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.
377. Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD000147.
378. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **977**: 513-522.
379. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia. An open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002; **203-204**: 141-146.
380. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 1283-1290.
381. Schneider LS, Olin JT. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol* 1994; **51**: 787-798.
382. 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.
383. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Group. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. *Eur Neurol* 1996; **36**: 315-321.
384. Kittner B, Rossner M, Rother M. Clinical trials in dementia with propentofylline. *Ann N Y Acad Sci* 1997; **826**: 307-316.
385. Parnetti L, Ambrosoli L, Agliati G, Caratozzolo P, Fossati L, Frattola L, Martucci N, Murri L, Nappi G, Puca FM, Poli A, Girardello R, Senin U. Positirelin in the treatment of vascular dementia: a double-blind multicentre study vs placebo. *Acta Neurol Scand* 1996; **93**: 456-463.
386. Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* 2000; **175**: 116-123.
387. Pantoni L, Del Ser T, Sogliani AG, Amigoni S, Spadari G, Binelli D, Inzitari D. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; **36**: 619-624.
388. Lunn S, Crawley F, Harrison MJ, Brown MM, Newman SP. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 1999; **9**: 74-81.
389. Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, Kappelle LJ. Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2000; **247**: 669-676.
390. Bignamini AA. Il consenso di chi non può consentire: etica e GCP a confronto. *Medicina e Morale* 1999; (6): 1087-1105.
391. Kim SY, Caine ED. Utility and limits of the mini mental state examination in evaluating consent capacity in Alzheimer's disease. *Psychiatr Serv* 2002; **53**: 1322-1324.
392. Kim SY, Karlawish JH, Caine ED. Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; **10**: 151-165.
393. Kim SY, Caine ED, Currier GW, Leibovici A, Ryan JM. Assessing the competence of persons with Alzheimer's disease in providing informed consent for participation in research. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 712-717.
394. Pucci E, Belardinelli N, Borsetti G, Rodriguez D, Signorino M. Information and competency for consent to pharmacologic clinical trials in Alzheimer disease: an empirical analysis in patients and family caregivers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; **15**: 146-154.
395. Etchells E, Darzins P, Silberfeld M, Singer PA, McKenny J, Naglie G, Katz M, Guyatt GH, Molloy DW, Stang D. Assessment of patient capacity to consent to treatment. *J Gen Intern Med* 1999; **14**: 27-34.
396. Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. S.O. n. 162 alla G.U. n. 191 del 18 agosto 1997: § 4.8.12.
397. Kim SY, Cox C, Caine ED. Impaired decision-making ability in subjects with Alzheimer's disease and willingness to participate in research. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 797-802.
398. National Bioethics Advisory Commission. Research Involving Persons with Mental Disorders That May Affect Decisionmaking Capacity, December 1998. <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>
399. Wendler D. Informed consent, exploitation and whether it is possible to conduct human subjects research without either one. *Bioethics* 2000; **14**: 310-339.
400. Dresser R. Advance directives in dementia research: promoting autonomy and protecting subjects. *IRB* 2001; **23**: 1-6.
401. Koppelman ER. Dementia and dignity: towards a new method of surrogate decision making. *J Med Philos* 2002; **27**: 65-85.
402. Wendler D, Martinez RA, Fairclough D, Sunderland T, Emanuel E. Views of potential subjects toward proposed regulations for clinical research with adults unable to consent. *Am J Psychiatry*; **159**: 585-591.
403. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, Felicetti T, Giacino JT, Harley JP, Harrington DE, Herzog J, Kneipp S, Laatsch L, Morse PA. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; **81**: 1596-1615.