

## LA DEMENZA VASCOLARE SOTTOCORTICALE: LUCI ED OMBRE

GIUSEPPE ZELANTE, ALFIO CATALANO, RICCARDO RICCERI, LUIGI RAMPOLLO, LIBORIO RAMPOLLO

Università degli Studi di Catania, Dipartimento "G.F.Ingrassia", Sezione di Neuroscienze - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele "G.Rodolico", Catania

*[Subcortical vascular dementia: lights and shadows]*

### ABSTRACT

SIVD "subcortical ischemic vascular dementia" represents an important and homogeneous subtype of Vascular Dementia, related to small vessel disease that includes two different aspects, represented by the Binswanger's disease and lacunar state<sup>(1)</sup>. The syndrome is defined clinically by cognitive impairment and evidence of subcortical vascular brain injury, including lacunar infarcts (lacunar state's lesions) and deep white matter lesions (WMLs)<sup>(1)</sup>. Lacunar state and Binswanger's syndrome represent only a small part of a more complex disease.

In fact, classification is difficult, remaining a not clear and universally accepted definition<sup>(1)</sup>. Symptoms include motor and cognitive dysexecutive slowing, forgetfulness, dysarthria, mood changes, urinary symptoms and short-stepped gait<sup>(2)</sup>. These manifestations probably result from ischemic interruption of parallel circuits from the prefrontal cortex to the basal ganglia<sup>(2)</sup>.

The involvement of these circuits has also been enhanced by the results obtained from neurophysiology studies, performed by transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients with this form of dementia, showing cortical-excitability changes.

Currently, brain imaging is necessary for the diagnosis, especially MRI. Many cardio-cerebrovascular risk factors are involved, but hypertension is the most important because it is the most correlated with the small vessel disease. Primary prevention of these risk factors is considered the best treatment for SIVD<sup>(2)</sup>.

**Key words:** Dementia, subcortical dementia, vascular dementia, lacunar state, Binswanger's disease.

*Received January 16, 2012; Accepted January 16, 2012*

### Terminologia e storia della SIVD

Il termine sottocorticale si riferisce sia al tipo di manifestazioni cliniche che alla localizzazione delle lesioni che sono principalmente localizzate ai gangli della base, alla sostanza bianca cerebrale e al mesencefalo contrariamente a quanto accade nella demenza di Alzheimer (AD), mentre il termine di "malattia di Binswanger" o di "encefalite sottocorticale cronica di Binswanger", è stato usato in una comunicazione agli psichiatri tedeschi a Monaco nel 1902 da Alois Alzheimer, che alcuni mesi prima aveva riportato lo studio istologico di un singolo caso il cui quadro clinico corrispondeva a quelli descritti da Binswanger. Nel 1962 Olszewski propose una ridefinizione della malattia col termine di "SAE" ovvero "encefalopatia sottocorticale arteriosclerotica tipo Binswanger" intendendo una arte-

riosclerosi dei piccoli vasi della sostanza bianca profonda e dei nuclei della base, parallelamente alla presenza di piccoli infarti e lieve demielinizzazione delle fibre lunghe. Tuttavia sulla base di ulteriori acquisizioni cliniche e neuropatologiche, nel 1995 Kaplan ha proposto una nuova dizione ovvero "leucoencefalopatia microvascolare cronica", con la quale si voleva esprimere una patologia vascolare della sostanza bianca sottocorticale comune a condizioni cliniche differenti. Furono infine Roman e collaboratori in un loro recente studio a coniare il termine SIVD.

La SIVD è un sottotipo del gruppo delle demenze vascolari. Queste, secondo la classificazione del National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)<sup>(3)</sup>, sono suddivise

in demenza multi-infartuale, demenza da singoli infarti strategici, demenza da patologia dei piccoli vasi e altre forme comprendenti quella emorragica e da ipoperfusione. Ogni forma riconosce cause, aspetti clinici e neuroradiologici propri. Secondo questa classificazione la demenza vascolare da patologia dei piccoli vasi comprende a sua volta due entità separate ovvero la Malattia di Binswanger e lo stato lacunare:

- Stato lacunare - La sindrome lacunare fu per prima descritta da Marie<sup>(4)</sup> e Ferrand<sup>(5)</sup>. Le sue caratteristiche cliniche sono l'emiparesi improvvisa, la demenza, la disartria, disturbi dell'andatura e incontinenza urinaria. E' caratterizzata dalla presenza di piccoli infarti cerebrali di diametro inferiore al centimetro e mezzo (<15mm) rappresentati da lesioni cavitate chiamate lacune tipicamente localizzate nei nuclei della base, nella capsula interna, nel ponte e nel centro semiovale e da microinfarti delle dimensioni di micron localizzati sia in strutture corticali che sottocorticali che nella maggior parte dei casi non vanno in contro a formazioni cavitari, contrariamente alle lacune.

- Malattia di Binswanger - Otto Binswanger descrisse per primo otto casi di deterioramento mentale lento e progressivo con importanti alterazioni della sostanza bianca e dilatazione ventricolare<sup>(6)</sup>. Alzheimer successivamente riportò le caratteristiche microscopiche includendo: gliosi, ialinizzazione della sostanza bianca, fibrosi intinale e restringimento delle arterie lenticolo-striatali, perforanti del talamo e midollari<sup>(7)</sup>. Il quadro clinico sembra essere caratterizzato da demenza progressiva e insidiosa, ipertensione arteriosa persistente e segni focali. Spesso è anche presente aumento dei ventricoli<sup>(8,9)</sup>. L'età media di insorgenza è intorno a 60 anni<sup>(10)</sup>.

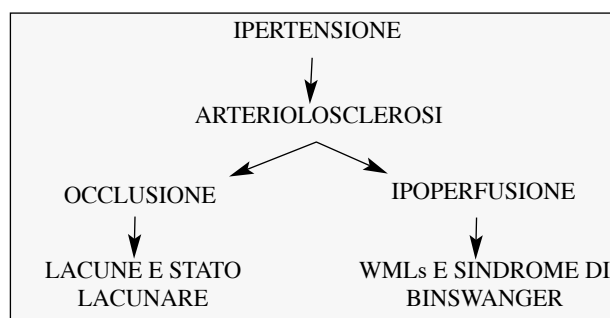
Secondo una recente classificazione<sup>(2)</sup> la demenza vascolare vede oggi la distinzione tra Demenza da patologia dei grossi vasi, Demenza da patologia dei piccoli vasi, Demenza da ipoperfusione-ischemia e Demenza vascolare emorragica. In questa classificazione la demenza vascolare da patologia dei piccoli vasi viene suddivisa in: demenza vascolare sottocorticale o SIVD, comprendente a sua volta la malattia di Binswanger, lo stato lacunare ed il sottotipo genetico CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy)<sup>(11)</sup>, e la demenza cortico-sottocorticale che comprende l'angiopatia arteriosclerotica e ipertensiva, l'angiopatia amiloide, la malattia collageno-vascolare con demenza e le occlusioni venose.

## Epidemiologia

Sebbene inizialmente si pensasse che questo tipo di demenza fosse meno frequente rispetto alla demenza vascolare da infarti corticali multipli, recentemente è stato dimostrato come la forma da patologia dei piccoli vasi e quella ipoperfusiva siano le più frequenti con una proporzione della demenza a piccoli vasi stimata tra il 36 e il 67%<sup>(12)</sup>. Le lacune rappresentano il 10-30 % degli infarti sintomatici con una prevalenza stimata di 13,4 persone su 100.000<sup>(13)</sup>, ma occorre ricordare che molte lacune insorgono in maniera subdola o addirittura silente<sup>(14,15)</sup>. Si stima, infatti, che nella popolazione generale il 10-20% abbia lacune silenti<sup>(16,17,18)</sup>. Inoltre studi effettuati con RM in persone di età avanzata (>65 aa) hanno dimostrato la presenza di lesioni della sostanza bianca fino al 90% dei casi studiati<sup>(19,20)</sup>.

## Fisiopatologia

Due sono le principali vie fisiopatologiche coinvolte nella SIVD (vedi Figura 1): nella prima, per occlusione del lume arteriolare causato dalla lipoiolinosi, si verifica la formazione di lacune che conducono allo stato lacunare (*"état lacunaire"*); nella seconda l'ipoperfusione secondaria alla stenosi delle arteriole midollari causa un diffuso e incompleto infarto della sostanza bianca profonda con un quadro clinico tipico della malattia di Binswanger<sup>(21,22)</sup>.



**Figura 1:** Fisiopatologia della SIVD<sup>(2)</sup>

Riassumendo, partendo da un profilo di rischio cardio-cerebrovascolare (soprattutto l'ipertensione), si arriva al danno di parete con arteriosclerosi che successivamente porta da una parte all'occlusione dei vasi e quindi all'ischemia o infarto completo e da qui allo stato lacunare, dall'altro lato alla stenosi critica dei vasi con infarto incompleto e infine malattia di Binswanger.

Da un punto di vista neuroradiologico, le due lesioni corrispondenti alle vie fisiopatologiche descritte sono nel primo caso le lacune (vedi Tabella 1) e nel secondo le *white matter lesions* (WMLs). I principali meccanismi fisiopatologici coinvolti nelle alterazioni del microcircolo nella SIVD sono: l'aumento della resistenza al flusso, la perdita dei meccanismi di autoregolazione, fattori emoreologici, disfunzioni dell'endotelio, alterazioni della BEE e la dilatazione degli spazi perivascolari<sup>(23,24,25,26,27)</sup>.

<b>Lacune</b>	Queste come anche sottolineato dal riquadro fisiopatologico, sono il risultato dell'occlusione di arteriole lenticolostriatali, perforanti talamiche e bulbari. Vanno distinte dagli spazi perivascolari dilatati (état cribrè). In genere questi ultimi hanno, all'interno degli spazi, dei vasi piccoli e non hanno aree necrotiche, macrofagi e/o detriti cellulari <sup>(41)</sup> . <b>Distribuzione in percentuale delle lacune<sup>(42)</sup>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sostanza bianca frontale = 35%</li> <li>• Putamen = 16%</li> <li>• Caudato = 8%</li> <li>• Talamo = 8%</li> </ul>
<b>WMLs</b>	Recenti studi hanno evidenziato l'importanza delle WMLs nella patofisiologia della demenza vascolare <sup>(43,44,45,46)</sup> . Le WMLs sono anatomicamente distinte in WMLs periventricolari e WMLs della sostanza bianca sottocorticale profonda. Utilizzando la TC o la RM, tali lesioni sono state riscontrate nel 22% dei soggetti con età inferiore a 40 anni e nel 30-60% di quelli con più di 65 anni <sup>(47)</sup> , mentre nei soggetti con demenza vascolare o AD, le WMLs sono state riscontrate in quasi il 100% <sup>(48)</sup> dei casi aumentando la sensibilità della diagnosi e della specificità rispettivamente a 88 e 95% <sup>(49)</sup> .

**Tabella 1:** Lesioni principali della SIVD<sup>(2)</sup>

## Neuropatologia

**Microangiopatia** - La SIVD è stata chiamata anche "demenza dei piccoli vasi", mettendo in risalto nella sua patogenesi il ruolo svolto dalla patologia del microcircolo. La microangiopatia è principalmente correlata all'invecchiamento<sup>(28)</sup>, all'ipertensione arteriosa<sup>(29)</sup>, al diabete mellito<sup>(30)</sup> ed anche alla iperomocisteinemia<sup>(31)</sup>. Il danno microangiopatico sembra avere inizio intorno alla quarta, quinta decade di vita, con interessamento principale dei lobi frontali e successivamente anche ai lobi parietali, temporali ed occipitali<sup>(28)</sup>. L'entità delle lesioni della sostanza bianca correla inoltre con la gravità del processo arteriosclerotico che colpisce le arterie midollari<sup>(32,33)</sup>. Le lesioni microangiopatiche principali che si riscontrano nella SIVD sono tre<sup>(14,34)</sup>:

- Microateromatosi
- Lipoalinosi

- Necrosi fibrinoide

Queste lesioni, frequenti nei soggetti ipertesi, sono responsabili della occlusione o del restringimento dei piccoli vasi e degli infarti lacunari. Le lesioni della sostanza bianca includono<sup>(35,36,37)</sup>:

- Demielinizzazione con risparmio delle fibre a U (fibre localizzate nei punti di contatto tra materia grigia e sostanza bianca)
- Alterazioni delle arterie penetranti o perforanti
- Perdita di oligodendrociti
- Stato cribroso - multiple cavità a bordi lisci e netti contenenti più vasi.

Possibile anche il ruolo di alcuni fattori genetici nello sviluppo di tale patologia. La loro importanza è evidenziata in modelli genetici di malattia cerebrovascolare sottocorticale come la CADASIL, dovuta ad una mutazione del gene Notch 3 sul cromosoma 19q12<sup>(11)</sup>. Altri potenziali fattori genetici coinvolti nella SIVD comprendono il polimorfismo del gene per l'enzima che converte l'angiotensina<sup>(38)</sup>, il gene per la metil-tetraidrofolato-reduttasi<sup>(39)</sup> e il gene per l'apoproteina E<sup>(40)</sup>.

L'importanza di queste lesioni è tuttavia controversa, in quanto le WMLs possono anche essere ritrovate in individui in età avanzata cognitivamente normali, sebbene la loro prevalenza sia maggiore in soggetti con demenza vascolare<sup>(50)</sup>.

Importanti studi hanno inoltre dimostrato come le WMLs potrebbero avere un ruolo importante dal punto di vista clinico potendo correlare con il grado di deterioramento cognitivo in base alla loro localizzazione e alla loro dimensione<sup>(51)</sup>. In realtà più che una correlazione con il deterioramento cognitivo, sembra che le WMLs correlino con la disfunzione esecutiva, probabilmente per coinvolgimento nell'interruzione di importanti circuiti cerebrali come quelli prefrontali-sottocorticali o quelli interemisferici<sup>(52)</sup>.

Morfologicamente la triade che contraddistingue tali lesioni è formata da<sup>(47,48,53,54)</sup>:

1. demielinizzazione
2. perdita assonale
3. infarti lacunari, prevalentemente localizzate ai lobi frontali, parietale, occipitale e alla zona periventricolare.

Dal punto di vista invece patogenetico le WMLs sembrano essere dovute principalmente a due cause<sup>(55)</sup>:

- Iperperfusione cronica
- Edema ricorrente per danneggiamento della BEE

## Neurofisiologia, clinica e diagnosi della SIVD

Le manifestazioni cliniche della SIVD includono sintomi sia neurologici che cognitivi. Neurologicamente, si osservano disturbi piramidali, segni pseudobulbari (come disartria, disfagia, riso e pianto spastico, deambulazione a piccoli passi), segni cerebellari (atassia), frequenti cadute e segni extrapiramidali con rallentamento motorio, rigidità, compromissione dei movimenti complessi e della postura<sup>(56,57)</sup>. Dal punto di vista cognitivo si osservano invece un rallentamento psicomotorio, disfunzione esecutiva, deficit mnesici, alterazioni del linguaggio, dell'emotività, dell'umore e della personalità<sup>(58)</sup>. Si ipotizza che tale sintomatologia sia il risultato di una interruzione su base ischemica dei circuiti prefrontali-sottocorticali<sup>(59,60,61)</sup>. Questi circuiti infatti sono alla base di importanti abilità cognitive come le funzioni esecutive, la memoria, il comportamento, l'emotività ed il linguaggio<sup>(62)</sup>.

In particolare, la disfunzione esecutiva riveste un ruolo predominante: si manifesta principalmente con perdita della capacità di programmazione delle azioni, perdita di concentrazione, fluttuazioni dell'attenzione, incapacità nell'inibire comportamenti non appropriati. Ne deriva pertanto un comportamento disinibito, con impulsività eccessiva e cambiamenti di personalità. La disesecutività è principalmente ascritta a lesione delle connessioni tra nuclei della base e corteccia prefrontale<sup>(60)</sup>, mentre l'apatia, l'abulia ed il mutismo acinetico sono da ascrivere maggiormente a disconnessioni tra corteccia prefrontale e corteccia cingolata anteriore<sup>(61)</sup>.

Il coinvolgimento di questi circuiti è stato anche dimostrato tramite studi di neurofisiologia che hanno visto l'applicazione della stimolazione magnetica transcranica (TMS) nei pazienti affetti da demenza vascolare sottocorticale<sup>(63)</sup>.

La TMS è una tecnica neurofisiologica non invasiva in grado di studiare sia la corteccia motoria che il tratto corticospinale<sup>(64)</sup>. Grazie ad essa possono essere analizzati diversi parametri. Tra questi, la soglia motoria a riposo o *resting motor threshold* (rMT) rappresenta un parametro molto importante perché indice del livello di eccitabilità della membrana neuronale dei neuroni corticali.

In questi studi è stato osservato un cambiamento dell'eccitabilità corticale ed in particolare un aumento, nei pazienti affetti da vari tipi di demenza sia corticale (malattia di Alzheimer) che sottocorticale (SIVD) nei confronti di soggetti affetti da patologie cerebrovascolari ma non dementi e

soggetti sani<sup>(63,65)</sup>. Tale aumento sembra essere correlato con l'aumento delle vie neurotrasmettitoriali glutammatergiche eccitatorie<sup>(66)</sup>, dove il glutammato, prodotto in eccesso secondariamente agli insulti vascolari cerebrali, sarebbe responsabile della glutammato eccito-tossicità<sup>(67,68,69)</sup> e quindi di un processo neurodegenerativo che spiegherebbe da una parte i sintomi e dall'altra i riscontri di un'aumentata eccitabilità alla TMS in questi pazienti. Sulla base di tali riscontri neurofisiologici sono state avanzate diverse ipotesi per cercare di fornire una spiegazione patofisiologica alla correlazione tra demenza vascolare sottocorticale e manifestazioni cliniche e neurofisiologiche. La teoria più condivisa è quella della cosiddetta "*sindrome da disconnessione*", secondo la quale le anomalie cognitive tipiche della SIVD, potrebbero essere la conseguenza clinica della "*disconnessione*" dei circuiti prefrontali sottocorticali secondaria a lesioni cerebrovascolari strategicamente collocate.

Molto probabilmente il coinvolgimento di tali network è importante non solo per la comparsa delle manifestazioni cliniche ma anche nella genesi dell'ipereccitabilità della corteccia motoria, ipotizzando una possibile perdita del feedback inibitorio che le aree prefrontali esercitano tonicamente a carico delle aree corticali motorie.

Attualmente i criteri di diagnosi di demenza vascolare sottocorticale sono quelli di Erkinjuntti et al. del 2000 (vedi Tabella 2).

A	Sindrome cognitiva caratterizzata da:
1.	sindrome disesecutiva: deterioramento nella formulazione di obiettivi, nella iniziazione, pianificazione, organizzazione, performance di azione, esecuzione, cambiamento e mantenimento della risposta, astrazione
2.	deficit della memoria: (potrebbe essere lieve): rievocazione deteriorata, riconoscimento relativamente intatto, amnesia meno grave, beneficio dai suggerimenti
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.	Babinski, deficit sensitivi, disartria, alterazioni della deambulazione, segni extrapiramidali compatibili con lesioni cerebrali sottocorticali.

**Tabella 2:** Criteri per la diagnosi clinica di demenza vascolare sottocorticale secondo Erkinjuntti et al.<sup>(70)</sup>

Le caratteristiche cliniche che supportano la diagnosi di demenza vascolare sottocorticale includono i seguenti<sup>(70)</sup>:

a) Episodi di lieve coinvolgimento del motoneurone superiore come disturbi dell'equilibrio, asimmetria dei riflessi, mancanza di coordinazione.

b) Presenza precoce di una alterazione della deambulazione (deambulazione a piccoli passi o andatura a piccoli passi magnetica, andatura aprassica-atassica o parkinsoniana).

c) Storia di instabilità e frequenti cadute accidentali.

d) Pollachiuria, incontinenza e altri sintomi urinari non spiegati da una malattia urologica.

e) Disartria, disfagia, segni extrapiramidali (ipocinesia, rigidità).

f) Sintomi comportamentali e psicologici come depressione, cambiamenti di personalità, labilità emotiva, rallentamento psicomotorio.

L'esordio precoce del deficit di memoria con il progressivo peggioramento di altre funzioni cognitive quali il linguaggio (afasia transcorticale sensoriale), le abilità motorie (aprassia), la percezione (agnosia), senza corrispondenti lesioni focali al neuroimaging, nonché l'assenza di rilevanti lesioni espressive di malattia cerebrovascolare nella TC o RM, rendono la diagnosi di demenza vascolare sottocorticale incerta o improbabile<sup>(70)</sup>.

### Diagnosi neuroradiologica

L'imaging cerebrale è fondamentale nella diagnosi di SIVD (vedi Tabella 3) dato l'alto numero di casi di patologia asintomatica. Le lacune e le WMLs possono essere rilevate sia tramite l'utilizzo della TC che tramite la RMN anche se le due metodiche hanno livelli di sensibilità e specificità diverse con una maggiore sensibilità per la seconda, specie per la rilevazione delle WMLs che appaiono come iperintensità di segnale nelle sequenze T2 e FLAIR a livello periventricolare e a livello della sostanza bianca profonda sottocorticale<sup>(71,72)</sup>.

### Prevenzione e trattamento

Diversi studi hanno dimostrato come un adeguato controllo dei fattori di rischio per le malattie vascolari, prime fra tutte l'ipertensione<sup>(73)</sup> e la dislipidemia<sup>(74)</sup> possono ridurre notevolmente il rischio di decadimento cognitivo.

<b>A – TC</b>	Estensione periventricolare e profonda delle WMLs: irregolari e diffuse aree simmetriche di attenuazione bassa, di densità intermedia tra la normale sostanza bianca e CSF (cerebral spinal fluid)
<b>B – MRI</b>	<p>WMLs tipo Binswanger: iperintensità che si estendono a livello periventricolare e della sostanza bianca profonda con estensione a "caps" (&gt;10 mm misurata parallelamente al ventricolo) o "irregular halo" (&gt;10 mm con margini ampi, irregolari ed estesi alla sostanza bianca profonda); iperintensità confluenti diffuse (&gt;25 mm, forma irregolare) o estesi cambiamenti della sostanza bianca (diffuse iperintensità senza segni di lesioni focali) e lacune nella sostanza grigia profonda</p> <p>o</p> <p>"Lacunar cases": multiple lacune (&gt;5) nella sostanza grigia profonda e almeno lesioni moderate della sostanza bianca; estendendosi a "caps", "irregular halo", iperintensità confluenti diffuse o estese alterazioni della sostanza bianca</p> <p>e</p> <p>Assenza di emorragie, infarti territoriali non lacunari corticali-corticostoccorticali e infarti spartiacque; segni di normale pressione endo-cranica; e cause specifiche di lesioni della sostanza bianca (es. sclerosi multipla, sarcoidosi, irradiazione cerebrale)</p>

**Tabella 3:** Criteri di imaging per SIVD<sup>(70)</sup>

I potenziali target terapeutici includono i sintomi della sfera cognitiva (alterazione delle funzioni esecutive) e delle manifestazioni psichiatriche (disturbi del comportamento). Sono stati effettuati studi con l'utilizzo della memantina, un antagonista non competitivo dei recettori NMDA del glutammato, che sembrerebbe contrastare il processo della glutammato eccito-tossicità citato precedentemente<sup>(75)</sup>.

In altri studi è stata posta l'attenzione sul possibile ruolo terapeutico di antagonisti dei recettori del canale del calcio ed in particolare la nimodipina<sup>(76)</sup>. Infine diversi studi hanno preso in esame il ruolo svolto dagli agenti colinergici come la rivastigmina<sup>(77)</sup>, la galantamina<sup>(78)</sup>, il donepezil<sup>(79)</sup>, agenti questi, ampiamente utilizzati nella malattia di Alzheimer, dove la principale azione risulterebbe in un miglioramento delle funzioni cognitive o meglio in un declino meno marcato e progressivo, secondariamente al potenziamento delle vie colinergiche in quanto queste sono alla base dei circuiti della memoria a livello ippocampale, del nucleo entorinale e del nucleo basale di Meynert.

In conclusione possiamo però affermare che la migliore terapia consiste in un adeguato riconoscimento precoce della patologia che spesso insorge con un lieve deterioramento delle funzioni cognitive (mild cognitive impairment) o disturbi del comportamento e dunque nella instaurazione di una prevenzione secondaria o meglio, agendo sui fattori di rischio correggibili e dunque tramite prevenzione primaria.

## References

- 1) Helena Chui, M.D. *Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD)* Neurol Clin. 2007 August; 25(3): 717-40 review.
- 2) Gustavo C Román, Timo Erkinjuntti, Anders Wallin, Leonardo Pantoni, and Helena C Chui, *subcortical ischemic vascular dementia* THE LANCET Neurology Vol 1, 2002, 426-36.
- 3) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A. *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop.* Neurology 43: 250-260, 1993.
- 4) Marie P. *Des foyers lacunaires de desintegration et de differents autres etats cavitaires du cerveau.* Rev Med 1901; 21: 281-298.
- 5) Ferrand, J. *Essai sur l'hemiplegie des vieillards: les lacunes de desintegration cerebrale.* Paris These; 1902.
- 6) Binswanger O. *Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse.* Berl Klin Wochenschr 1894; 31: 1102-1105, 1137-1139.
- 8) Román GC. *Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly.* JAMA 1987; 258: 1782-1788.
- 9) Pantoni L, Garcia JH. *The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review.* Stroke 1995; 26: 1293-1301.
- 10) Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Fox H, Lee D, Inzitari D, Merskey H. *Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leukoaraiosis).* Arch Neurol 1987; 44: 36-39.
- 11) Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. *Strong clustering and stereotyped nature of mutations in CADASIL patients.* Lancet 1997; 350: 1511-15.
- 12) Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Li CY, Curb JD, et al. *Characterization of risk factors for vascular dementia. The Honolulu Asia Aging Study.* Neurology 1999; 53: 337-343.
- 13) Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM. *Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population.* Stroke 1991; 22: 1236-41.
- 14) Fisher CM. *Lacunae: small deep cerebral infarcts.* Neurology 1965; 15: 774-84.
- 15) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. *Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: the Hisayama Study.* Stroke 1995; 26: 380-85.
- 16) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. *Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: the Hisayama Study.* Stroke 1995; 26: 380-85.
- 17) Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. *Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study.* Stroke 2002; 33: 21-25.
- 18) Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, et al. *Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study.* Stroke 1989; 20: 850-52.
- 19) Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, et al. *Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study.* Neurology 1994; 44: 1246-52.
- 20) Liao D, Cooper L, Cai J, et al. *The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular risk factors: the ARIC study.* Neuroepidemiology 1997; 16: 149-62.
- 21) Englund E, A, Person B. *Correlations between histopathologic white matter changes and proton MR relaxation times in dementia.* Alzheimer Dis Assoc Disord 1987; 1: 156-70.
- 22) Román GC. *Senile dementia of the Binswanger type: a vascular form of dementia in the elderly.* JAMA 1987; 258: 1782-88.
- 23) Caplan LR. *Binswanger's disease revisited.* Neurology 1995; 45: 626-33.
- 24) Schneider R, Ringelstein EB, Zeumer H, KJiesewetter H, Jung F. *The role of plasma hyperviscosity in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease).* J Neurol 1987; 234: 67-73.
- 25) Strandgaard S, Paulson OB. *Regulation of cerebral blood flow in health and disease.* J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19 (suppl): S89-93.
- 26) Baron JC. *Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications.* Cerebrovasc Dis 2001; 11 (suppl 1): 2-8.
- 27) DeReuck J, Decoo D, Hasenbroeckx MC, et al. *Acetazolamide vasoreactivity in vascular dementia: a positron emission tomographic study.* Eur Neurol 1999; 41: 31-36.
- 28) Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. *Medullary arteries in aging and dementia.* Stroke 1991; 22: 442-46.
- 29) Pantoni L, Garcia JH. *The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review.* Stroke 1995; 26: 1293-301.
- 30) Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. *An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus.* Circulation 1962; 25: 663-73.
- 31) Bertsch T, Mielke O, Holy S, et al. *Homocysteine in cerebrovascular disease: an independent risk factor for subcortical vascular encephalopathy.* Clin Chem Lab Med 2001; 39: 721-24.
- 32) Okeda R. *Morphometrische Vergleichsuntersuchungen an Hirnrartieren bei Binswangerscher Encephalopathie und Hochdruckencephalopathie.* Acta Neuropathol (Berl) 1973; 26: 23-43.
- 33) van Swieten JC, van Den Hout JHW, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JHJ, van Gijn J. *Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces.* Brain 1991; 114: 761-74.
- 34) Fisher CM. *The arterial lesions underlying lacunes.* Acta Neuropathol (Berl) 1969; 12: 1-15.
- 35) Erkinjuntti T, Benavente O, Eliasziw M, et al. *Diffuse vacuolization (spongiosis) and arteriosclerosis in the frontal white matter occurs in vascular dementia.* Arch Neurol 1996; 53: 325-32.
- 36) Pantoni L, Garcia JH. *Pathogenesis of leukoaraiosis: a review.* Stroke 1997; 28: 652-59.
- 37) Révész T, Hawkins CP, du Boulay EPGH, Barnard RO, McDonald WI. *Pathological findings correlated with magnetic resonance imaging in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease).* J Neurol

- Neurosurg Psychiatry 1989; 52: 1337-44.
- 38) Markus HS, Barley J, Lunt R, et al. *Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism: a new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma*. Stroke 1995; 26: 1329-33.
- 39) Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Froschen S, Hennerici M. *Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy*. Lancet 1999; 353: 1586-87.
- 40) Bronge L, Fernaes S-E, Blomberg M, et al. *White matter lesions in Alzheimer patients are influenced by apolipoprotein E genotype*. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 89-96.
- 41) Olsson Y, Brun A, Englund E. *Fundamental pathological lesions in vascular dementia*. Acta Neurol Scand 1996; 68 (suppl 1): 31-38.
- 42) Dozono et al. Stroke 1991; 22: 993.
- 43) Artero S, Tiemeier H, Prins ND, Sabatier R, Breteler MM, Ritchie K (2004) *Neuroanatomical localisation and clinical correlates of white matter lesions in the elderly*. J Neurol Neuro-surg Psychiatry 75: 1304-1308.
- 44) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H (2006) *Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT)*. Diab Metab Res Rev 22: 376-384.
- 45) Barkhof F, Scheltens P (2002) *Imaging of white matter lesions*. Cerebrovasc Dis 13(Suppl 2): 21-30.
- 46) Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, Henderson VW, Nuechterlein KH, Mintz J (2003) *White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study*. Arch Neurol 60: 393-398.
- 47) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2000) *Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study*. Ann Neurol 47: 145-151.
- 48) de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Wittman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM (2002) *Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study*. Brain 125: 765-772.
- 49) Hentschel F, Kreis M, Damian M, Krumm B (2003) *Microangiopathic lesions of white matter. Quantitation of cerebral MRI findings and correlation with psychological tests*. Nervenarzt 74: 355-361.
- 50) Patankar TF, Mitra D, Varma A, Snowden J, Neary D, Jackson A (2005) *Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia*. Am J Neuroradiol 26: 1512-1520.
- 51) Kurt A, Jellinger The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia, Acta Neuropathol (2007) 113:349-388
- 52) Pohjasvaara T, Leskela M, Vataja R, Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, Leppavuori A, Kaste M, Erkinjuntti T (2002) *Post-stroke depression, executive dysfunction and functional outcome*. Eur J Neurol 9: 269-275.
- 53) Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flook E (1998) *The spectrum of age associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates*. J Neural Transm Suppl 53: 31-39.
- 54) Ferrer I, Bella R, Serrano MT, Marti E, Guionnet N (1990) *Arteriolo sclerotic leucoencephalopathy in the elderly and its relation to white matter lesions in Binswanger's disease, multi infarct encephalopathy and Alzheimer's disease*. Neurol Sci 98: 37-50.
- 55) Jellinger KA (2004) *Pathology and pathophysiology of vascular cognitive impairment. A critical update*. Panminerva Med 46: 217-226.
- 56) Román GC. *Senile dementia of the Binswanger type: a vascular form of dementia in the elderly*. JAMA 1987; 258: 1782-88.
- 57) Caplan LR. *Binswanger's disease revisited*. Neurology 1995; 45: 626-33.
- 58) Román GC, Royall DR. *Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia*. Alzheimer Dis Assoc Disord 1999; 13 (suppl 3): S69-80.
- 59) Cummings JL. *Frontal subcortical circuits and human behavior*. Arch Neurol 1993; 50: 873-80.
- 60) Mega MS, Cummings JL. *Frontal subcortical circuits and neuropsychiatric disorders*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6: 358-70.
- 61) Royall DR. *Executive cognitive impairment: a novel perspective on dementia*. Neuroepidemiology 2000; 19: 293-99.
- 62) Corbett A, Bennett H, Kos S (1994) *Cognitive dysfunction following subcortical infarction*. Arch Neurol 51:999-1007. Cordoliani-Mackowiak MA, Henon H, Pruvo JP, Pasquier F, Leys D (2003) *Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy*. Arch Neurol 60: 585-590. Corey-Bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, Hansen L, Alford MF, Masliah E, Thal LJ (1997) *Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly*. Neurology 48: 154-160.
- 63) Alagona, G., Ferri, R., Pennisi, G., Greco, S., Santonocito, D., Pappalardo, A., Bella, R., 2004. *Motor cortex excitability in Alzheimer's disease and in subcortical ischemic vascular dementia*. Neurosci. Lett. 362, 95-98.
- 64) Barker, A.T., Jalinous, R., Free-ston, I.L., 1985. *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. Lancet 1, 1106-1107.
- 65) Alagona, G., Bella, R., Ferri, R., Carnemolla, A., Pappalardo, A., Costanzo, E., Pennisi, G., 2001. *Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer disease: motor cortex excitability and cognitive severity*. Neurosci. Lett. 314, 57-60.
- 66) Won SJ, Kim DY, Gwag BJ: *Cellular and molecular pathways of ischemic neuronal death*. J Biochem Mol Biol 2002; 35: 67-86.
- 67) Riedel G, Platt B, Micheau J: *Glutamate receptorfunction in learning and memory*. Behav Brain Res 2003; 140: 1-47.
- 68) Szydłowska K, Tymianski M: *Calcium, ischemia and excitotoxicity*. Cell Calcium 2010; 47: 122-129.
- 69) Choi DW: *Ischemia induced neuronal apoptosis*. Curr Opin Neurobiol 1996; 6: 667-672.
- 70) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. *Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials*. J Neural Transmission 2000; 59(Suppl 1): 23-30.
- 71) van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, van Gijn J. *Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 1080-83.

- 72) Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. *A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT*. Stroke 2001; 32: 1318-22.
- 73) Birkenhager WH, Forette F, Seux ML, et al. *Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension*. Arch Intern Med 2001; 161: 152-56.
- 74) Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, et al. *Statins and the risk of dementia*. Lancet 2000; 356: 1627-31.
- 75) Orgogozo JM, Rigaud A-S, Stoffler A, Mobius H-J, 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: 1834-39.
- 76) Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. *Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi Infarct Dementia Trial*. J Neurol Sci 2000; 175: 124-34.
- 77) Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. *Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up*. Eur J Neurol 2001; 8: 361-62.
- 78) Erkinjuntti T, Kurtz A, Gauthier S, Bullock R, Lillienfeld S, Damaraju CV. *Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial*. Lancet 2002; 359: 1283-90.
- 79) Pratt R, Perdomo CA, and The Donepezil Study Group. *Results of clinical studies with donepezil in vascular dementia*. Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10 (suppl 1): 88-89.

---

*Request reprints from:*

Prof. LIBORIO RAMPELLO  
Direttore U.O.C. di Neurofisiopatologia  
Padiglione 2 (Neurologia)  
Policlinico dell'Università di Catania  
V. Santa Sofia 78  
95100 Catania  
(Italy)