

DOTTORATO DI RICERCA IN  
PSICOLOGIA E NEUROSCIENZE  
Indirizzo Neuroscienze

CICLO XXVI

COORDINATORE Prof. Renato Corradetti

**Vascular Cognitive Impairment: aspetti clinici,  
neuropsicologici e neuroradiologici.  
Studio VMCI-Tuscany e  
Microvascular Leukoencephalopathy Study  
(MILES).**

Settore Scientifico Disciplinare MED/26

**Dottorando**  
Dott. Laura Ciolli

**Tutore**  
Prof. Domenico Inzitari

**Coordinatore**  
Prof. Renato Corradetti

Anni 2011 /2013

## Indice

### *PARTE I: Introduzione*

1.	Il Vascular Cognitive Impairment	4
1.1	Forme di VCI e le caratteristiche neuropsicologiche	5
1.2	Diagnosi e follow-up clinico del VCI: il modello dell'Ambulatorio Vas-Cog	6
1.3	Il Mild Cognitive Impairment Vascolare	8
2	La leucoencefalopatia vascolare	11
2.1	Definizione ed epidemiologia	11
2.2	Aspetti clinici	13
2.2.1	Declino cognitivo e disabilità funzionale	13
2.2.2	Disturbo della marcia	16
2.2.3	Disturbi urinari	18
2.2.4	Disturbo del tono dell'umore	19
2.3	Aspetti neuroradiologici	22
2.3.1	Leucoencefalopatia	22
2.3.2	Le Sequenze di Diffusion Tensor Imaging nello studio della leucoencefalopatia vascolare	27
2.3.3	Infarti lacunari	29
2.3.4	Microbleeds	30
3	Aspetti patogenetici della leucoencefalopatia vascolare:	31
3.1.1	Leucoencefalopatia ereditaria: la CADASIL	36
3.1.2	Epidemiologia	36
3.1.3	Aspetti clinici	37
3.1.4	Aspetti patologici	42
3.1.5	Aspetti neuroradiologici	44
3.1.6	Aspetti genetici	46

### *PARTE II: gli studi clinici*

1.	Lo studio VMCI-Tuscany	49
1.1	Obiettivi dello studio	49
1.2	Metodi	50
1.3	Protocollo dello studio	51
1.3.1	La valutazione neuropsicologica	53
1.3.2	Creazione dei domini cognitivi	55
1.4	Sito web	56
1.5	Analisi statistica	56
1.6	Risultati dello studio VMCI-Tuscany	57
1.6.1	Popolazione in studio	58
1.6.2	Le alterazioni del neuroimaging	59
1.6.3	I predittori delle performances cognitive globali	59
1.6.4	I predittori delle performances nel dominio cognitivo dell'Attenzione	59
1.6.5	I predittori delle performances nel dominio cognitivo della Memoria	60
1.7	Discussione	60
1.8	Tabelle studio VMCI-Tuscany	65
2.	Lo studio MILES	74
2.1	Razionale e scopo dello studio	74

2.2	Materiali e Metodi	74
2.3	Analisi statistica	80
2.4	Risultati	80
2.5	Discussione	83
2.6	Conclusioni	85
2.7	Tabelle studio MILES	86
	Bibliografia	93

## **PREMESSA**

Nella presente tesi di Dottorato di Ricerca in Neuroscienze vengono illustrati gli studi scientifici che sono stati oggetto dell'attività di ricerca clinica della candidata a cui a lavorato sia alla raccolta dati che alla produzione di articoli scientifici.

L'ambito di ricerca riguarda lo spettro clinico della malattia dei piccoli vasi cerebrali in termini di valutazione e caratterizzazione delle alterazioni cognitive correlate (Vascular cognitive Impairment) e la valutazione clinico-diagnostica di forme ereditarie di malattia dei piccoli vasi cerebrali, con particolare riferimento alla patologia nota come CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).

# **PARTE I: Introduzione**

## **1. Il Vascular Cognitive Impairment**

Il termine Vascular Cognitive Impairment (VCI) comprende tutte quelle condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di un deterioramento cognitivo di natura vascolare. Il termine, proposto da Sachdev (Sachdev, 1999) e utilizzato con il significato attuale, per la prima volta, da Bowler e Hachinski (Bowler and Hachinski, 2002), si estende ad interessare quadri caratterizzati da diversa gravità clinica che vanno da una completa autonomia funzionale, condizione nota generalmente con il termine di Vascular Mild Cognitive Impairment (VaMCI) a quella di dipendenza funzionale, parziale o completa, che va sotto il nome di Demenza Vascolare (Vascular Dementia, VaD).

Nell'ambito delle demenze la VaD è ritenuta la seconda causa più frequente dopo la Malattia di Alzheimer ed è responsabile del 10 al 20% circa di tutte le forme di demenza (Jorm et al., 2004).

L'eterogeneità nei dati di incidenza e prevalenza dei vari studi è attribuibile in parte anche alla diversa definizione che si dà di questa condizione, dato che non esistono al momento dei criteri diagnostici universalmente condivisi (Wiederkehr et al., 2008A; Wiederkehr et al., 2008B).

Uno dei più importanti fattori di rischio per la VaD è l'età, infatti si stima che la sua prevalenza raddoppi ogni 5,3 anni di età, mentre quella della Malattia di Alzheimer raddoppia ogni 4,5 anni (Jorm et al., 1987). Altri fattori di rischio riconosciuti sono l'ipertensione (Nagai et al., 2010) e diabete mellito (Strachan et al., 2011). Anche il fumo di sigaretta è un fattore di rischio per l'insorgenza di demenza vascolare (Rusanen et al., 2011). Per quanto riguarda il ruolo dell'ipercolesterolemia i risultati

sono invece più controversi (Solomon et al., 2009).

## **1.1 Forme di VCI e le caratteristiche neuropsicologiche**

Storicamente la prima forma riconosciuta di VaD è stata la demenza post-ictus; è stato accertato che la VaD colpisce circa il 15-20% dei pazienti a tre mesi da un ictus cerebrale (Pendlebury and Rothwell, 2009). Tra le varie forme di VaD un'importanza particolare riveste tuttavia un altro sottotipo caratterizzato da alterazioni vascolari sottocorticali che rappresenta la forma più frequente, che spiega secondo vari autori dal 36 al 67% di tutti i casi.

Per quanto riguarda invece il ruolo di altre lesioni cerebrali, in assenza di storia di ictus, studi recenti hanno dimostrato l'associazione del deterioramento cognitivo con la presenza di infarti silenti (Arvanitakis et al, 2011) e microbleeds (Werring et al., 2010).

Le caratteristiche peculiari del VCI sul piano neuropsicologico sono state oggetto di diversi studi, nel corso degli anni. Uno dei problemi più importanti a questo riguardo consiste nel fatto che diverse lesioni ischemiche possono causare quadri neuropsicologici specifici e non assimilabili. La maggior parte degli studi tuttavia ha tuttavia riconosciuto nelle alterazioni a carico delle funzioni esecutive il pattern specifico delle alterazioni nel VCI in particolare nelle forme da malattia dei piccoli vasi (Frisoni et al., 2002; Graham et al., 2004).

Nei pazienti affetti da VaD, è stata rilevata un'alterazione a carico delle funzioni di pertinenza della corteccia frontale come le funzioni esecutive, le capacità di planning e la velocità psicomotoria e l'attenzione. Anche le alterazioni a carico della fluency verbale sembrano caratteristiche di questo pattern. Esiste inoltre una maggior tendenza alla perseverazione. I deficit mnesici sono tendenzialmente meno evidenti rispetto alla Malattia di Alzheimer, anche se una alterazione della memoria

è presente quando il declino cognitivo è associato, per esempio, ad un ictus dell'arteria cerebrale posteriore che coinvolge il lobo temporale mesiale (Bowler et al, 2002; Looi et al, 1999). Riguardo la localizzazione delle lesioni nella malattia dei piccoli vasi cerebrali, un articolo di de Groot et al. (2000) condotto su 1077 selezionati in modo casuale nella popolazione generale ha trovato come sia le alterazioni della sostanza bianca peri ventricolare che profonda fossero in relazione con peggiori performance a test cognitivi, in particolare per quanto riguarda la velocità psicomotoria. Altri studi hanno rilevato dati simili in particolare per quanto riguarda l'associazione tra lesioni della sostanza bianca periventricolare e riduzione della velocità psicomotoria; questo dato è in possibile relazione con l'elevata densità di vie di connessione tra strutture corticali nelle regioni peri ventricolari.

## **1.2 Diagnosi e follow-up clinico del VCI: il modello dell'Ambulatorio Vas-Cog**

Nell'ambito delle varie forme di Demenza negli ultimi anni è stato dedicato molto interesse alla valutazione e inquadramento delle patologie di natura degenerativa. Sono quindi nate, a partire dagli anni '80, le cosiddette Memory Clinics, strutture ambulatoriali a cui vengono inviati pazienti affetti da decadimento cognitivo o disturbi di memoria di varia gravità, il cui scopo è quello di fornire una precisa diagnosi clinica, effettuare un follow-up clinico e porre eventuali indicazioni terapeutiche. La scoperta dei farmaci Inibitori della Colinesterasi, che presentano indicazioni specifiche, richiedono monitoraggio clinico, neuropsicologico e talora strumentale, ha fornito un importante impulso alla creazione di questo tipo di strutture.

Servizi dedicati invece a pazienti affetti da condizioni cliniche correlate con le

patologie cerebrovascolari, caratterizzati da alterazioni di tipo cognitivo e/o comportamentale non sono ancora entità riconosciute e diffuse nel territorio. La carenza di tali servizi non appare adeguato né alla reale diffusione di queste nella popolazione, né all'impatto che esse hanno sulla salute del paziente e della sua famiglia. Pertanto, nel 2006, presso la SOD di Stroke Unit e Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi è stato creato un servizio ambulatoriale dedicato specificatamente a tali condizioni, chiamato VAS-COG clinic, nome derivato dalla cosiddetta VAS-COG Society [<http://vas-cog.org/Page.aspx>] un'associazione internazionale non-profit nel 2003 che ha come scopo quello di convogliare l'interesse della comunità scientifica su queste patologie e di svolgere una funzione divulgativa sulla popolazione e di training per i ricercatori.

L'ambulatorio VAS-COG della clinica Ospedaliero Universitaria di Firenze si pone lo scopo, attraverso l'attività di Neurologi esperti in questo ambito specifico, di fornire una diagnosi di malattia, fornire indicazioni terapeutiche, rispondere alle necessità dei pazienti e delle loro famiglie, e non ultimo, effettuare una attività di training per futuri neurologi. In tal senso si propone come possibile modello per la creazione di realtà analoghe presso altre strutture sanitarie.

La descrizione dettagliata della metodologia diagnostica adottata e il resoconto dell'attività svolta nei primi 4 anni dalla creazione dell'ambulatorio VAS-COG è stato oggetto di una recente pubblicazione scientifica (Ciolli et al., 2012). In particolare il work-up clinico diagnostico standard in uso comprende oltre alla raccolta anamnestica ed all'esame obiettivo anche l'esecuzione, qualora indicato, di una batteria di test neuropsicologici appositamente studiata per fornire una adeguata valutazione dei deficit cognitivi presentati dal singolo paziente (Ciolli et al, 2012).



### **1.3 Il Mild Cognitive Impairment Vascolare**

Come già accennato, il termine VaMCI è stato coniato per definire quella condizione patologica caratterizzata dalla presenza di un deterioramento cognitivo, senza impatto sulle attività funzionali, che riconosce un substrato patologico di tipo vascolare.

Il termine è stato mutuato da quello coniato nel 1999 da Petersen (Petersen et al., 1999) che definì l'MCI come condizione clinica caratterizzata dalla presenza di un disturbo di memoria obiettivabile in assenza di demenza, con funzioni cognitive globali conservate e autonomia funzionale (Petersen et al., 1999). Tale definizione, in realtà, ponendo il dominio della memoria come unico dominio rilevante per la diagnosi di MCI, faceva riferimento in modo più specifico a un solo sottotipo, chiamato in genere MCI amnesico riconosciuto essere la forma prodromica delle demenze di tipo degenerativo. In seguito questa concezione dell'MCI è stata significativamente rivalutata e un più recente consensus ha definito l'esistenza e le caratteristiche di diversi sottotipi di MCI, procedendo non solo alla suddivisione dell'MCI in forme amnesiche e non amnesiche ma anche in base alla presenza di coinvolgimento di un singolo dominio o multipli domini cognitivi, identificando quindi quattro categorie diagnostiche: MCI amnesico singolo dominio, amnesico multi-dominio, non amnesico singolo dominio e non amnesico multi-dominio (Gauthier et al.2006). Inoltre gli stessi autori hanno codificato anche una correlazione tra sottotipo di MCI e possibile eziologia, definendo l'MCI amnesico come forma prodromica delle forme degenerative e le forme di MCI multi dominio come più probabilmente in relazione a forme di tipo vascolare.

Esiste una significativa discrepanza tra i vari studi riguardo la prevalenza dell'MCI che va dal 3% in soggetti di età superiore ai 60 anni fino al 15% nei soggetti over 75, così come per l'incidenza che varia dal 9.9 al 25.9/1,000 persone l'anno. Questa

discrepanza è dovuta principalmente all'uso di criteri diagnostici diversi per definire l'MCI. (Panza et al, 2005). Appare importante precisare che non tutte le forme di VaD sono precedute da modificazioni cognitive intermedie chiaramente identificabili come VaMCI. L'insorgenza di un ictus cerebrale acuto può infatti comportare un cambiamento rapido e improvviso delle capacità cognitive del soggetto che passerà quindi da uno stato di normalità ad un quadro conclamato di VaD (Pantoni et al. 2009). Per quanto la VaD da malattia dei piccoli vasi, la presenza di uno stadio prodromico (VaMCI) è stato riconosciuto nell'83% dei soggetti (Meyer et al. 2002).

Al momento attuale non sono stati stabiliti criteri diagnostici certi per la diagnosi di VaMCI. I pochi gli studi che hanno incluso pazienti affetti da VaMCI si distinguono per l'estrema eterogeneità dei criteri usati per definire questa condizione. Dal punto di vista neuropsicologico mentre alcuni studi hanno focalizzato l'attenzione sulla presenza di deficit mnesici, altri hanno definito l'MCI come vascolare in caso di presenza di deficit cognitivi ritenuti più specifici di tale forma quali la presenza di una sindrome dis-esecutiva (Frisoni et al., 2002) Anche la definizione di alterazioni di tipo vascolare al neuroimaging sono state valutate nei vari studi in modo diverso, in taluni casi facendo riferimento al solo giudizio clinico (Ingles et al., 2002, Luis et al., 2004, Stephens et al., 2005).

Per quanto riguarda i dati di progressione da VaMCI a VaD, i dati disponibili in letteratura sono piuttosto limitati. Hsiung et al, nel 2006 ha rilevato come solo il 40% di VaMCI sia progredito a VaD, mentre l'11% ha presentato una regressione a stato cognitivo di normalità (Hsiung et al, 2006). Wentzel et al. (2001) ha rilevato un tasso di conversione del 46% nei 126 pazienti del Canadian Study of Health and Aging con diagnosi di VaD dopo 5 anni di follow up. Nello studio europeo multicentrico LADIS (Leukoaraiosis and Disability) in cui sono stati arruolati più

di 600 soggetti con leucoencefalopatia vascolare di diversa gravità e indipendenza funzionale al basale, il tasso annuale di transizione a dipendenza funzionale o morte era del 10.5%, 15.1%, e 29.5% in pazienti con rispettivamente forme lievi, moderate o gravi di leucoencefalopatia (Pantoni et al., 2005). Dopo tre anni di follow up i pazienti con la forma più grave di leucoencefalopatia presentavano un rischio doppio di dipendenza funzionale rispetto a quelli con la forma lieve (Inzitari et al., 2009). Inoltre, un'ulteriore analisi degli stessi dati ha evidenziato come le forme più gravi di leucoencefalopatia e il diabete mellito siano fattori predittivi di futura diagnosi di deterioramento cognitivo (includendo sia il VaMCI che la demenza) (Verdelho et al., 2010).

## **2. La Leucoencefalopatia vascolare età-correlata**

### **2.1 Definizione ed epidemiologia**

Con il termine leucoencefalopatia vascolare o *leucoaraiosi* (dal greco leuko= bianco e araios= rarefazione) (LA) si intende l'insieme delle alterazioni della sostanza bianca cerebrale, focali o diffuse, rilevabili al neuroimaging, caratterizzate da ipodensità alle immagini di tomografia computerizzata (TC) o iperintensità alle immagini di risonanza magnetica (RM) nelle sequenze T2 dipendenti e tenue ipointensità nelle sequenza T1-pesate, nelle zone peri-ventricolari o profonde degli emisferi cerebrali.

In un'ampia serie clinica quale quella della Lausanne Stroke Registry è stato rilevato come il 7% di 2289 pazienti con Ictus Cerebrale Ischemico presentassero vari gradi di leucoaraiosi alla TC cranio (Wiszniewska et al, 2000). Dati più recenti hanno confermato che la leucoencefalopatia, anche con lesioni confluenti, è presente al neuroimaging in circa il 10% della popolazione asintomatica, di età compresa tra 50 e 75 anni (Debette et al, 2010). L'attenzione sulla leucoencefalopatia vascolare è stata inizialmente portata da Hachinski e collaboratori che nel 1986 (Hachinski et al, 1987) proponevano il termine di leucoaraiosi per indicare le modificazioni della sostanza bianca periventricolare e del centro semiovale osservabili alla TC cranio, senza, tuttavia, suggerire una chiara correlazione con modificazioni cliniche. Fu ben presto chiaro, però, come questa condizione fosse di frequente riscontro in pazienti con vari gradi di declino cognitivo. Tale reperto venne dapprima da alcuni messo in relazione con la cosiddetta malattia di Binswanger, una forma di demenza vascolare descritta per la prima volta da Biswanger nel 1894 (Biswanger, 1894), caratterizzata da alterazione della sostanza bianca sottocorticale e, dal punto di vista clinico, da rallentamento

psicomotorio, quadro pseudo bulbare, alterazioni comportamentali, segni piramidali ed extrapiramidali, incontinenza urinaria, disturbo della marcia (Pullicino et al 1983; Roman CG, 1988).

Tuttavia, la mancanza di descrizioni dettagliate e di studi di anatomia patologica non ha mai chiarito la vera natura della malattia descritta da Biswanger.

Comunque, il significato clinico delle alterazioni della sostanza bianca cerebrale è da molti anni oggetto di interesse da parte della comunità scientifica. Nel 1995 una review (Pantoni et al, 1995) puntualizzava come, sebbene il significato clinico della leucoaraiosi non fosse ancora completamente definito, stessero emergendo dalla letteratura una quantità crescente di dati a conferma della stretta relazione tra i gradi più elevati delle alterazioni della sostanza bianca e la presenza di modificazioni cognitive in pazienti con, alla valutazione basale, funzioni cognitive integre o solo lievemente alterate. Negli ultimi 15 anni sono stati pubblicati numerosi lavori che hanno studiato il significato clinico e prognostico della leucoencefalopatia vascolare. Le caratteristiche cliniche descritte in modo consistente in relazione a tale condizione sono: declino cognitivo, disabilità, disturbo della marcia, disturbi urinari e disturbo del tono dell'umore. Prenderemo quindi, brevemente, in esame ciascuna di queste caratteristiche.

## **2.2 Aspetti clinici**

### **2.2.1 Declino cognitivo e disabilità funzionale**

Molti studi effettuati dalla definizione diagnostica della leucoencefalopatia vascolare hanno indagato la relazione tra questa e la presenza di declino cognitivo mostrando, inizialmente, risultati discordanti.

I primi lavori, infatti, tendevano ad escludere una correlazione con i deficit cognitivi (Fein G, 1990; Kobari et al, 1990; Boone et al, 1992). Questo dato è stato valutato criticamente in una review (Ferro et al, 2002) dove è stato ipotizzato che questo potesse dipendere da diverse problematiche metodologiche: un bias di selezione della popolazione in esame, la scelta campioni troppo piccoli e di follow-up troppo brevi (anche in considerazione del fatto che in alcuni di questi lavori erano stati scelti soggetti asintomatici) e una selezione non omogenea e inadeguata dei test neuropsicologici.

In seguito, invece, sono stati pubblicati un numero rilevante di lavori che hanno dimostrato come la leucoencefalopatia sia strettamente correlata a diversi gradi di declino cognitivo. In particolare, molti studi hanno evidenziato un'alterazione nelle funzioni esecutive e nella velocità di processamento delle informazioni (Schmidt et al 1993; Ylikoski R et al, 1993; O'Sullivan et al 2004; Prins et al, 2005).

Risultati discordanti sono emersi anche per quanto riguarda un altro aspetto di fondamentale importanza: la progressione delle alterazioni cognitive in pazienti con leucoaraiosi.

L'Austrian Stroke Prevention Study (Schmidt et al, 1999) ha analizzato una popolazione di 273 persone sane, di cui 176 (64,5%) con leucoencefalopatia alla RM basale, utilizzando un'estesa batteria neuropsicologica ed un follow-up di tre anni, senza ottenere risultati statisticamente significativi. Una successiva revisione critica effettuata dallo stesso gruppo (Schmidt et al, 2002), ha evidenziato come i

risultati dei test neuropsicologici fossero dotati di scarso peso statistico; inoltre il follow-up scelto era probabilmente troppo breve per una popolazione senza alterazioni cognitive alla baseline. Gli autori (Schmidt et al, 2005) hanno quindi prolungato il follow-up a sei anni. L'analisi dei nuovi dati ha evidenziato una correlazione significativa tra il volume delle alterazioni della sostanza bianca cerebrale e le performances a test neuropsicologici che indagano la memoria, la capacità di concettualizzazione e le abilità visuo-spaziali. Correggendo il dato per il volume cerebrale, tuttavia, la significatività statistica veniva meno; ciò suggerisce come le alterazioni alla valutazione neuropsicologica fossero direttamente proporzionali all'entità della perdita neuronale.

Inoltre, molti lavori recenti hanno individuato una relazione tra progressione della leucoencefalopatia e alterazioni cognitive, sia considerando misure di funzionalità cognitiva globali che domini cognitivi specifici.

Il Cardiovascular Health Study group (Longstreth et al, 2005) ha riportato i risultati di uno studio di popolazione effettuato su 1900 soggetti, con un follow-up di 5 anni. La progressione della leucoencefalopatia valutata con scale visive era presente nel 28% dei casi ed era correlata con l'insorgenza di declino cognitivo e con la presenza di fattori di rischio vascolare quali età, sesso, fumo, spessore della parete della carotide interna, fumo e claudicatio. Uno studio di popolazione coevo ha mostrato una correlazione tra la progressione della leucoencefalopatia (valutata con studio di volumetria alla RM encefalo) e la riduzione significativa del punteggio alla scala WAIS (Garde et al, 2005).

Altri lavori hanno confermato come ambiti cognitivi specifici delle alterazioni della sostanza bianca le funzioni esecutive e la velocità di processamento delle informazioni (Prins et al, 2005; van Dijk et al, 2008). In particolare, lo studio PROSPER (van der Heuvel et al, 2006A) ha analizzato le RM encefalo di 554

soggetti non dementi mediante studi di volumetria e cercato una relazione con i risultati ai test NPS dopo un follow-up di tre anni, trovando una correlazione statisticamente significativa tra gravità delle alterazioni della sostanza bianca e la velocità di processamento delle informazioni sia al basale che al follow-up.

Per quanto riguarda la disabilità funzionale è importante citare lo studio LADIS (Leukoaraiosis and Disability), uno studio europeo, longitudinale, multicentrico, iniziato nel 2005 il cui scopo primario era quello di stabilire l'eventuale ruolo della leucoencefalopatia età-correlata e della sua progressione nel tempo nel determinare la transizione da indipendenza funzionale a disabilità. La popolazione studiata era una coorte di 639 soggetti anziani, autonomi dal punto di vista funzionale al momento dell'arruolamento e diversi gradi di leucoencefalopatia valutata tramite RM e misurata con la scala visiva di Fazekas et al.

Nel 2006 sono stati pubblicati i primi dati che hanno dimostrato la presenza di un'alterazione significativa del punteggio alla scala DAD (Disability Assessment for Dementia) che valuta l'autonomia funzionale di base della vita quotidiana in soggetti con più elevato grado di leucoaraiosi al basale (Pantoni et al, 2006A). I dati di follow-up hanno confermato il dato per quanto riguarda la progressione. Infatti al follow-up di un anno (Inzitari et al, 2007) è stato evidenziato come il tasso di transizione a disabilità fosse proporzionale alla gravità della leucoaraiosi; 9% nel gruppo con leucoencefalopatia vascolare lieve, 15% nel moderato e 26% nel gruppo con leucoencefalopatia vascolare severa. I successivi dati relativi al follow-up di tre anni (Inzitari et al, 2009) hanno confermato il dato: la conversione a disabilità infatti era stata del 10,5% nel gruppo con LA lieve, del 15,1% nel gruppo con LA moderata e 29,5% nel gruppo con LA grave. Tale perdita di autonomia funzionale, sembra essere correlata con alterazioni cognitive e motorie.



Recentemente è stato pubblicato (Madureira et al, 2010) il risultato dell'analisi effettuata sulle performances cognitive di un sottogruppo di 480 soggetti al follow-up di tre anni. Dei soggetti arruolati, 90 hanno presentato una conversione a demenza. Inoltre, sono risultati predittori di progressione dal punto di vista cognitivo i punteggi al Mini Mental State Examination e alla Scala VADAS (Vascular Dementia Assessment Scale).

### **2.2.2. Disturbo della marcia**

Le alterazioni della marcia e dell'equilibrio sono importante causa di caduta nell'anziano, eventi con un grave impatto negativo in ambito fisico, psico-sociale e sulla qualità della vita (Bloem et al, 2003). Che la leucoaraiosi sia legata alla presenza di disturbi della marcia, indipendentemente dalle modificazioni connesse con il normale invecchiamento (Baloh et al, 2003) quali le alterazioni ortopediche, vestibolari, visive o uditive, è un concetto noto da molti anni (Baloh et al, 1995). Già nel 1997 era stato condotto uno studio su 130 pazienti, il cui scopo era quello di valutare se la leucoencefalopatia vascolare avesse un ruolo indipendente nel determinare i disturbi della marcia. L'80% dei soggetti con leucoencefalopatia vascolare alla TC cranio presentava disturbi della marcia; il dato rimaneva statisticamente significativo anche dopo correzione per la presenza di fattori di rischio vascolare e storia di ictus cerebrale.

Nel 2001 sono stati pubblicati i risultati del primo studio prospettico sull'argomento, condotto presso l'Università della California (Whitman et al, 2001). Sono stati arruolati 70 soggetti anziani senza deficit neurologici al basale, di età media 79 anni che sono stati quindi sottoposti a RM encefalo; la marcia è stata valutata mediante la scala di Tinetti; è stata quindi effettuato un follow-up di 4

anni. Lo studio ha dimostrato una relazione tra la progressione della leucoencefalopatia vascolare e l'insorgenza di disturbi della marcia.

In epoca più recente lo studio LADIS (Baezner et al, 2008) ha diffuso i dati relativi alla presenza nella popolazione in studio di disturbi della marcia e la correlazione con la gravità della leucoencefalopatia vascolare ; i soggetti sono stati valutati tramite scala SPPB (Short Physical Performance Battery) (Guralnik et al, 1994); i risultati hanno mostrato una correlazione tra la gravità della leucoencefalopatia, le alterazioni dell'equilibrio e la velocità del cammino, in linea quindi con i dati di letteratura. Inoltre è stato evidenziato come i soggetti che non effettuavano attività fisica presentassero un maggior rischio di ottenere bassi punteggi alla SPPB con odds ratio di 1.60 nel confronto tra LA moderata e lieve e di 1.75 nel confronto tra LA severa e lieve.

La patogenesi di questo disturbo non è comunque del tutto chiarita, sebbene sia noto come lesioni frontali di varia natura (ematomi sottodurali, tumori, idrocefalo normoteso) (Stolze et al, 2001) siano associate con disturbi della marcia. Anche grazie a studi condotti su pazienti affetti da altre patologie neuro-degenerative (Rossor et al, 1999), è stato dimostrato come i lobi frontali mediali siano implicati nel controllo della marcia e dell'equilibrio (Nutt et al, 1993, Alexander, 1996). Nell'idrocefalo normoteso, condizione caratterizzata da un disturbo della marcia simile a quello della leucoencefalopatia età-correlata, tale alterazione è stata attribuita all'interruzione delle fibre cortico-corticali che proiettano alla corteccia frontale, o, in alternativa, all'alterazione delle vie fronto-cerebellari (Yakovlev, 1947, Stolze et al, 2001). Le lesioni della sostanza bianca frontale e lateralmente ai corni frontali dei ventricoli laterali possono inoltre interrompere il fascicolo fronto-occipitale e il fascicolo longitudinale superiore coinvolti nell'integrazione tra controllo posturale e sensitivo-motorio (Curnes et al, 1988). La leucoencefalopatia

sottocorticale a sede frontale causerebbe quindi un'alterazione del network motorio implicato nel controllo dell'equilibrio e della marcia. Tale ipotesi è stata in parte confermata dai risultati di una sotto-analisi del succitato studio LADIS che ha valutato la sede delle alterazioni della sostanza bianca alla RM encefalo e l'incidenza delle cadute, allo scopo di indagare la patogenesi delle alterazioni della marcia e dell'equilibrio, possibili determinanti delle cadute nei soggetti con leucoaraiosi. Dallo studio è emerso come lesioni periventricolari e frontali profonde fossero correlate con maggior incidenza di disequilibrio e cadute ma così non le lesioni a carico dei nuclei della base (Baezner et al, 2008).

### **2.2.3. Disturbi urinari**

Le alterazioni della minzione e della continenza urinaria sono state riscontrate in numerose patologie neurologiche (Fowler, 1999). L'ictus cerebrale è una delle cause documentate di questi disturbi (Brittain et al, 1998). Nel 1998, Sakakibara e collaboratori hanno pubblicato i risultati di uno studio sull'insorgenza di disturbi urinari nei soggetti con leucoaraiosi (Sakakibara et al, 1998). Fino ad allora, infatti, non erano stati effettuati lavori sistematici sull'argomento. I 63 pazienti arruolati, di età media 73 anni, vennero sottoposti a RM encefalo e il grado di leucoencefalopatia vascolare fu valutato con la scala visiva di Brant-Zawadzki (grading da 0: nessuna lesione a 4: leucoaraiosi grave con estese lesioni confluenti); la presenza di disfunzioni urinarie era indagata tramite studio urodinamico. I risultati hanno mostrato come l'82% dei soggetti con leucoaraiosi di grado 1-4 presentassero una iper-riflessia detrusoriale contro il 9% dei soggetti senza leucoaraiosi.

Inoltre, in epoca più recente, risultati di una sottoanalisi effettuata nell'ambito dello studio LADIS hanno evidenziato la presenza di urgenza minzionale, valutata

anamnesticamente, nel 16% della popolazione con leucoaraiosi lieve, 17% in quella con leucoencefalopatia vascolare moderata e nel 25% di quella con leucoencefalopatia vascolare grave (valutata tramite scala visiva Fazekas et al.) confermando la relazione lineare tra questi disturbi e l'entità della leucoencefalopatia (Poggesi et al, 2008).

Molti lavori (Griffiths et al, 1994A, Griffiths et al, 1994B; Blok et al, 1998; Kavia et al, 2005) hanno indagato l'eziopatogenesi dei disturbi urinari nelle patologie neurologiche e l'ipotesi dominante, avvalorata anche da studi di imaging funzionale (Kavia et al, 2005), è che ci sia una relazione tra questi e la presenza dell'ipoperfusione cerebrale a livello delle aree prefrontali conseguente alla leucoencefalopatia. Così come descritto per i disturbi della marcia, quindi, le lesioni della sostanza bianca a sede frontale della leucoencefalopatia età correlata, sarebbero responsabili anche dei disturbi urinari frequente riscontro nella popolazione anziana affetta da LV.

#### **2.2.4. Disturbo del tono dell'umore**

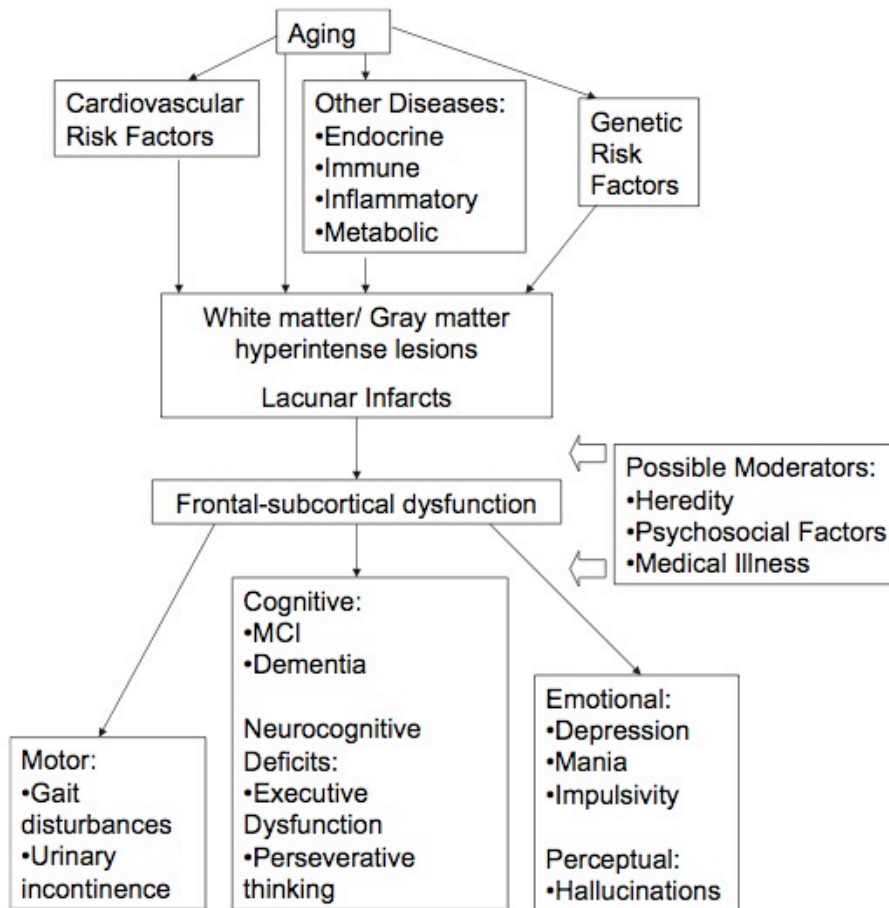
Molti studi, negli ultimi venti anni circa, hanno valutato in coorti di pazienti anziani con depressione del tono dell'umore, la presenza e la gravità delle alterazioni della sostanza bianca cerebrale. Da questi studi emerge chiaramente che un maggior grado di leucoaraiosi è correlato con una più alta incidenza di depressione del tono dell'umore (Coffey et al, 1993; O'Brien et al, 1996; Greenwald et al, 1996; Lenze et al, 1999; Taylor et al, 2005).

Sono state avanzate numerose ipotesi atte a spiegare l'origine di questa associazione (Herrmann et al, 2008). Secondo alcuni esisterebbe un meccanismo patogenetico comune capace di predisporre gli anziani allo sviluppo sia della leucoaraiosi che della depressione (Brown et al, 1992), secondo altri la depressione

e il suo trattamento sarebbero la causa della leucoencefalopatia età correlata (Rabins et al, 1992); molti pazienti infatti effettuano lunghi periodi di terapia antidepressiva che potrebbe comportare come effetto collaterale l'insorgenza di ischemie cerebrali silenti responsabili delle alterazioni di segnale alla RM encefalo (Coffey et al, 1993). Tuttavia, se così fosse, una maggior durata di malattia, tipica dei pazienti con esordio giovanile, dovrebbe essere correlata con una maggior presenza di leucoaraiosi, contrariamente a quanto emerge dalla maggior parte degli studi citati in cui la presenza di leucoencefalopatia vascolare appare essere di maggior entità in pazienti con esordio tardivo (O'Brien et al, 1996).

L'interpretazione più accreditata è, però, che sia la leucoencefalopatia, in quanto espressione della patologia cerebrovascolare, il fattore predisponente per la depressione in età geriatrica.

A tal riguardo, nel 1997, Alexopoulos et al. hanno coniato il termine "Vascular depression" (Alexopoulos et al., 1997). Un altro nome proposto per questa condizione è quello di "subcortical ischemic depression", intendendo una entità clinica distinta con caratteristiche peculiari, quali una maggior incidenza di apatia e rallentamento psicomotorio, disabilità (Krishnan et al, 2004) e una minore incidenza di familiarità, una scarsa risposta terapeutica (O'Brien et al, 1998, Taylor et al, 2006) e un una storia naturale caratterizzata da andamento cronico e talora ingravescente (Steffens et al, 1999). Il meccanismo alla base della relazione tra depressione e leucoencefalopatia vascolare sarebbe l'interruzione delle fibre cortico-sottocorticali come, per esempio, i circuiti fronto-striatali e fronto-limbici (Alexopoulos et al, 1997; Alexopoulos et al 2006).



**Figura 1:** modello concettuale delle cause e della presentazione clinica delle patologie possibilmente correlate con la leucoaraiosi (Taylor et al, 2006).

## **2.3 Aspetti neuro radiologici**

### **2.3.1 Leucoencefalopatia**

Come già accennato in merito alla definizione stessa di questa condizione, la leucoencefalopatia è caratterizzata dalla presenza di alterazioni di segnale a carico della sostanza bianca encefalica, che si presentano alle immagini TC cranio come zone bilaterali e simmetriche di ipodensità e a quelle RM come aree iperintense nelle sequenze T2-pesate, nelle sequenza in diffusione protonica e FLAIR e che corrispondono ad aree tenuamente ipointense nelle sequenze T1-pesate (Erkinjuntti et al, 1987).

Queste alterazioni sono tipicamente localizzate nella sostanza bianca a sede periventricolare o profonda (centri semiovali e corona radiata) e risparmiano le fibre sottocorticali ad U (van Swieten et al, 1991). Le alterazioni tipiche della leucoaraiosi si distinguono in modo piuttosto netto dagli infarti cerebrali perché questi sono maggiormente demarcati, possono avere estensione alla corteccia, hanno una distribuzione territoriale vascolare più definita, possono coinvolgere i nuclei della base, il talamo e la capsula interna e sono spesso associati a dilatazioni contigue ventricolari o allargamento dei solchi cerebrali.

Una recente revisione della letteratura sull'argomento ha evidenziato come nella popolazione generale la prevalenza delle alterazioni della sostanza bianca vari dall'11-21% nei soggetti di circa 64 anni, al 94% nei soggetti di 82 anni (Debette et al, 2010) .

E' ormai noto come queste alterazioni siano di riscontro più frequente nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare e/o affetti da patologie cerebrovascolari (Pantoni e Garcia, 1995; Launer, 2004).

Nel succitato lavoro di revisione della letteratura effettuato da Debette et al. (2010) viene analizzata la relazione tra la progressione delle alterazioni della sostanza

bianca e le modificazioni cliniche dei soggetti. L'incidenza di ictus cerebrale, demenza, declino cognitivo globale e declino in domini neuropsicologici specifici (p.es. funzioni esecutive) risulta essere significativamente correlato con la progressione delle alterazioni della sostanza bianca; tuttavia gli studi disponibili su questo argomento sono ancora pochi (Yamauchi et al, 2002; Longstreth et al, 2001, Jokinen et al, 2009).

Le alterazioni possono essere di diversa gravità: si va da lesioni puntiformi a quadri con lesioni confluenti che interessano la quasi totalità della sostanza bianca.

Per quantificare l'entità delle alterazioni della sostanza bianca e la progressione delle stesse nel tempo sono state ideate numerose scale visive.

Le prime in ordine temporale furono sviluppate per valutare i reperti della TC cranio. Alcune di queste prevedevano un grading dicotomico (presenza/assenza di leucoencefalopatia vascolare); il punteggio tuttavia dipendeva dal cut-off che l'osservatore poneva per la presenza/assenza delle lesioni (Steingart et al, 1987; Inzitari et al, 1987; De Carli et al, 1996)

Quindi, oltre a fornire poche informazioni, queste scale avevano anche una scarsa riproducibilità tra operatori; ciò rende difficile comparare gli studi in cui sono state usate (Scheltens et al, 1998).

Le altre scale visive vanno da alcune semplici e rapidamente applicabili che prevedono la creazione di punteggi composti tra sede e gravità delle lesioni (Erkinjuntti et al, 1987; Blennow et al, 1991; Aharon Peretz et al, 1988; Charletta et al, 1995; Lopez et al, 1995) ad altre molto più complesse come quella di Rezek (Rezek et al, 1987).

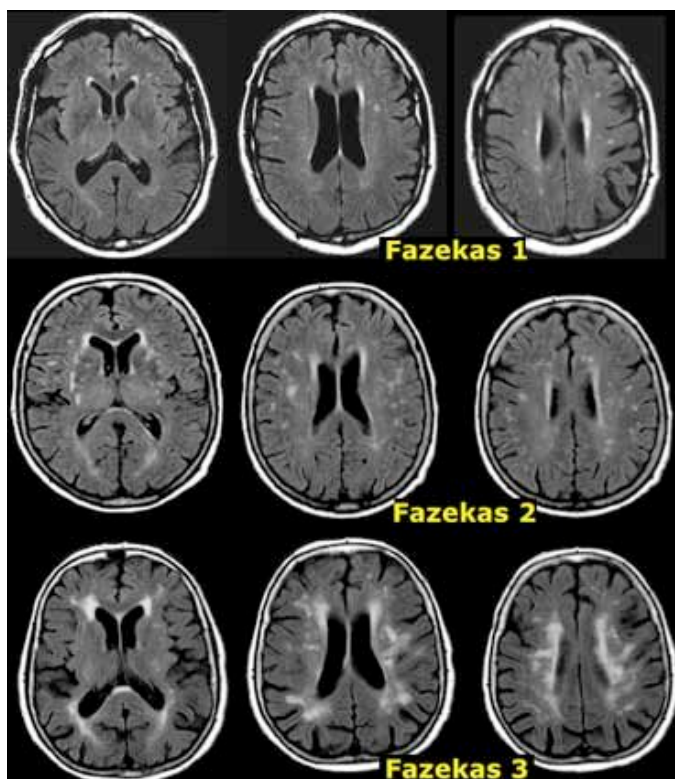
Anche per quanto riguarda le scale visive basate sulle immagini ottenute con la RM encefalo, i primi lavori proponevano l'uso di un metodo dicotomico (sì/no) senza considerare la sede delle lesioni (George et al, 1986).



Altre scale proposte più di recente, prevedono quasi tutte la distinzione tra presenza di alterazione di segnale a sede periventricolare e a carico della sostanza bianca profonda, con la successiva creazione di un punteggio composto. Per molte di queste, però, non esistono degli studi di validazione (Zimmerman et al, 1986; Gerard et al, 1986; Awad et al, 1986; Erkinjuntti et al, 1987; Kertesz et al, 1988; Hunt et al, 1989; Herholz et al, 1990; Harrel et al, 1991).

Numerose scale sono state invece validate; tra queste citiamo brevemente: la scala di van Swieten (van Swieten et al, 1990); di Manolio (Manolio et al, 1994), di Scheltens (Scheltens et al, 1993), di Schmidt (Schmidt et al, 1992) e di Fazekas (Fazekas et al, 1988).

Una delle scale più diffusamente utilizzate è la scala di Fazekas (Fazekas et al, 1988). Quest'ultima ha il vantaggio di essere semplice, implicare una valutazione sia della sostanza bianca periventricolare che profonda e fornire una descrizione abbastanza precisa del tipo di lesioni da individuare alla RM per attribuire il punteggio. Per entrambe le regioni considerate il punteggio va da 0 (nessuna lesione) a 3 (vaste aree confluenti). Questa scala è stata inoltre validata istopatologicamente dagli stessi Autori (Fazekas et al, 1993).



*Figura 2: i gradi della scala visiva di Fazekas (Fazekas et al., 1987)*  
<http://www.radiologyassistant.nl/en/43dbf6d16f98d>

Un lavoro del 1997 (Mantyla et al, 1997) ha confrontato 13 scale visive. I risultati hanno mostrato che esiste un'importante variabilità tra le scale, la possibilità di ottenere un punteggio equivalente infatti va dallo 0,4 all'88%. Questo dato appare molto significativo dato che l'applicazione delle scale nei vari studi non è omogenea e risultati discordanti potrebbero essere attribuibili a questa discrepanza. Un possibile bias di questo studio è che il confronto tra scale è stato applicato a RM ottenute in una popolazione di pazienti con ictus cerebrale, in cui si può presupporre che il grado di leucoencefalopatia sia maggiore rispetto alla popolazione generale e alcune di queste scale non sono state ideate specificamente per questi soggetti.

Tuttavia, come osservano gli stessi Autori, una scala visiva dovrebbe avere una sensibilità sufficientemente alta da essere capace di valutare correttamente tutti i gradi di alterazioni della sostanza bianca.

In un altro lavoro più recente (Kapeller et al, 2003) sono state confrontate tre scale visive: Manolio et al, 1994, Fazekas et al, 1987 e Schmidt et al, 1992. Le scale sono state applicate alle RM di 255 partecipanti all'Austrian Stroke Prevention Study. I risultati hanno mostrato una discreta concordanza tra le scale per quanto riguarda la valutazione dell'entità delle alterazioni (con un miglior grado di riproducibilità tra le scale di Fazekas e Schmidt rispetto alla Manolio). Le scale hanno mostrato però una scarsa capacità di valutare la progressione delle lesioni.

Il dato è stato confermato da un ulteriore lavoro in cui veniva anche utilizzato lo studio della volumetria (Prins et al, 2004).

Infatti, in epoca relativamente recente, studi di volumetria RM hanno iniziato a presentare sempre più vasta diffusione.

La volumetria è stata sviluppata allo scopo di ottenere una misura più oggettiva dell'entità delle alterazioni della sostanza bianca. Inizialmente tale valutazione era

effettuata manualmente, tracciando il volume della leucoaraiosi su immagini di RM in aree cerebrali di interesse scelte *a priori* (*ROIs= regions of interest*). Questa metodica presentava grosse limitazioni dovute al tempo necessario per effettuare tale demarcazione, alla necessità di effettuare un training dell'operatore e al rischio di incorrere in errori operatore-dipendente. Negli ultimi dieci anni sono stati fatti importanti progressi grazie allo sviluppo di metodiche semi-automatiche basate sullo studio della densità e del volume della sostanza bianca a livello dei singoli voxel (VBM = voxel-based morphometry). Questo metodo permette lo studio dell'intera sostanza bianca cerebrale, non presenta la necessità di un training specifico dell'operatore e mostra una buona riproducibilità.

Negli ultimi anni sono stati pertanto disegnati diversi studi atti a confrontare la sensibilità delle scale visive con le nuove metodiche di misura volumetrica delle alterazioni visibili alla RM encefalo (Prins et al, 2004; van Straaten et al, 2006; van der Heuvel et al, 2006B; Gouw et al, 2008). In questi lavori è stata chiaramente dimostrata una maggior affidabilità, sensibilità e oggettività delle scale volumetriche rispetto a quelle visive, soprattutto per quanto riguarda la valutazione longitudinale della progressione delle alterazioni (van der Heuvel et al, 2006B). Tuttavia a causa delle maggiori difficoltà tecniche e dei costi sia in termini di strumentazione che di risorse umane, questa metodica non ha ancora soppiantato quella tradizionale.

Alcuni studi hanno dimostrato inoltre una scarsa correlazione tra il carico lesionale della sostanza bianca cerebrale alle immagini alla RM tradizionale, nelle sequenze T2-pesate, e i correlati clinici quali l'entità delle alterazioni cognitive. Questo potrebbe essere causato dal fatto che l'iperintensità di segnale alla RM può riflettere un ampio spettro patologico, da minime alterazioni tissutali a una completa demielinizzazione e perdita assonale (Schmidt et al, 1993; Longstreth et

al, 1996; de Groot et al, 2000). Pertanto, negli ultimi anni, è stata studiata la possibile applicazione di metodiche avanzate di neuroimaging, capaci di valutare la reale entità del danno neuronale.

### **2.3.2 Le Sequenze di Diffusion Tensor Imaging nello studio della leucoencefalopatia vascolare**

Fino dal 1985 circa, alle sequenze di risonanza magnetica di tipo convenzionale (T1 e T2 pesate, FLAIR e Densità protonica) sono state affiancate altre sequenze denominate Diffusion Tensor Imaging (DTI). La metodica DTI è in grado di creare una mappatura della diffusione delle molecole di acqua all'interno di tessuti biologici. Tali metodiche rappresentano una evoluzione delle sequenze pesate in diffusione nelle quali la diffusione dell'acqua viene misurata lungo sei direzioni non colineari, riuscendo ad ottenere una rappresentazione tridimensionale della diffusività delle molecole.

La DTI è stata applicata alla ricerca e alla clinica nell'ambito di molte patologie neurologiche e, negli ultimi anni, anche allo studio delle alterazioni della sostanza bianca cerebrale. Secondo alcuni studi, le sequenze DTI sarebbero in grado, in particolare, di individuare danno assonale all'interno dei tratti di sostanza bianca (Jones et al., 1999; Nitkunan et al, 2006).

L'acqua tende normalmente a diffondere secondo la direzione delle fibre, le membrane assonali impediscono movimenti in tutte le direzioni dello spazio, pertanto un'alterazione di tali membrane comporta un aumento della diffusività media. Questa caratteristica è inoltre misurata tramite un parametro della DTI, la cosiddetta anisotropia frazionaria che varia tra 0 (in assenza di direzionalità della diffusione) a 1 (nei casi in cui la direzione è unicamente quella della fibra). Il danno delle fibre nervose della sostanza bianca comporta quindi una riduzione

dell'anisotropia frazionaria. Questo è stato evidenziato nell'ambito della leucoaraiosi già dal 1999 in uno studio effettuato da Jones et al. nel quale veniva indicata questa nuova sequenza di risonanza magnetica come utile per la valutazione, il monitoraggio della progressione e lo studio della patogenesi della malattia dei piccoli vasi cerebrali (Jones et al., 1999).

Negli ultimi anni è stata poi ampiamente esplorata la relazione tra la presenza di alterazioni della sostanza bianca rilevate con sequenze DTI e le caratteristiche del declino cognitivo.

Alcuni studi hanno rilevato un'associazione tra alterazioni in DTI e misure di declino cognitivo globale (Luan et al., 2009; Vernooij et al, 2009; Zhang et al, 2012); per quanto riguarda specifici domini cognitivi i risultati appaiono più incerti.

E' stata individuata una relazione tra alterazione DTI e deficit delle funzioni esecutive (O'Sullivan et al., 2004; Viana-Baptista et al., 2008) e della memoria di lavoro (Charlton et al., 2006). I risultati dello studio RUN-DMC hanno dimostrato una associazione inversa tra la diffusività media e le funzioni cognitive globali, velocità psicomotoria e attenzione (vanNorden et al., 2012). Un interessante studio condotto su 860 soggetti non dementi nel 2009 ha dimostrato una relazione tra alterazione in DTI e deficit mnesici e tra alterazione in DTI nelle regioni apparentemente normali alle sequenze convenzionali e alterazione sia della velocità di processamento che delle funzioni cognitive globali (Vernooij et al, 2009).

Infatti, studi di risonanza in DTI si sono dimostrati validi per individuare la presenza di alterazioni microstrutturali anche in regioni di sostanza bianca apparentemente integre alle sequenze convenzionali (O'Sullivan et al, 2001; Vernooij et al, 2009; Zhang et al, 2012).

Infine, lo studio LADIS nel 2010 ha fornito i risultati dell'analisi della correlazione tra entità della leucoaraiosi valutata con la scala Fazekas, le mappe di diffusività

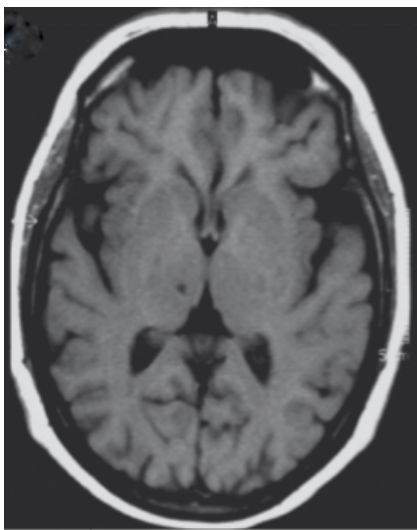
delle molecole di acqua del tessuto cerebrale interessato dalla leucoencefalopatia e di quello apparentemente normale, e misure di deficit cognitivo. È stato evidenziato come le alterazioni cognitive siano fortemente correlate più con l'alterazione della diffusione delle aree di sostanza bianca apparentemente integre, che con il volume delle alterazioni della sostanza bianca visibili alla RM tradizionale (Schmidt et al, 2010).

Queste peculiarità delle sequenze in DTI, insieme alla migliore capacità di quantificazione del danno microstrutturale, sembrano indicare una superiorità di questa metodica rispetto alle sequenze T2 pesate per la valutazione della leucoaraiosi e dei vari aspetti radiologici e clinici di questa condizione (Chabriat et al, 1999; O'Sullivan et al, 2004; Della Nave et al., 2007; Luan et al., 2009).

### **2.3.3 Infarti lacunari**

Oltre alla leucoaraiosi, il neuroimaging dei pazienti con leucoencefalopatia età-correlata può mostrare altre alterazioni. Una di queste è rappresentata dalla presenza di infarti lacunari (figura 1). Gli infarti lacunari si presentano come lesioni ipointense alla RM encefalo nelle sequenze T1-pesate, di piccole dimensioni. Per quanto riguarda le dimensioni della lesione lacunare generalmente si considerano lacunari quelli di diametro inferiore a 15 mm e superiore a 3 mm (van der Flier et al, 2005). La patogenesi degli infarti lacunari è riconosciuta riconducibile ad alterazioni dei piccoli vasi cerebrali. Questi infarti possono essere correlati con l'insorgenza di un declino cognitivo ad esordio nelle fasi acute dell'ictus (Tatemichi et al, 1992; Tatemichi et al, 1995) oppure evidenti al follow-up clinico (Miyao et al, 1992; Samuelsson et al, 1996). I fattori determinanti l'insorgenza di declino cognitivo in soggetti con infarti lacunari è il numero di questi e la loro localizzazione. Per esempio, la presenza di lacune a livello talamico

è associata a bassi punteggi al Mini Mental State Examination, ad un'alterazione della velocità di processamento delle informazioni e delle funzioni esecutive. In questo caso si tratta dei cosiddetti infarti strategici (Benisty et al, 2009). Il declino cognitivo è associato anche con i cosiddetti infarti lacunari silenti, definiti come infarti non direttamente correlabili ad ictus acuto clinicamente evidente e di riscontro incidentale al neuroimaging (Vermeer et al, 2007). Questa condizione non è affatto rara; per esempio un soggetto su dieci della coorte di pazienti arruolati nel Framingham Study, presentava infarti silenti (Das et al, 2008).

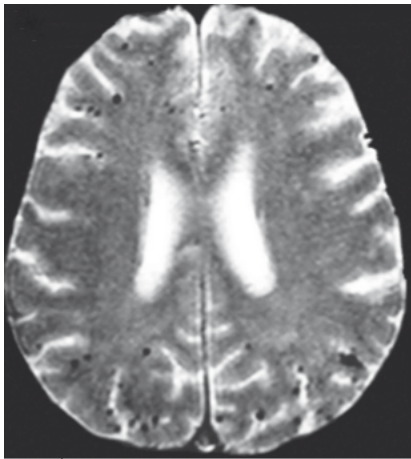


*Figura 3 : Infarto lacunare a livello del talamo destro*

### **2.3.4 Microbleeds**

Un ulteriore reperto di non raro riscontro alla RM dei pazienti con leucoencefalopatia età-correlata è la presenza di micro-sanguinamenti (spesso chiamati con il termine anglosassone di microbleeds) [Figura 2]. Questo reperto viene evidenziato mediante specifiche sequenze di RM quali la gradient-echo (GRE), in grado di svelare la presenza di depositi di emosiderina, evidenti come piccole aree ipointense alle sequenze pesante in T2\*. Per essere definita microbleed una lesione deve presentare dimensioni dai 2 ai 10 mm (Greenberg et al, 2009).

Fattori di rischio associati con la presenza di microbleeds sono i comuni fattori di rischio vascolare (età, ipertensione, colesterolemia) (Roob et al, 1999; Vernooij et al, 2008). Inoltre sono recentemente emerse evidenze della loro correlazione l'insorgenza di declino cognitivo e disabilità (Koenneke et al, 2006, Yakushiji et al, 2008).



*Figura 4: L'immagine evidenzia la presenza di microbleeds evidenti come lesioni ipointense a livello cortico-sottocorticale alla RM nella sequenza gradient echo*

### **3. Aspetti patogenetici della malattia dei piccoli vasi cerebrali**

Il meccanismo che correla le patologie dei piccoli vasi cerebrali con il danno al parenchima è eterogeneo e non completamente riconosciuto. Questa difficoltà nell'individuazione dei meccanismi patogenetici è dovuta anche alla scarsità di modelli animali che possano essere usati per ricreare la patologia dei piccoli vasi cerebrali. Non esiste ad oggi un completo accordo tra esperti per quanto riguarda la definizione delle modificazioni patologiche dei piccoli vasi cerebrali associate alla leucoencefalopatia microvascolare (Pantoni et al, 2006), tuttavia è ormai riconosciuta la presenza di alterazioni a carico delle arteriole cerebrali identificate con il termine generico di arteriolosclerosi. Questa è caratterizzata dalla perdita di fibre muscolari lisce della tunica media dei piccoli vasi, dalla deposizione di materiale fibro-ialino e dall'ispessimento della parete dei vasi. Oltre che con l'età



avanzata, l'arteriolosclerosi è strettamente correlata con la presenza di fattori di rischio vascolare quali il diabete e l'ipertensione arteriosa (Furuta et al, 1991). Secondo una recente revisione della letteratura riguardo la patogenesi della malattia dei piccoli vasi cerebrali, si riconoscono diversi possibili tipologie di alterazione dei piccoli vasi con diversa eziopatogenesi (Pantoni, 2010) come esemplificato nella tabella proposta in questo articolo.

**Panel: Aetiopathogenic classification of cerebral small vessel diseases**

**Type 1: arteriolosclerosis (or age-related and vascular risk-factor-related small vessel diseases)**  
 Fibrinoid necrosis  
 Lipohyalinosis  
 Microatheroma  
 Microaneurysms (saccular, lipohyalinotic, asymmetric fusiform, bleeding globe)  
 Segmental arterial disorganisation

**Type 2: sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy**

**Type 3: inherited or genetic small vessel diseases distinct from cerebral amyloid angiopathy**  
 For example, CADASIL, CARASIL, hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type, MELAS, Fabry's disease, hereditary cerebroretinal vasculopathy, hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke, small vessel diseases caused by COL4A1 mutations

**Type 4: inflammatory and immunologically mediated small vessel diseases**  
 For example, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, Henoch-Schönlein purpura, cryoglobulinaemic vasculitis, cutaneous leukocytoclastic angiitis, primary angiitis of the CNS, Sneddon's syndrome, nervous system vasculitis secondary to infections, nervous system vasculitis associated with connective tissue disorders such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, rheumatoid vasculitis, scleroderma, and dermatomyositis

**Type 5: venous collagenosis**

**Type 6: other small vessel diseases**  
 For example, post-radiation angiopathy and non-amyloid microvessel degeneration in Alzheimer's disease

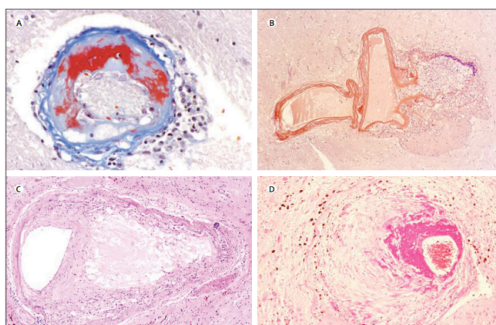
CADASIL=cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy.  
 CARASIL=cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy.  
 MELAS=mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes.

**Tabella 1:** *i vari tipi di patologie dei piccoli vasi (Pantoni L., 2010).*

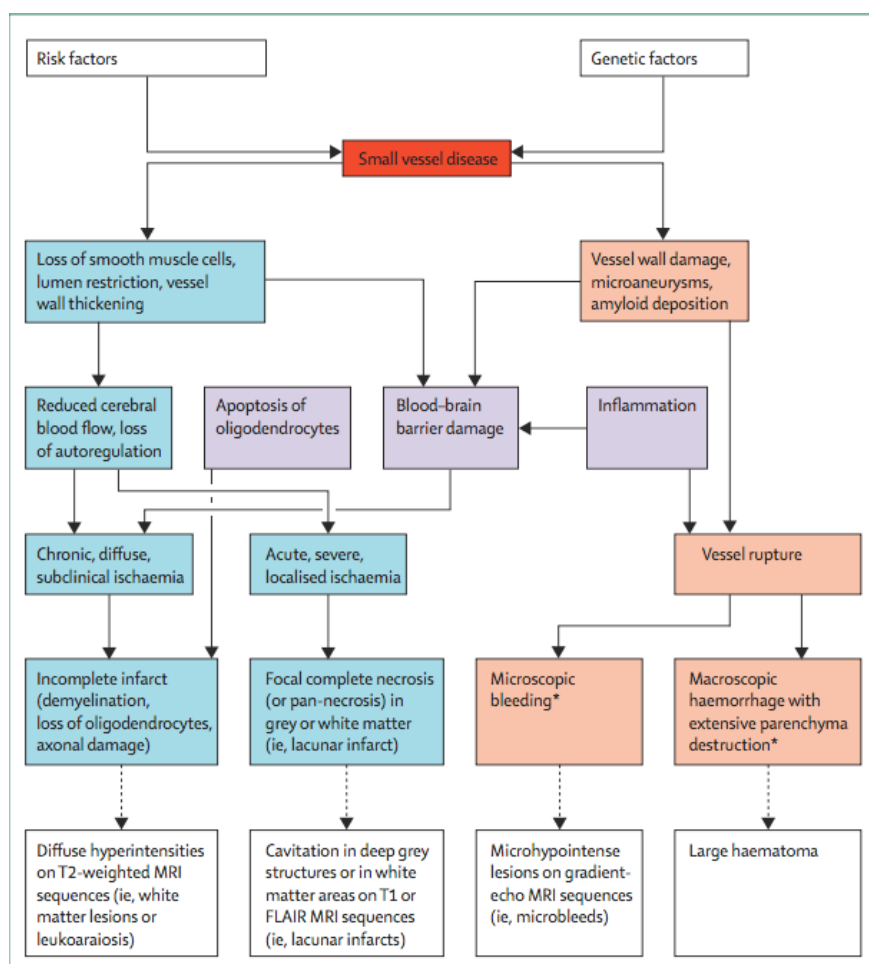
La frequenza delle singole tipologie di patologia dei piccoli vasi è molto variabile, il tipo 1 (in relazione all'arteriosclerosi) e il tipo 2 (forme sporadiche e ereditarie di angiopatia amiloide) sono le forme più frequenti. Molte di queste tipologie

riconoscono una patogenesi ereditaria. Tra queste la CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy) e la Malattia di Fabry, sono le forme prevalenti. Queste forme rivestono un'importanza particolare poiché possono essere considerate dei modelli per comprendere vari aspetti della patologia delle altre forme sporadiche. Le forme infiammatorie sono invece delle patologie eterogenee e rare, caratterizzate dalla presenza di infiltrati di cellule infiammatorie nei vasi cerebrali (vasculiti) e sono generalmente un aspetto di una patologia sistemica.

Con il termine collagenosi venosa si intende un aspetto delle vene cerebrali in prossimità dei ventricoli laterali caratterizzato da un ispessimento della parete dei vasi che comporta una restringimento del lume del vaso fino all'occlusione. Tale condizione è causata dalla deposizione di collagene. Tra le forme cosiddette miscelanee si riconosce la angiopatia post-radiazione, un effetto collaterale della terapia radiante che si manifesta dopo mesi o anni dall'irradiazione e colpisce prevalentemente i vasi di piccolo calibro che mostrano una necrosi fibrinoide e un ispessimento della parete causato dalla deposizione di materiale ialino che occupa il lume del vaso, talora fino all'occlusione dello stesso, comportando una leucoencefalopatia diffusa, con una degenerazione della mielina fino talora alla necrosi coagulativa. Alcuni studi patologici hanno inoltre individuato in alcuni pazienti con leucoencefalopatia vascolare la presenza di depositi di beta-amiloide a livello dei micro-vasi, più comunemente associati a malattia di Alzheimer (Imaoka et al, 1999).



**Figura 5:** Caratteristiche patologiche della malattia dei piccoli vasi cerebrali. A) Lipoialinosi; B) Microaneurismi talamici, con necrosi fibrinoide della parete del microaneurisma; c) microateroma; D) necrosi fibrinoide



**Figura 6:** *patogenesi del danno cerebrale causato dalla patologie dei piccoli vasi cerebrali (Pantoni L, 2010).*

Come illustrato nella Figura 5, si ipotizza che il danno dei piccoli vasi possa comportare da un lato una alterazione di parete del vaso caratterizzata dalla presenza di un restringimento del lume con riduzione dell'afflusso ematico distrettuale, perdita dell'autoregolazione e danno di barriera ematoencefalica, con conseguente danno tipo ischemico e dall'altro un'alterazione del vaso caratterizzata dalla dilatazione del lume con formazione di microaneurismi con possibile rottura del vaso stesso e comparsa di microbleeds o vere e proprie emorragie cerebrali. Tuttavia, mentre il meccanismo che conduce all'alterazione dei vasi che comporta la comparsa di emorragie cerebrali è più noto (Greenberg et al., 2009), il meccanismo che sta alla base delle alterazioni ischemiche è meno conosciuto. E' possibile, infatti, che le alterazioni del lume dei vasi comportino uno stato di

ipoperfusione cronica che causa una degenerazione delle fibre mieliniche dovuto a morte degli oligodendrociti. A tale proposito alcuni studi di RM in diffusione, hanno dimostrato una riduzione del flusso di sangue cerebrale nelle aree affette da leucoencefalopatia (O'Sullivan et al, 2001).

L'occlusione acuta di un piccolo vaso comporta invece un'ischemia acuta e una pan-necrosi tissutale. Questo meccanismo appare verosimilmente compatibile con la genesi degli infarti lacunari. Questa teoria, esposta per la prima volta da Fisher et al, (Fisher CM, 1964; Fisher CM, 1982), la cosiddetta ipotesi lacunare, rimane tuttavia non completamente provata. Altri meccanismi come l'alterazione della barriera emato-encefalica (Wardlow et al., 2003), la presenza di uno stato pro-infiammatorio locale (Rosemberg et al, 2009) e l'apoptosi degli oligodendrociti (Brown et al., 2000) possono contribuire alla patogenesi della patologie dei piccoli vasi.

Secondo altre teorie l'alterazione della barriera emato-encefalica (BEE) con conseguente danno causato dallo stravasamento di proteine seriche tossiche per la sostanza bianca sarebbe non una conseguenza, ma la causa stessa della leucoaraiosi (Farrall et al, 2009). A parziale conferma di ciò, studi di neuroimaging avrebbero dimostrato in vivo la presenza di alterazioni della BEE nelle regioni encefaliche colpite da LA (Starr et al, 2003). Tuttavia, la comparsa di leucoaraiosi in aree con alterazione della BEE e, viceversa, la presenza di nuove alterazioni della BEE in aree con LA, non sono state dimostrate da studi longitudinali.

Infine, l'evidenza di malattie geneticamente determinate, come la CADASIL, caratterizzate da vaste alterazioni della sostanza bianca cerebrale può far ipotizzare la concomitante presenza di altri fattori genetici, non ancora identificati, nel determinare la leucoencefalopatia età-correlata.

La CADASIL, come già accennato, viene usata come modello di patologie dei piccoli vasi cerebrali. Tale patologia è stata oggetto di studi clinici presso il nostro Dipartimento, da cui è scaturita una recente pubblicazione scientifica, creata nell'ambito del dottorato di ricerca dalla candidata (Ciolli et al, 2013, vedi APPENDICE).

Di seguito vengono quindi brevemente esposte le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, neuroradiologiche e genetiche di tale patologia.

### **3.1 La CADASIL**

#### **3.1.1 Epidemiologia**

La CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) è una malattia genetica, trasmessa con modalità autosomica dominante e dovuta a mutazioni a carico del gene Notch3 che mappa sul cromosoma 19.

Ad oggi non esistono studi epidemiologici che descrivono la diffusione della CADASIL nella popolazione generale, per cui non è possibile definirne con precisione la reale prevalenza. Essendo inoltre una malattia di scoperta relativamente recente e ancora poco conosciuta, appare verosimile che la sua prevalenza sia sottostimata (Razvi et al., 2005).

Il primo ed unico studio in tal senso è stato condotto da Razvi et al. (Razvi et al., 2005), nel tentativo di stimare il più accuratamente possibile la prevalenza della CADASIL nella Scozia occidentale. In questa area geografica la prevalenza dei soggetti residenti con diagnosi accertata in base allo screening degli esoni compresi tra il 3 e il 6 del gene Notch3 è circa 2/100.000 (Razvi et al., 2005). Razvi et al. hanno stimato un prevalenza predetta della CADASIL di poco superiore a

4/100.000 (Razvi et al., 2005). Da notare comunque che questi dati sono basati sullo screening di soli 4 esoni e che tale approccio è da considerarsi ormai obsoleto.

### **3.1.2 Aspetti clinici**

La CADASIL è una malattia caratterizzata da un'estrema variabilità fenotipica, che si riscontra anche tra individui appartenenti alla stessa famiglia. Non esistono invece differenze significative d'incidenza nei due sessi.

Clinicamente è caratterizzata da quattro principali manifestazioni: emicrania con aura, eventi acuti cerebrovascolari (attacchi ischemici transitori (TIA) o ictus), disturbi psichiatrici (prevalentemente alterazioni del tono dell'umore) e deterioramento cognitivo fino ad un quadro conclamato di demenza.

Gli studi volti a determinare se l'espressione fenotipica della CADASIL sia influenzata dalla presenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare non hanno mostrato risultati univoci.

In uno studio su un'ampia coorte di pazienti affetti da CADASIL condotto da Singhal et al. nel 2004, sono state analizzate le correlazioni tra fenotipo della malattia e fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, tabagismo, iperomocisteinemia). I pazienti fumatori al momento della diagnosi presentavano una più precoce comparsa di ictus o TIA e i soggetti con elevati livelli sierici di omocisteina avevano un più precoce esordio di emicrania. Nessuna associazione è stata invece documentata tra fenotipo clinico della malattia e gli altri fattori di rischio vascolare (Singhal et al., 2004).

Uno studio condotto nel 2009 in Inghilterra su 200 soggetti appartenenti a 124 famiglie ha dimostrato una significativa correlazione tra l'insorgenza di ictus cerebrale e la presenza di ipertensione arteriosa; il dato rimaneva significativo

anche dopo correzione per età e per la presenza di altri fattori di rischio (Adib-Samii et al, 2010).

La più comune modalità d'esordio della CADASIL è rappresentata dall'emicrania, che compare nella maggior parte dei casi in giovane età. Attacchi cefalalgici, prevalentemente a tipo emicrania con aura, sono riportati in una percentuale di individui affetti dalla malattia variabile dal 22 al 38% con età media d'esordio compresa tra i 26 e i 38 anni (Chabriat et al., 1995; Dichgans et al., 1998). L'età media di comparsa dell'emicrania senza aura è in generale più precoce, intorno ai 17 anni (Vahedi et al., 2004).

L'aura è più comunemente sensitiva o visiva, ma può essere anche motoria o costituita da un disturbo del linguaggio di tipo afasico (Chabriat et al., 1995); inoltre, risulta spesso atipica, di lunga durata o particolarmente grave (Vahedi et al., 2004).

Nelle varie casistiche di pazienti affetti da CADASIL sono riportati anche alcuni casi di emicrania di tipo basilare, emicrania emiplegica ed emicrania con aura senza cefalea (Chabriat et al., 1995; Vahedi et al., 2004). Alcuni soggetti, nel corso della loro vita, sperimentano una variabile combinazione di attacchi di emicrania: con e senza aura, con aura tipica e atipica (Vahedi et al., 2004).

A causa della sua elevata prevalenza nella popolazione generale, il valore dell'emicrania quale elemento diagnostico della CADASIL è limitato e l'inizio della malattia viene di solito datato in base all'epoca d'insorgenza degli altri disturbi, più frequentemente un evento acuto cerebrovascolare (Dichgans et al., 1998; Kalimo et al., 2002). Nella più comune evoluzione della malattia, il primo attacco di emicrania precede di circa 15 anni il primo ictus (Dichgans et al., 1998; Vahedi et al., 2004).

Nella CADASIL, l'età tipica di comparsa di ictus o TIA è giovanile, in media attorno ai 50 anni (Chabriat et al., 1995; Dichgans et al., 1998), senza alcuna differenza statisticamente significativa tra sesso maschile e femminile.

Sono riportati casi di ictus in età più precoce (2<sup>a</sup> decade di vita) (Opherck et al., 2004) e più avanzata (nel nostro centro, abbiamo osservato un paziente asintomatico fino all'età di 78 anni, quando ha manifestato il primo episodio ictale (Pescini et al., 2008).

Nella casistica di Chabriat et al., l'incidenza di eventi ischemici tra gli individui affetti è pari all'84% (Chabriat et al., 1995).

Nella netta maggioranza dei casi le manifestazioni cliniche degli eventi cerebrovascolari tipici della malattia sono compatibili con infarti sottocorticali di tipo lacunare, prevalentemente localizzati nei gangli della base, nella sostanza bianca o nel tronco encefalico, come riportato dallo stesso Chabriat (Chabriat et al., 1995) e da Dichgans et al (Dichgans et al., 1998).

Sebbene si tratti prevalentemente di eventi cerebrovascolari di tipo ischemico, in letteratura sono riportati anche casi di emorragia (Choi et al., 2006).

Un aspetto particolarmente importante dello spettro fenotipico della CADASIL è rappresentato dalla compromissione delle capacità cognitive, talora presente già all'esordio, ma che costituisce un elemento essenziale dell'evoluzione della malattia ed esita nella maggior parte dei casi in una demenza conclamata. La CADASIL è, infatti, ritenuta il prototipo di demenza vascolare sottocorticale pura (Peters et al., 2005A).

Il declino cognitivo è inizialmente evidente a carico delle funzioni del lobo frontale, con alterazione delle funzioni esecutive, di pianificazione, di elaborazione di strategie, di attenzione e concentrazione (Dichgans et al., 1998; Kalimo et al., 2002; Amberla et al., 2004). Possono essere compromesse anche le funzioni visuo-



spaziali (Dichgans et al., 1998; Kalimo et al., 2002), in particolare dopo il primo ictus (Amberla et al., 2004; Buffon et al., 2006). In fase post-ictus, risulta compromessa anche la fluenza verbale (Charlton et al., 2006). Amberla et al. riportano uno spiccato rallentamento cognitivo soprattutto in fase post-ictus (Amberla et al., 2004), mentre i risultati di uno studio più ampio, condotto su 65 pazienti da Peters et al., suggeriscono che tale alterazione sia presente fin dagli stadi iniziali, in associazione ad una sindrome disesecutiva (Peters et al., 2005). Con l'avanzare della malattia si rendono maggiormente evidenti anche un deterioramento della memoria episodica (che nelle fasi iniziali è tipicamente risparmiata) (Amberla et al., 2004) e una restrizione degli interessi (Dichgans et al., 1998), oltre ad un rallentamento motorio, fino a delineare un quadro di demenza che interessa circa l'80% dei pazienti affetti da CADASIL di età superiore a 65 anni (Kalimo et al., 2002).

Inoltre, il 90% dei soggetti dementi sviluppa disturbi della marcia, circa l'85% incontinenza urinaria e circa il 50% una sindrome pseudobulbare (Dichgans et al., 1998). L'età media dei soggetti dementi con CADASIL è piuttosto omogenea nelle diverse casistiche, con valori variabili entro un ristretto intervallo, compreso circa tra 54 (Amberla et al., 2004; Peters et al., 2005) e 58 anni (Chabriat et al., 1995).

Al momento della diagnosi non sempre i disturbi cognitivi sono clinicamente manifesti, ma talora un'accurata valutazione neuropsicologica mette in evidenza lievi e precoci alterazioni, anche in fase pre-ictus (Kalimo et al., 2002; Amberla et al., 2004). Inoltre, i pazienti affetti da CADASIL possono sviluppare demenza anche in assenza di una storia di eventi cerebrovascolari acuti, quale esito dunque dell'accumulo di insulti ischemici cronici sottocorticali che si ripercuotono estesamente sulle funzioni corticali e sulle capacità cognitive (Buffon et al., 2006).

Altra possibile manifestazione di malattia sono i disturbi psichiatrici, presenti in una percentuale di pazienti variabile dal 20% al 40% (Valenti et al., 2008) e riconducibili a depressione del tono dell'umore e solo più raramente a distimia, dipendenze da sostanze quali l'alcol etilico, sindromi allucinatorie e disturbo bipolare (Dichgans et al., 1998). Rari sono i casi di suicidio (Davous, 1998; Opherk et al., 2004).

Un'ulteriore possibile manifestazione clinica della CADASIL è rappresentata da crisi epilettiche che interessano circa il 10% dei pazienti (Dichgans et al., 1998; Kalimo et al., 2002). Le crisi possono essere generalizzate (più frequentemente) o focali. Sono più comuni in fase avanzata di malattia: la maggior parte dei pazienti che mostra crisi epilettiche ha infatti una storia di ictus ed è demente (Dichgans et al., 1998). In accordo con la spiccata eterogeneità fenotipica della CADASIL, l'età media di esordio dei sintomi è molto variabile, da circa 37 anni (Dichgans et al., 1998; Desmond et al., 1999) a circa 45 (Chabriat et al., 1995), senza differenze significative tra i due sessi.

Anche per quanto riguarda l'età media del decesso esiste una marcata variabilità: in letteratura sono infatti pubblicate casistiche in cui la morte sopraggiunge in media all'età di 55 anni (Desmond et al., 1999; Davous, 1998), ma altri studi indicano età più avanzate: 61 anni (Dichgans et al., 1998) e circa 65 (Chabriat et al., 1995).

La durata media della malattia dal momento in cui diventa clinicamente manifesta varia da 10 a 20 anni (Davous, 1998; Kalimo et al., 2002). Sebbene esista comunque una certa variabilità nel tempo che intercorre tra la comparsa dei sintomi e la morte, la CADASIL comporta, nella maggior parte dei casi, una ridotta sopravvivenza rispetto alla popolazione generale (Desmond et al., 1999). In particolare, questa differenza risulta statisticamente significativa per il sesso maschile (Opherk et al., 2004).

Questi dati prognostici spiccatamente negativi, ma basati su poche casistiche potrebbero essere mitigati da dati provenienti da altre esperienze, particolarmente adesso che casi “benigni” sono sempre più frequentemente riportati.

### **1.3 Aspetti patologici**

La CADASIL, a livello cerebrale, sono affette le arterie leptomeningeali e le arteriole penetranti, il cui calibro varia da 100 a 400  $\mu\text{m}$  e le cui pareti risultano marcatamente ispessite (Davous e Fallet-Bianco, 1991; Baudrimont et al., 1993). Tale ispessimento, concentrico, è associato ad una stenosi di grado variabile del lume vascolare (Baudrimont et al., 1993). La totale occlusione del vaso sarebbe, peraltro, relativamente rara e riconducibile, almeno in parte, ad anomala proliferazione della tunica intima (Ruchoux e Maurage, 1997). Riscontro pressoché costante sono fibrosi e degenerazione ialina della tunica media e frammentazione della lamina elastica interna (Davous e Fallet-Bianco, 1991; Baudrimont et al., 1993; Ruchoux e Maurage, 1997; Kalimo et al., 2002). All'ispessimento della parete dei vasi di piccolo calibro concorre anche l'abnorme accumulo di proteine normalmente costituenti la matrice extracellulare, quali fibrinogeno, fibronectina, vimentina, collagene IV e laminina (Ruchoux et al., 1995; Kalimo et al., 2002). Un'ulteriore costante alterazione è rappresentata da una diffusa distruzione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare (Ruchoux e Maurage, 1997; Kalimo et al., 2002), facilmente dimostrabile con immunocolorazione per l' $\alpha$ -actina normalmente presente in tali cellule (Baudrimont et al., 1993; Kalimo et al., 2002). Patognomoniche della malattia sono i depositi extracellulari di materiale granulare osmiofilico (Granular Osmiophilic Material, GOM) localizzati prevalentemente all'interno della tunica media della parete vascolare, in stretta vicinanza con le cellule muscolari lisce, e per la prima volta osservati grazie alla microscopia

elettronica da Estes et al. nelle arterie della sostanza bianca e leptomeningeali di tre giovani affetti da un quadro clinico-neuroradiologico simile alla malattia di Binswanger (Estes et al., 1991). Analoghi reperti furono riscontrati da Baudrimont et al. (Baudrimont et al., 1993) nella parete delle arteriole penetranti della sostanza bianca e dei gangli della base in un paziente appartenente alla prima famiglia affetta da CADASIL descritta da Tournier-Lasserre et al. (Tournier-Lasserre et al., 1991). I GOM sono intensamente positivi all'immunoreazione con anticorpi rivolti contro il dominio extracellulare del recettore codificato dal gene Notch3 (Joutel et al., 2001; Kalimo et al., 2002), suggerendo dunque che essi derivino da un anomalo clivaggio e da una deficitaria clearance della proteina Notch3 (Ishiko et al., 2006). A livello del parenchima cerebrale, da un punto di vista istologico, appare costante nella CADASIL, in età medio-avanzata, il riscontro di una diffusa rarefazione della mielina a livello encefalico, con parziale risparmio delle fibre ad U sottocorticali (Davous e Fallet-Bianco, 1991; Baudrimont et al., 1993). Proporzionalmente al grado di demielinizzazione, si verifica anche una progressiva degenerazione assonale (Ruchoux e Maurage, 1997). Nel complesso, tali lesioni risultano simmetriche e interessano entrambi gli emisferi cerebrali (Ruchoux e Maurage, 1997).

Nelle aree più profonde della sostanza bianca e a livello della capsula interna ed esterna, si osservano infarti multipli a diversi stadi di sviluppo, caratterizzati in varia misura da reazione macrofagica, cavitazione, gliosi di grado lieve o moderato. Può essere coinvolto anche il corpo calloso (Davous e Fallet-Bianco, 1991; Ruchoux e Maurage, 1997).

Inoltre, sono invariabilmente riportati inoltre infarti lacunari a livello della sostanza grigia sottocorticale in corrispondenza dei gangli della base e del talamo (Ruchoux e Maurage, 1997).

### **3.1.4 Aspetti neuroradiologici**

Uno degli aspetti fenotipici principali della CADASIL è rappresentato dalle alterazioni neuroradiologiche, ben evidenti in risonanza magnetica. Data la precocità della loro comparsa, tali reperti possono essere di notevole aiuto ai fini della diagnosi della malattia anche in soggetti completamente asintomatici o di giovane età (Chabriat et al., 1998; O'Sullivan et al., 2001; Singhal et al., 2005). La risonanza magnetica mostra anomalie di segnale localizzate prevalentemente nelle aree sottocorticali, con relativo risparmio della corteccia cerebrale e del cervelletto (Chabriat et al., 1998). Tali anomalie consistono in infarti multipli lacunari sottocorticali, che appaiono come ipointensità focali nelle immagini T1-pesate, ed estesa leucoencefalopatia, che si presenta con aree di segnale iperintenso in quelle T2-pesate (Chabriat et al., 1998; O'Sullivan et al., 2001; Singhal et al., 2005).

Tutti i pazienti che mostrano alterazioni di segnale alla risonanza presentano una leucoencefalopatia di estensione variabile che, nell'85% dei casi, risulta bilaterale e simmetrica (Chabriat et al., 1998). Le sedi in cui essa è maggiormente rappresentata sono le regioni periventricolari (in più del 95% dei pazienti), la sostanza bianca profonda, la capsula esterna ed il tronco encefalico (in particolare a livello del ponte) (Chabriat et al., 1998; Singhal et al., 2005).

Numerosi sforzi sono stati compiuti nel tentativo di identificare elementi neuroradiologici che rappresentassero un pattern di espressione tipico della CADASIL e che fossero utili ai fini della diagnosi. A tal proposito, da uno studio eseguito da O'Sullivan et al. sono emersi dati estremamente significativi (O'Sullivan et al., 2001). Un marcatore neuroradiologico altamente suggestivo della malattia è risultato essere l'interessamento del polo anteriore (e non di altre parti)

del lobo temporale, riscontrato nel 90% dei pazienti CADASIL e in nessuno dei controlli, sebbene anch'essi affetti da una leucoencefalopatia di grado variabile (O'Sullivan et al., 2001).

Un'ulteriore differenza statisticamente significativa tra pazienti e controlli è stata riscontrata in termini di frequenza di coinvolgimento della capsula esterna (O'Sullivan et al., 2001). Negli individui affetti, le immagini di risonanza magnetica T2-pesate mostrano in questa sede una spiccata iperintensità, presente anche in soggetti con un basso carico totale di lesioni ad una scala di valutazione visiva (scala di Scheltens)(O'Sullivan et al., 2001). In generale, la sensibilità di tale reperto neuroradiologico è elevata, superiore al 90%, a fronte però di una bassa specificità, pari soltanto al 45% (Markus et al., 2002). Nella fascia di età più giovanile (20-29 anni), l'interessamento della capsula esterna risulta addirittura più comune del coinvolgimento della porzione anteriore del lobo temporale (O'Sullivan et al., 2001; Singhal et al., 2005). Sebbene dunque l'interessamento del polo temporale sia ritenuto l'alterazione neuroradiologica più tipica della CADASIL (O'Sullivan et al., 2001; Markus et al., 2002), quello della capsula esterna, essendo più precoce, sembra risultare maggiormente utile ai fini diagnostici in età giovanile (O'Sullivan et al., 2001; Singhal et al., 2005).

Un altro aspetto degno di nota nell'ambito delle possibili alterazioni neuroradiologiche della CADASIL è la presenza di microsanguinamenti (microbleeds). Immagini di risonanza magnetica T2-pesate ottenute con tecnica gradient echo hanno evidenziato la presenza di queste lesioni in una percentuale di soggetti affetti da CADASIL variabile dal 25% a quasi il 70% (Lesnik Oberstein et al., 2001; Dichgans et al., 2002). Tali anomalie sono rappresentate da depositi di emosiderina che nelle immagini gradient echo appaiono sotto forma di piccole aree rotondeggianti di ridotto segnale (Lesnik Oberstein et al., 2001; Dichgans et al.,

2002). Il loro numero aumenta all'aumentare dell'età (Lesnik Oberstein et al., 2001; Dichgans et al., 2002).

### **3.1.5 Aspetti genetici**

I primi ad identificare con certezza le basi genetiche della CADASIL sono stati Tournier-Lasserre et al., i quali, nel 1993, pubblicarono un importante studio di linkage genetico condotto su due famiglie non correlate tra loro e sospettate di essere affette dalla stessa sindrome (Tournier-Lasserre et al., 1993). Per mezzo di tale indagine, gli Autori scoprirono che il gene mutato mappava sul braccio lungo del cromosoma 19 (Tournier-Lasserre et al., 1993).

La CADASIL è una malattia genetica trasmessa con modalità autosomica dominante (Tournier-Lasserre et al., 1993), sebbene siano possibili casi di mutazioni de novo a carico del gene Notch3 (Joutel et al., 2000).

Il gene interessato è un membro della famiglia Notch, che, nei mammiferi, è costituita da 4 isotipi e riveste un importante ruolo durante lo sviluppo embrionale (Artavanis-Tsakonas et al., 1995). Si tratta di un gene altamente conservato nel corso dell'evoluzione e presenta dunque una elevata omologia di sequenza nelle varie specie animali (Artavanis-Tsakonas et al., 1995).

Il gene Notch3 dell'uomo è composto da 33 esoni e codifica per una proteina recettoriale costituita da 2321 aminoacidi e dotata di un singolo dominio transmembrana (Joutel et al., 1996), espressa sulla superficie delle cellule muscolari lisce dei vasi dell'intero organismo (Peters et al., 2005B). La sua porzione extracellulare, corrispondente all'estremità N-terminale, contiene 34 ripetizioni di una sequenza sovrapponibile a quella del fattore di crescita epidermico (Epidermal Growth Factor, EGF), seguite da 3 domini Notch/Lin-12 (Joutel et al., 1996). Ciascun dominio EGF-like contiene 6 residui cisteinici altamente conservati e

verosimilmente implicati nella formazione di 3 legami disolfuro (Joutel et al., 1996). Sul versante citoplasmatico si trovano 6 domini, anch'essi altamente conservati, cdc10 di sequenza simile a quella dell'ankirina (Joutel et al., 1996).

La prima ampia casistica di individui sottoposti ad indagine genetica per CADASIL è stata pubblicata da Joutel et al. (Joutel et al., 1997), che hanno studiato 50 soggetti, di cui 42 europei, 7 provenienti dagli Stati Uniti d'America e 1 nordafricano, estraendo il genoma dai leucociti presenti nel sangue periferico.

Alterazioni a carico del gene Notch3 sono state riscontrate in 45 casi, rappresentate tutte da mutazioni eterozigote non-senso localizzate entro i domini EGF-like della porzione extracellulare e coinvolgenti i residui di cisteina. Le mutazioni consistevano nella sostituzione di un amminoacido con una cisteina o viceversa, esitando in delezione o creazione di un residuo cisteinico (Joutel et al., 1997). Si tratta di mutazioni puntiformi altamente stereotipate e nessuna di queste è stata riscontrata nei soggetti testati come controlli, in alcuni dei quali, invece, è stata rilevata la presenza di sostituzioni nucleotidiche prive di conseguenze clinico-patologiche, verosimilmente riconducibili a polimorfismi genetici (Joutel et al., 1997).

In generale, riguardo gli esoni più comunemente sede di mutazione, esistono alcune differenze tra le varie casistiche riportate in letteratura, sebbene gli esoni 3 e 4 risultano sempre i più colpiti (Joutel et al., 1997; Markus et al., 2002; Razvi et al., 2003; Peters et al., 2005B). In particolare, in Italia, la prima analisi dello spettro delle mutazioni del gene Notch3 condotta su un significativo numero di famiglie affette da CADASIL provenienti dal Centro-Sud (Dotti et al., 2005) ha permesso di osservare dati interessanti. Contrariamente a quanto riportato nelle precedenti casistiche, la più comune sede di mutazione nelle famiglie italiane è l'esone 11 e, presi nell'insieme, gli esoni 3 e 4 rendono conto soltanto di circa un terzo dei casi



di CADASIL (Dotti et al., 2005). Un numero significativo di alterazioni è stato riscontrato anche a carico degli esoni 8 e 6. Mutazioni a carico dell'esone 4 sono state trovate esclusivamente in famiglie provenienti dall'Italia centrale, mentre alterazioni degli esoni 3 ed 8 soltanto in famiglie del sud (Dotti et al., 2005). Da ciò emerge una discreta variabilità inerente la frequenza e la distribuzione geografica delle più comuni sedi di mutazione del gene Notch3. Pertanto, la iniziale indicazione di ricercare le mutazioni dapprima solo sugli esoni 3 e 4 non appare più applicabile, mentre sembra necessaria una indagine genetica su tutti gli esoni al fine di ridurre al minimo i falsi negativi.

## **PARTE II: gli studi clinici**

### **1. Lo Studio VMCI-Tuscany**

Lo studio **VMCI Tuscany** (Rischio e determinanti di demenza in pazienti con deterioramento cognitivo lieve ed alterazioni vascolari sottocorticali dell'encefalo. Studio di marker clinici, di neuroimmagini e biologici) è uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico approvato e finanziato dal Programma per la Ricerca Regionale in Materia di Salute 2009. I centri partecipanti sono tre Centri Ospedaliero-Universitari della Toscana: Dipartimento Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), sezione Neuroscienze Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (responsabile Prof. Domenico Inzitari); Unità Operativa di Neurologia e Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa (responsabile Prof. Luigi Murri); Unità Operativa di Neurologia e Patologie Neurometaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Siena (responsabile Prof. Antonio Federico). Lo studio ha durata di 3 anni. La fase di arruolamento ha avuto inizio nel Febbraio 2011 ed è terminato il 31 Gennaio 2013.

Lo studio prevede due follow-up: un follow-up ad un anno dall'arruolamento con rivalutazione clinica e neuropsicologica e uno a due anni che comprende anche la ripetizione dell'esame di Risonanza Magnetica. Entrambi i follow-up sono attualmente in corso.

#### **1.1 Obiettivi dello studio**

Gli outcomes primari del progetto sono:

1) stimare l'effetto predittivo di un ampio insieme di variabili cliniche, di misure di neuroimaging di risonanza magnetica convenzionale e non convenzionale, di

dati clinici, di marcatori biologici nel predire il passaggio da V-MCI a demenza.

2) Valutare il contributo relativo e la possibile interazione di componenti vascolari e degenerative nel determinare tale transizione.

Dato che al momento della stesura di questa tesi i follow-up del progetto sono ancora in corso, verranno riportati i risultati dell'analisi dei dati raccolti al basale.

Lo scopo della presente tesi è quello di presentare i dati relativi a possibili predittori clinici o neuroradiologici delle performance ai test cognitivi, sia in termini di performance globali che ai singoli domini cognitivi.

## 1.2 Metodi

Sono stati selezionati pazienti afferenti ai tre centri partecipanti.

Le sedi di afferenza dei pazienti a ciascun centro sono rappresentati da: reparti ospedalieri di Neurologia e Stroke Unit, ambulatori neurologici e geriatrici dei tre centri universitari, ambulatori geriatrici e neurologici del territorio.

I criteri di inclusione sono:

1. Presenza di **deterioramento cognitivo lieve** in accordo ai criteri diagnostici del Mild Cognitive Impairment (MCI) (*Winblad et al. 2004*):
  - Non normale, non demente (non fitta i criteri della demenza DSM-IV)
  - Declino cognitivo: riferito dal paziente o dai familiari e deficit ai test cognitivi oggettivi  
e/o evidenza di declino nel tempo ai test cognitivi oggettivi
  - Conservazione delle attività quotidiane di base e minima inabilità nelle attività quotidiane strumentali (ADL integre e 0-1 item alterato alle IADL) (*Verdelho et al., 2010*)

&

2. Presenza di **malattia dei piccoli vasi cerebrali** con lesioni della sostanza bianca di grado moderato-grave [Scala visiva di Fazekas modificata (Pantoni L. et al. 2005)]

### **1.3 Protocollo dello studio**

Il protocollo di studio, illustrato in un articolo metodologico pubblicato nel 2012

(Poggesi et al., 2012) prevede:

#### I. Valutazione clinica e funzionale

- 1) Anamnesi e storia clinica
- 2) Esame obiettivo generale e neurologico
- 3) Stato funzionale, misurato mediante le scale ADL (Activities of Daily Living) (Katz et al., 1963) e IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (Lawton et al., 1969)
- 4) Capacità motoria, misurata mediante la scala SPPB (Short Physical Performance Battery), stazione eretta su una gamba e velocità del cammino
- 5) Presenza di sintomatologia depressiva tramite la Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1988)

II. Valutazione neuropsicologica, eseguita mediante una batteria di test che esplorano un ampio insieme di domini cognitivi:

- ✓ **Test di efficienza globale:** - MMSE
  - MoCA
- ✓ **Test di memoria:** - Test delle 15 parole di Rey
  - Figura complessa di Rey
  - Test di memoria di prosa

- ✓ **Test attentivi:**
  - Trial Making Test (A e B)
  - Symbol Digit Modalities Test
  - Short Stroop Test
  - Test delle Matrici Numeriche
- ✓ **Test di linguaggio:** - Test di fluenza verbale
- ✓ **Test di prassia:** - Figura complessa di Rey

### III. Risonanza magnetica (Mascalchi et al., 2012):

Tutti i soggetti saranno valutati seguendo un protocollo standard di risonanza magnetica.

Sequenze di acquisizione:

- 1) Immagini MPRAGE 3DT1-pesate acquisite in orientamento trasversale a voxel isotropico di 1 mm di lato;
- 2) Immagini assiali FLAIR;
- 3) Immagini assiali pesate sul tensore di diffusione (Diffusion Tensor Imaging, DTI);
- 4) Immagini assiali pesate sul trasferimento di magnetizzazione (MT);
- 5) Immagini di RM funzionale;
- 6) Immagini T2\*-pesate acquisite in assiale.

### IV. Analisi di laboratorio, includono:

Marcatori plasmatici:

- Marcatori della funzione endoteliale (von Willebrand factor, tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, intercellular adhesion molecule-1 and count of the number of circulating endothelial progenitor cells by cytofluorimetric method using monoclonal antibodies anti-staminal

cells markers (CD34 and AC133) and anti-endothelial cell markers (VEGFR2)

- Polimorfismi genetici associati a patologia dei piccoli vasi cerebrali  
gene coding metalloproteases and their inhibitors, renin-angiotensin system components, gene coding endothelial nitroxide synthase)

- Molecole pro- e anti-infiammatorie (interleukin-6; interleukin-1 RA, interleukin-8, interleukin-10, interleukin-18 and C reactive protein).

Le analisi dei marcatori plasmatici verranno effettuate centralmente presso il Centro Regionale di Riferimento per la Trombosi di Firenze.

### 1.3.1 Valutazione neuropsicologica

La batteria dello studio VMCI Tuscany comprende le seguenti valutazioni:

- **Efficienza cognitiva globale**, valutata utilizzando il *Mini Mental Status Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975) e il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005).
- **Memoria verbale**, indagata utilizzando il *Rey Auditory Verbal Learning Test* (AVLT) (Carlesimo et al., 1996) e la memoria di prosa (Novelli et al., 1986A) Il primo test misura lo span di memoria immediata e differita e fornisce una valutazione sull'apprendimento. Il test consiste di 5 presentazioni, con rievocazione, di una lista di 15 parole. Il secondo test consiste nella ripetizione immediata di un piccolo racconto letto dall'esaminatore; successivamente, dopo una seconda lettura, il paziente viene occupato per 10 minuti circa con attività interferente non verbale, dopo la quale ha luogo la seconda ripetizione (rievocazione differita).

- **Attenzione divisa**, valutata con il *Trail Making Test* (Giovagnoli et al., 1996).
- **Attenzione selettiva**, valutata utilizzando il *Color Word Stroop Test* (Caffarra et al., 2002). Questo test è una prova semplice e rapida da somministrare (richiede circa 5 minuti), articolata in tre subtest: leggere una lista di nomi di colori, dire il nome dei colori che presentano alcune macchie di colore, dire il nome del colore in cui sono stampate alcune denominazioni di colore (p.es., se c'è la parola verde scritta in giallo bisogna dire giallo).
- **Attenzione focalizzata e sostenuta** indagate utilizzando rispettivamente il *Symbol Digit Modalities Test* (Nocentini et al., 2006) e il test delle Matrici Numeriche (Della Sala et al., 1992). Il primo test è composto da una serie di simboli a cui sono associati dei numeri. Le associazioni vengono indicate in una tabella. Dopo un breve periodo di training il paziente deve associare ai simboli indicati i rispettivi numeri. Il test dura circa 90 secondi. Nel test delle Matrici Numeriche vengono mostrate al soggetto tre matrici. Ciascuna di esse è costituita da 13 righe di 10 numeri da 0 a 9. Il soggetto deve sbarrare tutti i numeri uguali a quelli stampati in cima alla matrice (p.es. 5 nella prima prova, 2-6 nella seconda prova, 1-4-9 nella terza prova). Le matrici vanno presentate dalla più semplice alla più difficile.
- **Linguaggio** che è stato valutato con i test sulla Fluenza verbale su stimolo fonemico e semantico (Novelli et al., 1986B).
- **Funzioni esecutive e prassia** indagate con l'utilizzo del test Figura complessa di Rey, test visuo-percettivo in cui viene richiesto al soggetto in un primo momento di ricopiare la figura poi di ridisegnarla a partire dal

ricordo. Vengono valutati tutti e 18 gli elementi della figura vengono sommati i punteggi e confrontati con le tabelle di riferimento, che presentano media e deviazione standard per ogni fascia di età.

Per tutti i test utilizzati nella valutazione di specifiche funzioni cognitive, eccetto il MMSE e il MoCA, è stato calcolato il punteggio equivalente (PE) che va da 0 a 4 utilizzando le tabelle di correzione e conversione previste. Con un punteggio equivalente di 0 il paziente risulta essere inferiore alla norma nell'esecuzione del test, con un punteggio equivalente di 1 risulta essere ai limiti della norma, mentre con un punteggio equivalente >1 il paziente risulta essere nella norma. Per il Symbol Digit Modalities Test è stato usato il punteggio 0/1 in base alla alterazione o meno del test stesso.

### **1.3.2 Creazione dei domini cognitivi**

Allo scopo di ottenere una più efficace valutazione degli aspetti cognitivi dei soggetti studiati partendo dai punteggi ottenuti nei singoli test, abbiamo creato dei punteggi composti individuando diversi domini cognitivi.

I due principali domini cognitivi ottenuti dalla batteria neuropsicologica scelta per il nostro studio sono stati il dominio della Attenzione della Memoria. Il dominio dell'Attenzione è stato creato usando questa formula:

Attenzione = (Punteggi equivalenti (PE) del TMT parte A + PE di TMT Parte B + PE Stroop Test, PE test delle Matrici Numeriche)/4.

Il Dominio della Memoria è stato invece costruito secondo questa formula:



Memoria = (PE test AVLT rievocazione immediata + PE dell'AVLT rievocazione differita + PE test di Babcock + PE della rievocazione differita del test della figura complessa di Ray-Osterrieth)/4.

I domini cognitivi sono poi stati dicotomizzati in alterato o normale a seconda che il punteggio derivato dalla media dei punteggi equivalenti ottenuti ai singoli test che vanno a formare il dominio fosse < a 1 (alterato) o >1 (normale)

#### **1.4 Sito web**

E' stato creato un sito web dedicato allo studio VMCI Tuscany (<http://www.vmci-tuscany.it/>) dove sono stati messi a disposizione per lo scaricamento e la distribuzione il protocollo di ricerca e gli strumenti usati rendendo fruibile in tempo reale per i vari centri partecipanti i dati archiviati, lo stato dell'arruolamento dei pazienti e il controllo della qualità dei dati inseriti.

#### **1.5 Analisi statistica**

I dati sono stati analizzati utilizzando il programma SPSS versione 20.

Per valutare l'influenza di variabili clinico-anamnestiche (ictus, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, emicrania, disturbi urinari, disturbi della marcia, disturbi psichiatrici), dei fattori di rischio (età, storia di ipertensione, ipercolesterolemia, fumo, diabete mellito) e delle caratteristiche del neuroimaging convenzionale (infarti lacunari, infarti non lacunari, atrofia cerebrale, , numero di microbleeds) e non convenzionale (parametri di DTI) sulle performances al test MoCA e nei domini cognitivi dell'Attenzione e della Memoria abbiamo usato test t di Student, ANOVA, correlazioni per le variabili numeriche, Chi quadrato per le categoriche.

Sulla base delle analisi univariate e prendendo in considerazione solo i fattori risultati a tali analisi significativamente associati con la prestazione cognitiva sono stati creati alcuni modelli di analisi multivariata (regressione lineare per il MoCA, regressione logistica per i domini di Attenzione e Memoria).

## **1.6 Risultati dello studio VMCI-Tuscany**

### **1.6.1 Popolazione in studio**

Dal Febbraio 2011 al Gennaio 2013 sono stati arruolati nei tre centri 154 pazienti.

Di questi il 54,5% è di sesso maschile. L'età media è 75 anni circa e la scolarità media è di 8 anni (tabella 1). Per quanto riguarda i fattori di rischio vascolare l'ipertensione è presente nell'81% dei pazienti, il diabete nel 14,3% (22 pazienti), l'ipercolesterolemia in circa il 60%. Bel il 42% presenta una storia di abitudine tabagica e solo il 27,3% effettua attività fisica in modo regolare (tabella 1).

Dall'anamnesi dei pazienti arruolati abbiamo rilevato una storia di ictus cerebrale in 57 soggetti (37%), 3 dei quali di tipo emorragico, nei restanti di tipo ischemico.

La cardiopatia ischemica era presente nel 13% dei soggetti, l'emicrania nel 29,2% (tabella1). Per quanto concerne i disturbi riferiti questi sono così distribuiti: il 48% riferisce storia di disturbi psichiatrici, l'87,7% di disturbi di memoria, il 48% di disturbi della marcia e il 57% di disturbi urinari (tabella 1).

I motivi di afferenza dei pazienti ai centri che hanno effettuato l'arruolamento sono stati nel 46% dei soggetti la presenza di un deficit cognitivo di qualsiasi tipo, nel 33% dei soggetti di alterazioni al neuroimaging, nel 5% i pazienti hanno richiesto una valutazione per storia di ictus cerebrale e in un altro 5% di disturbi della marcia. Solo lo 0,6% dei pazienti presenta come motivo di afferenza il disturbo del tono dell'umore (tabella 2).

## **1.6.2 Le alterazioni al neuroimaging**

I diversi parametri di neuroimaging sono stati valutati centralmente presso il Centro Coordinatore di Firenze sulle immagini di Risonanza Magnetica effettuate all'arruolamento.

Il 53,9% dei pazienti (n=83) presentava un grado severo alla scala visiva Fazekas mentre il restante 46,1% ha un grado moderato (n=71). La presenza di un infarto non lacunare è stato rilevato in 21 soggetti (13,7%) (tabella 3).

Solo un terzo dei pazienti (n=50) non presentava alcun infarto lacunare. Il 33,3% aveva da 1 a 3 infarti lacunari e il 34% più di tre infarti lacunari.

Microbleeds sono stati rilevati in 40 pazienti, di questi 14 (9,5% del totale) ne presentava più di tre (tabella 3).

Un certo grado di atrofia corticale globale è stata valutata come presente in tutti pazienti, nel 13,7% di questi era lieve, nel 68% moderata e nel restante 18%, grave (tabella 3).

## **1.6.3 I predittori delle performance cognitive globali**

In primo luogo abbiamo valutato i predittori delle performance cognitive globali, usando i punteggi ottenuti al MoCA test. Tra i fattori di rischio vascolare (ipertensione, diabete, abitudine tabagica, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, attività fisica) e le variabili clinico-anamnestiche (ictus, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, emicrania, disturbi della marcia, psichiatrici, urinari o di memoria) considerate solo il fumo ( $p=0,030$ ) e lo scompenso cardiaco ( $p=0,023$ ) hanno mostrato un'associazione con i punteggi del test (tabella 4).

Per quanto riguarda invece le variabili di neuroimaging l'analisi ha mostrato una associazione tra i punteggi del MoCA e l'atrofia corticale globale ( $p= 0,022$ ) ed

entrambi i parametri della RM in DTI: la diffusività media ( $p=0,000$ ) e l'anisotropia frazionaria ( $p=0,032$ ) (tabella 5).

Il modello si analisi multivariata volto a valutare l'effetto predittivo dei fattori risultati associati ai punteggi MoCA nel predire le performances a tale test ha confermato la diffusività media alla DTI come predittore di performance al test ( $p=0,011$ , Beta= -0,225) oltre all'età ( $p=0,002$ , Beta=-0,281) e la scolarità ( $p=0,000$ , Beta=0,381).

#### **1.6.4 I predittori delle performances nel dominio cognitivo dell'Attenzione**

Tra i fattori di rischio vascolare l'effettuazione di attività fisica regolare è risultata associata a migliori performance cognitive in questo dominio ( $p=0,022$ ).

Andando poi a valutare le altre variabili clinico-anamnestiche è risultata una associazione tra performances alle prove attentive e i disturbi della marcia ( $p=0,046$ ) (tabella 6).

Anche la presenza di microbleeds ( $p= 0,016$ ) e l'atrofia globale ( $p= 0,026$ ) hanno mostrato un'associazione con l'attenzione (tabella 7).

Nel modello di regressione logistica l'atrofia globale ( $p= 0,010$ , ES=0,428), la presenza di microbleeds ( $p=0,014$ , ES =0.332) e i disturbi della marcia ( $p=0,043$ , ES =0,480) sono risultati predittori delle performance in tale dominio cognitivo.

#### **1.6.5 I predittori delle performance nel dominio cognitivo della Memoria**

Tra i fattori di rischio vascolare sia il diabete ( $p=0,046$ ) che il colesterolo ( $p=0,021$ ) e l'attività fisica ( $p=0,033$ ) hanno mostrato una associazione con il dominio della memoria. Nessuna variabile clinico-anamnestica ha mostrato una

significativa associazione mentre tra i parametri di neuroimaging è risultata una associazione con l'atrofia globale ( $p=0,000$ ) (tabelle 8 e 9). Nel modello di regressione logistica solo l'atrofia globale ( $p=0,000$ ,  $ES=0,369$ ) è risultata predittore delle performance nelle prove di memoria.

## **1.7 Discussione**

I pazienti arruolati nell'ambito dello studio VMCI-Tuscany presentano, come atteso, un elevato profilo di rischio vascolare. Infatti l'80% è iperteso e il 60% riferisce ipercolesterolemia, mentre solo il 27% svolge attività fisica in modo regolare.

Una caratteristica particolare di questi pazienti è la presenza di un'elevata frequenza di disturbi urinari (57%), della marcia (48%) e psichiatrici (48%). Questi disturbi sono ritenuti un correlato clinico della leucoaraiosi (Sakakibara et al, 1998; Poggesi et al, 2008; Baloh et al, 2003; Greenwald et al, 1996; Lenze et al, 1999; Taylor et al, 2005).

Per quanto riguarda le alterazioni del neuroimaging si può notare la significativa presenza di alterazioni tipiche della malattia dei piccoli vasi cerebrali come gli infarti lacunari e i microbleeds. Gli infarti lacunari sono stati identificati nel 37% dei pazienti, in un terzo della popolazione arruolata ne erano presenti più di tre. I microbleeds invece sono stati rilevati nel 27% dei pazienti mentre il 9,5% di questi ne presentava più di tre.

Un altro dato di neuroimaging di rilievo riguarda l'atrofia cerebrale, presente in tutti i pazienti e con un grado moderato nel 68% degli arruolati.

Questo dato è in linea con i risultati di recenti studi che confermano la presenza di un'associazione tra atrofia cerebrale e leucoaraiosi (Appelman et al., 2009).

Il meccanismo alla base di questa associazione non appare di sicura natura, probabilmente non è univoco, è stato infatti trovata una relazione tra l'atrofia e i fattori di rischio vascolare quali l'ipertensione (Goldstein et al, 2005; Meyer et al.,1999), il diabete (Longstreth et al, 2000), il fumo (Meyer et al, 1999; Longstreth et al., 2000), l'iperlipidemia (Meyer et al., 2005), l'obesità (Gustafson et al., 2004), e il consumo di alcool (Ding et al.,2004). È possibile ipotizzare che l'associazione tra queste alterazioni sia mediata dalla presenza di fattori di rischio vascolare. Tuttavia altri studi hanno rilevato come la progressione dell'atrofia cerebrale sia associata alla presenza di malattia dei piccoli vasi anche dopo correzione per la presenza dei fattori di rischio vascolare (Kloppenborg et al., 2012). Tuttavia esistono altre ipotesi secondo le quali il danno ischemico causato dall'alterazione dei piccoli vasi cerebrali sarebbe responsabile, tramite danno assonale e gliale, dell'instaurarsi dell'atrofia (Pantoni and Garcia, 1997). Una recente review di Appelman et al. ha avvalorato quest'ultima ipotesi (Appelman et al., 2009).

Per quanto riguarda la valutazione di possibili predittori delle alterazioni cognitive, lo studio VMCI-Tuscany ha rilevato, in primo luogo, come predittore delle performances cognitive globali le sequenze di risonanza magnetica non convenzionale in diffusione.

Il MoCA test infatti è uno strumento di valutazione cognitiva globale di recente introduzione che si è rivelato più efficace di altri come il Mini Mental State Examination (Xu et al., 2013) nella valutazione di pazienti con declino cognitivo di origine vascolare (Ihara et al., 2012) ed è stato anche proposto come screening per le alterazioni cognitive nelle fasi acute (Salvadori et al, 2013) e subacute (Dong et al., 2012) dell'ictus cerebrale.

Inoltre, come già accennato nella parte introduttiva della tesi, esiste un'ampia letteratura che dimostra come le sequenze in DTI siano più affidabili delle scale visive per la valutazione della leucoaraiosi (Chabriat et al, 1999; O'Sullivan et al, 2004; Della Nave et al., 2007; Luan et al., 2009). Pertanto i risultati del nostro studio avvalorano i dati di letteratura riguardo il ruolo del test MoCA come test di screening per le alterazioni cognitive in pazienti con declino cognitivo lieve di natura vascolare (Luan et al., 2009; Vernooij et al, 2009; Zhang et al, 2012).

A nostra conoscenza esiste un solo studio pubblicato fino ad oggi in cui sia stata valutata la relazione tra MoCA test e DTI. La popolazione di Guo et al. è composta da soggetti affetti da carotidopatia e storia di attacchi ischemici transitori, i risultati dello studio confermano l'esistenza di un'associazione tra i parametri DTI e il MoCA (Guo. Et al., 2014).

I risultati del VMCI-Tuscany hanno inoltre evidenziato il ruolo dell'atrofia cerebrale nel predire le alterazioni delle performances sia nel dominio dell'attenzione che della memoria.

La compromissione delle capacità mnesiche è generalmente considerata espressione delle condizioni di natura degenerativa. Per esempio per la diagnosi di demenza il DSM IV richiede la presenza *in primis* di deficit di memoria in associazione ad alterazione di altri domini cognitivi. È altresì vero che deficit della memoria sono stati riscontrati anche in popolazioni affette da patologie di natura vascolare (Bowler et al, 2002). Negli ultimi anni, d'altro canto, è cresciuto l'interesse per la valutazione della relazione tra le funzioni esecutive, considerate principale correlato delle patologie di natura vascolare e l'atrofia cerebrale sia globale e distrettuale (Zheng et al., 2013). Esistono inoltre molte evidenze sulla presenza un'alterazione di tale dominio, e più in generale delle funzioni esecutive, anche nella malattia di Alzheimer e nel

Mild cognitive impairment non vascolare (Allain et al, 2013). Uno studio di recente pubblicazione ha rilevato come la compresenza di elevato carico lesionale vascolare e atrofia sia correlata ad alterazione sia della memoria che dell'attenzione (Kooistra et al, 2014). Il riscontro nel nostro studio di un'associazione tra atrofia cerebrale e alterazione di questi domini cognitivi avvalorava quindi l'estrema complessità dello spettro clinico di queste patologie e l'assenza di una netta separazione tra patologie degenerative e vascolari.

Un dato emerso è inoltre la capacità dei disturbi della marcia nel predire le alterazioni nel dominio dell'attenzione. Questo dato appare congruo con i risultati della letteratura che hanno individuato le alterazioni della marcia come correlato clinico della leucoaraiosi (Baezner et al, 2008) così come i deficit attentivi e delle funzioni esecutive (Prins et al, 2005; van Dijk et al, 2008).

Infine, nel nostro studio il numero di microbleeds è risultato predittore delle performance nel dominio dell'attenzione. Negli ultimi dieci anni l'interesse per la valutazione dei vari aspetti clinici dei microbleeds è notevolmente cresciuto con particolare riguardo anche per i deficit cognitivi ad essi associati. Sono stati infatti pubblicati diversi studi a riguardo, il risultato dei quali ha evidenziato una relazione tra presenza di microbleeds e alterazioni cognitive globali (Poels et al., 2012; Yakushiji et al, 2008; van Es et al., 2011), anche con un deficit selettivo a carico delle funzioni esecutive (Werring et al., 2004; Patel et al., 2013), tuttavia tali risultati non sono ancora del tutto confermati (Charidimou et al., 2012). I risultati dell'analisi dei dati al basale sembrano confermare questa ipotesi. È in corso un'analisi più approfondita riguardo ai microbleeds, anche con valutazione della sede di tali lesioni. I risultati potranno fornire ulteriori dati per una miglior definizione della relazione tra i microbleeds e le diverse variabili clinico-strumentali.



## **Tabelle studio VMCI-Tuscany**

**Tabella 1:** Caratteristiche anagrafiche e cliniche della popolazione

---

Maschi n (%)	84 (54,5)
Età media (media $\pm$ DS)	74,8 $\pm$ 6,9
Anni di scolarità (media $\pm$ DS)	7,9 $\pm$ 4
Iperensione arteriosa n(%)	126 (81,6)
Diabete n(%)	22 (14,3)
Ipercolesterolemia	92 (59,7)
Ipertrigliceridemia n(%)	33(21,4)
Fumo n(%)	66 (42,9)
Attività fisica n(%)	42 (27,3)
Scompenso cardiaco	5 (3,2)
Cardiopatìa ischemica n(%)	20 (13)
Ictus cerebrale n(%)	57 (37)
Ischemico n(%)	52 (33,8)
Emorragico n(%)	5 (3,2)
Eemicrania n(%)	45 (29,2)
Disturbi psichiatrici n(%)	75 (48,7)
Deficit memoria riferiti n(%)	135 (87,7)
Disturbi marcia riferiti n(%)	74 (48,1)
Disturbi urinari n(%)	88 (57,1)

---

**Tabella 2:** Motivo di afferenza dei pazienti

<b>Motivo di afferenza</b>	<b>n(%)</b>
Deficit cognitivo	71 (46,1)
Disturbo della marcia	8 (5,2)
Ictus	8 (5,2)
Depressione del tono dell'umore	1 (0,6)
Alterazione al neuroimaging	51 (33,1)
Altro	15 (9,7)

**Tabella 3:** Distribuzione delle diverse alterazioni del neuroimaging

<b>Alterazione neuroimaging</b>		<b>n (%)</b>
Grado Fazekas N=154	Moderato	71 (46,1)
	Grave	83 (53,9)
Infarti non lacunari N=153	Presenti	21 (13,7)
	Assenti	132 (86,3)
Infarti lacunari N=153	Nessuno	50 (32,7)
	Da 1 a 3	52 (33,3)
	Più di 3	52 (34,0)
Microbleeds N=147	Nessuno	107 (72,8)
	Da 1 a 3	26 (17,7)
	Più di 3	14 (9,5)
Atrofia globale N=153	Assente	0
	Lieve	21 (13,7)
	Moderata	104 (68,0)
	Grave	28 (18,3)

**Tabella 4:** Confronto tra i punteggi medi ( $\pm$  deviazione standard) del MoCA test e fattori di rischio vascolare e comorbidità clinico-anamnestiche

	No	sì	p*
<b>Ipertensione</b>	19,96 $\pm$ 5,8	19,93 $\pm$ 4,8	0,974
<b>Diabete</b>	20,17 $\pm$ 4,9	18,55 $\pm$ 5,1	0,155
<b>Colesterolo</b>	19,68 $\pm$ 5,1	20,10 $\pm$ 4,9	0,613
<b>Trigliceridi</b>	19,90 $\pm$ 5,0	20,06 $\pm$ 4,9	0,867
<b>Attività fisica</b>	19,71 $\pm$ 5,1	20,68 $\pm$ 4,6	0,198
<b>Fumo</b>	19,14 $\pm$ 5,2	20,97 $\pm$ 4,5	0,026
<b>Ictus</b>	19,99 $\pm$ 4,6	19,84 $\pm$ 5,2	0,861
<b>Emicrania</b>	20,24 $\pm$ 4,7	19,19 $\pm$ 5,4	0,242
<b>Scompenso</b>	20,10 $\pm$ 4,9	15,00 $\pm$ 4,5	0,023
<b>Cardiopatìa</b>	19,95 $\pm$ 4,8	19,84 $\pm$ 6,3	0,946
<b>Disturbi marcia</b>	20,58 $\pm$ 4,6	19,23 $\pm$ 4,5	0,096
<b>Disturbi memoria</b>	19,53 $\pm$ 6,0	19,98 $\pm$ 4,8	0,723
<b>Disturbi psichiatrici</b>	20,11 $\pm$ 4,7	19,77 $\pm$ 5,3	0,688
<b>Disturbi urinari</b>	20,48 $\pm$ 4,9	19,53 $\pm$ 5,0	0,252

\* test t di Student

**Tabella 5** Confronto tra i punteggi al MoCA test e le caratteristiche del neuroimaging convenzionale

		<b>Punteggio MoCA</b>	<b>p</b>
<b>Infarti non lacunari*</b>	Presenti	19,83±5,06	0,803
	Assenti	20,67±4,39	
<b>Infarti lacunari^</b>	Assenti	20,60±4,63	0,348
	Da 1 a 3	19,15±5,32	
	Più di 3	20,08±4,91	
<b>Atrofia globale^</b>	Lieve	22,90±3,40	0,015
	Moderata	19,54±5,00	
	Grave	19,26±5,18	
<b>Numero di microbleeds^</b>	Assenti	20,18±5,08	0,723
	Da 1 a 3	20,53±4,86	
	Più di 3	19,21±5,591	

\* t Student

^ANOVA

**Tabella 6** L'associazione tra le performance nel dominio dell'Attenzione e le variabili di clinico-anamnestiche

	<b>Alterato (%) n= 32</b>	<b>Normale (%) n= 86</b>	<b>p°</b>
<b>Ipertensione</b>	81	83	0,869
<b>Diabete</b>	13	16	0,612
<b>Colesterolo</b>	53	64	0,284
<b>Trigliceridi</b>	13	27	0,102
<b>Attività fisica</b>	13	34	0,022
<b>Fumo</b>	45	48	0,328
<b>Ictus</b>	41	35	0,565
<b>Emicrania</b>	31	27	0,628
<b>Scompenso</b>	3	3	0,923
<b>Cardiopatìa</b>	3	14	0,095
<b>Disturbi marcia</b>	63	42	0,046
<b>Disturbi urinari</b>	66	53	0,237
<b>Disturbi memoria</b>	94	88	0,390
<b>Disturbi psichiatrici</b>	63	44	0,077

°Chi quadrato

**Tabella 7:** Associazione tra le performance nel dominio dell'Attenzione e le variabili di neuroimaging convenzionale

		<b>Alterato (%) n=32</b>	<b>Normale (%) n=85</b>	<b>p°</b>
<b>Infarti non lacunari</b>	Presenti	19	11	0,351
	Assenti	81	89	
<b>Infarti lacunari</b>	Assenti	41	31	0,350
	Da 1 a 3	22	35	
	Più di 3	37	34	
<b>Atrofia globale</b>	Lieve	16	19	0,026
	Moderata	53	70	
	Grave	31	11	
<b>Numero di microbleeds</b>	Assenti	52	78	0,016
	Da 1 a 3	28	16	
	Più di 3	21	6	

°Chi quadrato

**Tabella 8:** Associazione tra le performance nel dominio della Memoria e le variabili clinico-anamnestiche

	<b>Alterato N=41</b>	<b>Normale n=106</b>	<b>p°</b>
<b>Ipertensione</b>	83	82	0,903
<b>Diabete</b>	24	11	0,046
<b>Colesterolo</b>	46	67	0,021
<b>Trigliceridi</b>	20	23	0,680
<b>Attività fisica</b>	15	32	0,033
<b>Fumo</b>	39	44	0,559
<b>Ictus</b>	39	36	0,720
<b>Eemicrania</b>	20	31	0,159
<b>Scompenso</b>	5	3	0,539
<b>Cardiopatìa</b>	7	16	0,167
<b>Disturbi marcia</b>	49	47	0,861
<b>Disturbi urinari</b>	59	58	0,913
<b>Disturbi memoria</b>	93	88	0,388
<b>Disturbi psichiatrici</b>	46	48	0,847

°Chi quadrato



**Tabella 9:** L'associazione tra le performance nel dominio della Memoria e le di neuroimaging convenzionale

		<b>Alterato</b>	<b>Normale</b>	<b>p°</b>
		<b>(%)</b> <b>n=41</b>	<b>(%)</b> <b>n=105</b>	
<b>Infarti non lacunari</b>	Presenti	15	11	0,837
	Assenti	85	89	
<b>Infarti lacunari</b>	Assenti	41	30	0,396
	Da 1 a 3	32	33	
	Più di 3	27	36	
<b>Atrofia globale</b>	Lieve	7	17	0,000
	Moderata	54	72	
	Grave	39	11	
<b>Numero di microbleeds n=111</b>	Assenti	76	73	0,942
	Da 1 a 3	16	18	
	Più di 3	8	9	

°Chi quadrato

## **2. Lo studio MILES**

Lo studio MILES (Microvascular Leukoencephalopathy Study) è uno studio prospettico, osservazionale, multicentrico, approvato e finanziato dal MIUR nel 2006 come Progetto di Ricerca di rilevante Interesse Nazionale (PRIN).

I Centri partecipanti sono: Firenze (Centro Coordinatore), Siena, Genova e Padova.

La fase di arruolamento ha avuto inizio nel Dicembre 2007 ed è durata 24 mesi.

### **2.1. Razionale e scopo dello studio**

In letteratura non sono al momento presenti studi che abbiano confrontato in parallelo la CADASIL e la leucoencefalopatia età-correlata.

La presenza di ipertensione arteriosa, principale fattore di rischio della leucoencefalopatia età-correlata, e la mutazione del gene Notch 3, causa della CADASIL, non sembrano in grado da sole di spiegare completamente l'ampio spettro clinico/radiologico delle due condizioni.

Questo studio è nato dall'ipotesi che l'identificazione di cofattori di gravità possa avere importanza pratica, essendo in grado di fornire cruciali informazioni utili ad aumentare i potenziali preventivi e terapeutici in malattie il cui l'impatto in termini di funzione, qualità di vita, salute e costi sociali è molto elevato.

L'obiettivo principale del progetto è quello di valutare il ruolo di fattori e meccanismi che contribuiscono alla variabile espressione fenotipica (clinica, funzionale, neuroradiologica) della leucoencefalopatia microvascolare in due diversi ambiti clinici:

1- la leucoencefalopatia sporadica, età correlata, molto frequentemente osservata in soggetti anziani con ipertensione arteriosa;

2- la leucoencefalopatia geneticamente determinata (monogenica, causata da mutazione del gene Notch3) chiamata CADASIL.

### **2.2 Materiali e Metodi**

Nel presente studio sono stati arruolati pazienti con leucoencefalopatia età-correlata e CADASIL.

I criteri di esclusione e inclusione sono illustrati nella seguente tabella:

<b>CRITERI DI INCLUSIONE</b>	
Gruppo CADASIL	Gruppo Leucoencefalopatia età-correlata
a) diagnosi genetica di CADASIL mediante sequenziamento del gene Notch 3 b) presenza di lesioni della sostanza bianca di qualunque gravità alla RM c) età > 18 anni	a) presenza di lesioni di qualunque gravità della sostanza bianca encefalica alla RM encefalo b) età compresa tra 65 e 85 anni
<b>CRITERI DI ESCLUSIONE</b>	
Gruppo CADASIL	Gruppo Leucoencefalopatia età-correlata
a) Ictus cerebrale e/o infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti b) MMSE<18 c) Co-morbidità gravi con impatto sullo stato clinico e sulla prognosi a breve termine	a) Diagnosi di CADASIL b) Esclusione clinico-strumentale di altre cause di leucoencefalopatia (infiammatoria, demielinizzante, metabolica etc.) d) Ictus cerebrale e/o infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti e) MMSE<18 c) Co-morbidità gravi con impatto sullo stato clinico e sulla prognosi a breve termine

Ciascun paziente è stato sottoposto all'analisi del gene Noth3 per avere diagnosi di certezza o esclusione sia di CADASIL. Sono stati esclusi i pazienti con demenza già diagnosticata al momento dell'arruolamento ed è stato scelto un cut-off di punteggio al Mini Mental State Examination di 18 in tutti i pazienti arruolabili senza diagnosi di demenza.

Ogni paziente è stato studiato dal punto di vista clinico secondo un protocollo comune comprendente:

- a- Raccolta di dati anamnestici sulle caratteristiche socio-demografiche e focalizzata sui fattori di rischio vascolari con utilizzo di una scheda raccolta dati uguale per tutti i centri partecipanti.
- b- Valutazione clinica e funzionale tramite: 1) esame neurologico e cardiovascolare standard; 2) stato funzionale misurato mediante la scala Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Katz, 1963; Lawton et al 1969) e la scala Disability

Assessment for Dementia (DAD) (Gelinas et al, 1999); 4) valutazione dello stato cognitivo (che verrà descritta più dettagliatamente nel paragrafo 2.1.5.); 5) valutazione del tono dell'umore e della depressione tramite la Geriatric Depression Scale (Yesavage et al, 1983), 6) valutazione delle performance motorie usando la Short Physical Performance Battery (SPPB) (Guralnik et al, 1994).

c- Valutazione della dieta: le abitudini dietetiche e l'assunzione di nutrienti saranno studiate con il questionario di frequenza alimentare semi-quantitativo dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (Riboli et al, 1997), utilizzando una versione validata in italiano (Pisani et al, 1997).

Ai pazienti è stata somministrata una scheda di raccolta dati che comprende sia dati anagrafici che clinici. Nella scheda è stato chiesto al paziente l'eventuale storia anamnestica di alcune patologie e/o fattori di rischio vascolare. L'ipertensione arteriosa è stata definita come riscontro di valori di pressione sistolica uguale o superiore a 140 mmHg e/o di valori di pressione diastolica uguale o superiore a 90 mmHg in pazienti non in terapia antiipertensiva. La diagnosi di ipertensione è basata su molteplici misurazioni, effettuate in occasioni separate. (Chobanian et al, 2003). Abbiamo definito affetto da diabete mellito ogni paziente con diagnosi della patologia definita dalla presenza di sintomi tipici del diabete (poliuria, polidipsia e ingiustificata perdita di peso) più glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl. Il termine di glicemia casuale si riferisce alla glicemia controllata in un momento qualsiasi della giornata indipendentemente dall'ultimo pasto. In alternativa la diagnosi di diabete è stata effettuata in caso di riscontro di valori di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o di una glicemia a 2 ore  $>200$  mg/dl durante una curva da carico. Il test deve essere eseguito secondo le modalità descritte dal WHO, usando un carico di glucosio equivalente a 75 gr di glucosio anidro dissolto in acqua. Al momento della raccolta dati è stato identificato come affetto da diabete mellito anche ogni paziente in terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina. (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus, 1997). Sono stati classificati come affetti da ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia tutti i soggetti in terapia farmacologica e/o dietetica per questo motivo. Inoltre sono stati identificati come ipercolesterolemici i pazienti con almeno uno dei seguenti (ciascun valore risultato alterato in almeno due misurazioni): -- colesterolo totale  $>200$  mg/dl e/o; - LDL  $>130$  mg/dl e/o - HDL  $<35$  mg/dl

L'ipertrigliceridemia è presente se i trigliceridi sono >240 mg/dl (in almeno due misurazioni) (National Cholesterol Program, 1994).

Per quanto riguarda la storia anamnestica di ictus, questo è stato definito da esordio acuto di sintomi e/o segni clinici di disfunzione neurologica focale, a volte globale, di durata superiore a 24 ore, con nessuna altra causa identificabile tranne l'origine vascolare. Questo poi è definito come ictus ischemico se i sintomi sono stati determinati da occlusione acuta di un vaso cerebroafferente o intracerebrale. È invece definito ictus emorragico qualora i sintomi fossero determinati da rottura di un piccolo vaso intracerebrale.

La presenza di storia di emicrania è stata valutata usando i seguenti criteri diagnostici (Headache Classification Committee, 2004).

I pazienti sono stati classificati come affetti da disturbi del tono dell'umore o con storia di tali disturbi quando era presente o lo era stato in anamnesi, almeno uno fra: disturbi dell'umore, disturbo d'ansia o disturbi psicotici.

I disturbi del tono dell'umore comprendono il disturbo depressivo ed il disturbo bipolare. Il paziente è stato ritenuto con storia di disturbo depressivo se presenta o ha presentato depressione maggiore, distimia o da disturbo depressivo non altrimenti specificato. È stato definito con storia di disturbo bipolare chiunque fosse o fosse stato affetto da almeno uno dei seguenti quadri clinici: Disturbo Bipolare I, disturbo Bipolare II, Disturbo Ciclotimico: episodi ricorrenti, Disturbo Bipolare non altrimenti specificato

Inoltre è stato definito come affetto da disturbo d'ansia quando fosse o fosse stato presente in passato almeno uno dei seguenti quadri clinici: attacco di panico, agorafobia, fobia specifica, fobia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post-traumatico da stress, disturbo d'ansia acuto, disturbo d'ansia generalizzato disturbo d'ansia non altrimenti specificato.

Per la definizione dei disturbi psicotici abbiamo considerato i seguenti quadri clinici: schizofrenia, disturbo schizofrenico, disturbo schizoaffettivo (per definire tutte queste condizioni sono stati seguiti i criteri DSM IV, 1994).

Per la definizione dei disturbi cognitivi abbiamo considerato la presenza di demenza e disturbo cognitivo lieve secondo i criteri del DSM IV, 1994.

Secondo tali criteri la caratteristica essenziale della demenza è lo sviluppo di deficit cognitivi multipli che comprendono la perdita di memoria più almeno uno tra afasia, aprassia, agnosia o alterazione delle funzioni esecutive. Il disturbo cognitivo

deve essere sufficientemente grave da compromettere la vita sociale od occupazionale.

Invece, la caratteristica essenziale del disturbo cognitivo lieve è lo sviluppo di un deficit neurocognitivo lieve non dovuto ad una condizione medica generale. Per definizione, il deterioramento cognitivo e l'impatto nello svolgimento delle attività quotidiane è lieve (l'individuo è in genere in grado di compensare al deficit cognitivo con sforzo aggiuntivo). E' necessaria la nuova comparsa di deficit in almeno 2 aree cognitive: memoria (imparare o ricordare nuove informazioni), funzioni esecutive (pianificazione, ragionamento), attenzione o velocità di elaborazione delle informazioni, abilità visuomotorie, linguaggio (difficoltà a trovare le parole, ridotta fluidità verbale). Il deficit dovrebbe essere confermato da valutazione neuropsicologica.

È stata eseguita una risonanza magnetica secondo un protocollo standardizzato sviluppato dall'unità di ricerca di Siena e condiviso da tutte le unità di ricerca partecipanti. Il protocollo comprende l'esecuzione di sequenze standard (T1, T2, FLAIR) e sequenze Gradient Echo.

Per quanto riguarda la valutazione neuropsicologica è stata selezionata una batteria di test volta a valutare diverse aree cognitive potenzialmente correlate con la presenza di una leucoencefalopatia microvascolare. I test sono stati scelti anche facendo riferimento alla batteria in uso nello studio multicentrico LADIS (Madureira et al 2006).

La batteria neuropsicologica scelta ha compreso i test illustrati nella tabella 1. Come misura globale di disabilità, analogamente a quanto effettuato da altri importanti studi multicentrici (per es. studio LADIS), è stata scelta la presenza di una compromissione in due o più attività strumentali della vita quotidiana (scala IADL).

Prima di procedere all'analisi dei dati, i punteggi grezzi ottenuti da ciascun paziente ai test neuropsicologici sono stati corretti per età e scolarità seguendo i valori normativi disponibili in letteratura per ciascun test tramite trasformazione in punteggi  $z$ . Questo è stato ottenuto applicando la formula  $z = \frac{X - \mu}{\delta}$  dove  $X$  è il punteggio grezzo al test,  $\mu$  la media del punteggio normale in una popolazione di pari età e scolarità e  $\delta$  la deviazione standard dal valore medio.

Inoltre tali punteggi  $z$  sono stati usati per creare delle misure composte determinando domini cognitivi distinti. Nello specifico, la media aritmetica degli  $z$

del richiamo immediato e differito alla prova di memoria del VADAS-cog è stata usata per creare il dominio memoria, lo z della prova A del Trail Making Test (TMT) come misura di velocità psicomotoria e la media aritmetica degli z dei punteggi del TMT <sub>(B-A)</sub> e del Symbol Digit come misura delle funzioni esecutive. I punteggi z dei vari domini cognitivi sono quindi stati inseriti nel modello statistico per valutare eventuali differenze tra i gruppi e il ruolo dei test nell'influenzare la disabilità valutata con il punteggio totale alla scala DAD.

<b>Nome del test</b>	<b>Dominio cognitivo</b>
Mini Mental State Examination	Funzioni cognitive globali
VADAS-cog richiamo immediato differito di brevi parole	Memoria
Trail Making Test	Attenzione divisa
Stroop Test	Attenzione selettiva
Symbol digit modalities tests	Attenzione visuo-spaziale
Digit Cancellation test	Attenzione sostenuta
Fluenza verbale fonemica e semantica	Fluenza verbale
Clock drawing test	Abilità visuo spaziali
Geriatric Depression Scale (GDS)	Tono dell'umore
Disability Assessment of Dementia (DAD)	Attività funzionali
Attività strumentali della vita quotidiana (IADL)	Attività funzionali

*Tabella 2: batteria neuropsicologica in uso nello studio MILES (Madureira et al, 2006).*

E' stato inoltre creato un sito web dedicato allo studio MILES

(<http://www.cadasil.unifi.it/>) dove sono stati messi a disposizione per lo scaricamento e la distribuzione il protocollo di ricerca e gli strumenti usati rendendo fruibile in tempo reale per i vari centri partecipanti i dati archiviati, lo stato dell'arruolamento dei pazienti e il controllo della qualità dei dati inseriti.

## **2.3 Analisi statistica**

I dati sono stati analizzati utilizzando il programma SPSS. Il test t di Student e l'ANOVA sono stati impiegati per i confronti tra i due gruppi su variabili continue, il test del Chi quadro su variabili non continue.

Per valutare nei soggetti dei due gruppi separatamente, l'influenza di variabili cliniche e strumentali (età, sesso, storia di ipertensione, ipercolesterolemia, e abitudine tabagica, BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica, dosaggio della glicemia, del colesterolo HDL e LDL) su: storia di Ictus ischemico, età di esordio della malattia, disabilità funzionale, punteggio DAD e SPPB, abbiamo usato ANOVA per le variabili numeriche, Chi quadrato per le categoriche e quindi effettuato una regressione logistica binaria per la correzione per età.

Modelli di regressione lineare sono stati impiegati nei due gruppi separatamente per valutare il ruolo predittivo dei vari domini cognitivi sulla disabilità funzionale valutata tramite punteggio totale alla scala DAD.

## **2.4 Risultati**

Dal Dicembre 2007 al Dicembre 2009 sono stati arruolati 119 pazienti di cui 51 affetti da CADASIL (appartenenti a 40 famiglie) e 68 con leucoencefalopatia età-correlata. La popolazione è composta per il 53,8% (64 soggetti) da maschi.

Come atteso, i pazienti arruolati presentano una significativa differenza di età, con la popolazione affetta da CADASIL più giovane rispetto a quella con leucoencefalopatia età-correlata. Nessuna differenza tra i due gruppi è stata evidenziata per quanto concerne la scolarità.

Le caratteristiche demografiche della popolazione sono illustrate nella tabella 1. Per quanto riguarda i fattori di rischio vascolare (tabella 2) si nota come questi siano maggiormente presenti nella popolazione con leucoencefalopatia età-correlata, in particolare questi soggetti presentano una prevalenza di storia d'ipertensione e ipercolesterolemia significativamente maggiore rispetto alla popolazione con CADASIL (tabella 2).

Per quanto riguarda la misurazione clinica dei parametri vitali relativi ai fattori di rischio, la misurazione della pressione arteriosa ha evidenziato valori significativamente più alti nei pazienti con leucoencefalopatia età-correlata rispetto a quelli affetti da CADASIL, sia per quanto riguarda i valori di pressione sistolica



che, in minor misura, di pressione diastolica. Questo dato appare in linea con la maggior prevalenza di storia anamnestica di ipertensione arteriosa nei soggetti con leucoencefalopatia età-correlata. (tabella 2).

Nei pazienti con CADASIL, al fine di datare l'età di esordio della malattia, si è considerato l'età di l'insorgenza del primo sintomo esclusa l'emicrania, in accordo con la letteratura a riguardo. Questa scelta è dovuta alla difficile datazione dell'esordio di questo sintomo (Dichgans et al, 1998; Kalimo et al, 2002).

L'età di esordio del primo sintomo è risultata significativamente minore nei pazienti affetti da CADASIL, come è facilmente comprensibile data l'eziopatogenesi, ereditaria, della patologia (tabella 3). Allo stesso modo, l'età del primo evento cerebrale ischemico, è risultato essere inferiore nei soggetti con CADASIL rispetto a quelli del gruppo leucoencefalopatia età-correlata.

Le due popolazioni non differiscono per incidenza di ictus ischemico che risulta essere intorno al 45% in entrambi i gruppi. Tale dato, appare comunque rilevante, data l'età molto più giovane dei pazienti affetti da CADASIL, da cui consegue una loro relativa maggior incidenza di eventi ischemici cerebrali.

Sempre in accordo con i dati di letteratura, i soggetti con CADASIL presentano una maggior prevalenza di storia di emicrania, in particolare, con aura, sebbene quest'ultimo dato non raggiunga la significatività statistica. Le due popolazioni in studio presentano una diversa distribuzione per quanto riguarda la presenza di disturbi psichiatrici che risultano essere più frequenti nella popolazione con CADASIL rispetto a quella con leucoencefalopatia (62% Vs. 47%), nonostante il confronto statistico tra gruppi effettuato tramite test t di student non abbia mostrato significatività statistica.

Un altro dato interessante riguarda i deficit cognitivi. Il 41% dei soggetti con CADASIL presenta storia di deficit cognitivi contro il 37% della popolazione con leucoencefalopatia età-correlata, che, come pare importante ribadire, è molto più anziana. Una significatività statistica, infatti, emerge per quanto concerne il confronto tra l'età di esordio di tali sintomi che è molto inferiore nei soggetti con CADASIL (età media 54.9 anni) rispetto ai soggetti con leucoencefalopatia età-correlata (età media 71.4 anni) (tabella 4).

Per quanto riguarda gli aspetti funzionali, la scala DAD ha mostrato come la compromissione sia maggiore nei soggetti con CADASIL rispetto a quelli con leucoencefalopatia età-correlata. La scala di valutazione delle abilità motorie SPPB

ha fornito dati di significato analogo, evidenziando una maggior compromissione nei pazienti con CADASIL. La scala IADL (usata come indice di disabilità) ha mostrato come il 33% dei pazienti con CADASIL contro il 29 % di soggetti con leucoencefalopatia presentassero alterazione di due o più items. Pertanto la percentuale di soggetti con disabilità è risultata maggiore nei soggetti con CADASIL, dato interessante soprattutto valutando la differenza di età tra i due gruppi (tabella 4).

Abbiamo eseguito un'analisi statistica di regressione logistica e lineare aggiustata per età per valutare il peso dei vari fattori modulanti il fenotipo clinico dei soggetti, nel predire la compromissione funzionale valutata tramite la scala DAD valutando i due gruppi separatamente (tabelle 5 e 6).

Nei pazienti con CADASIL è presente una relazione tra il punteggio alla scala funzionale DAD e la presenza di storia di ipertensione arteriosa (tabella 5). Per i soggetti con leucoencefalopatia età-correlata non è stato evidenziato alcun fattore predittivo dei punteggi alla scala DAD (tabella 6).

L'analisi statistica, eseguita con il test t di student per valutare la distribuzione dei punteggi  $z$  dei vari domini cognitivi (memoria, funzioni esecutive e velocità psicomotoria), non ha messo in evidenza alcuna differenza significativa (tabella 7). È stata poi valutata la relazione tra le performances ai test e la misura della disabilità funzionale, valutata con il punteggio totale alla scala DAD. A questo scopo sono stati analizzati singolarmente i dati della popolazione con CADASIL e con leucoencefalopatia età-correlata, usando un'analisi di regressione lineare. Per entrambi i gruppi, una prima analisi in cui venivano inseriti tutti e tre i domini cognitivi, non ha prodotto risultati con significatività statistica. Pertanto l'analisi è stata ripetuta usando un diverso il modello. Per quanto riguarda la CADASIL, è stato escluso il dominio con valori di significatività maggiore: le funzioni esecutive. La regressione lineare, ripetuta inserendo come variabili solo la memoria e la velocità psicomotoria, ha evidenziato la presenza di una relazione tra la compromissione della memoria e il punteggio totale alla scala DAD ( $\beta=-0,358$ ,  $p=0,017$ ). Nei soggetti con leucoencefalopatia età-correlata l'analisi di regressione lineare è stata ripetuta una terza volta, dimostrando un effetto significativo delle sole funzioni esecutive sul punteggio alla Scala DAD ( $\beta=-0,321$ ,  $p=0,028$ ).

## 2.5 Discussione

I dati mostrano una maggior prevalenza di alcuni tra i più comuni fattori di rischio vascolare (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete mellito) nei soggetti con leucoencefalopatia età-correlata rispetto a quelli con CADASIL. Il dato appare spiegabile con l'età media più elevata di questo gruppo. La presenza di una relazione tra leucoencefalopatia e fattori di rischio vascolare è in linea con i dati della letteratura. Per quanto riguarda la pressione arteriosa, per esempio, diversi studi hanno riportato un'elevata prevalenza di alterazioni della sostanza bianca cerebrale in soggetti con ipertensione, che risulta essere il fattore di rischio di più frequente riscontro in questa popolazione (Pantoni e Garcia, 1995; Liao et al, 1996; Longstreth et al, 1996; Breteler et al 1998, Dufouil et al, 2001).

Per quanto riguarda la CADASIL, invece, i dati disponibili sono molto più frammentari. Negli ultimi anni sono emerse evidenze a favore del ruolo dei fattori di rischio vascolare nel modulare il fenotipo della malattia (Shingal et al, 2004, Adib-Samii et al, 2010).

In particolare Adib-Samii et al. hanno dimostrato su un campione di 200 pazienti affetti appartenenti a 124 famiglie di età media 47 anni, come l'ipertensione (OR 2,57 - intervallo di confidenza 1,29-5,14) e il fumo di sigaretta (OR 1,07 - intervallo di confidenza 1,03-1,11) comportino un aumentato rischio di ictus (Adib-Samii et al, 2010).

I risultati del nostro studio hanno evidenziato come la disabilità, valutata con la scala funzionale DAD, sia influenzata dalla presenza di ipertensione arteriosa, confermando il dato di una maggior compromissione funzionale nei soggetti con tale comorbilità.

È pertanto ipotizzabile come la presenza di alcuni fattori di rischio vascolari possa modulare il fenotipo in questi pazienti affetti da una malattia a patogenesi genetica. Il nostro studio evidenzia come l'alterazione nel dominio della memoria abbia un'influenza sulle performance funzionali (Scala DAD) nei soggetti affetti da CADASIL. I dati presenti in letteratura a questo riguardo sono ancora piuttosto limitati, tuttavia il nostro risultato sembra confermare alcune evidenze a favore di un'alterazione della memoria e delle funzioni esecutive nei soggetti con CADASIL, in particolare nelle fasi precoci, prima del primo ictus (Amberla et al., 2004). Un altro elemento molto interessante emerso da un lavoro di Buffon et al, ha evidenziato come il profilo delle alterazioni cognitive sia peculiare nei pazienti con

CADASIL, e non assimilabile a quello dei soggetti colpiti da Malattia di Alzheimer. Infatti, nel gruppo dei 42 soggetti con CADASIL valutati in questo studio, è stata riconosciuta una conservazione della memoria semantica e della capacità di riconoscimento, a fronte di un importante deficit mnesico evidenziato sia nella prova di rievocazione immediata che differita delle; tale profilo non si modificava in relazione all'età dei pazienti. Questo dato potrebbe essere spiegato da una relativa conservazione delle regioni ippocampali e da un profilo di alterazione delle capacità mnesiche dovuto all'alterazione dei circuiti frontali sottocorticali (Buffon et al, 2006).

Nei soggetti con leucoencefalopatia età-correlata, invece, lo studio MILES ha rilevato una relazione tra la disabilità e le funzioni esecutive, confermando l'imponente quantità di dati di presenti in letteratura che evidenziano un'alterazione delle funzioni esecutive mediata dal coinvolgimento da parte della leucoaraiosi dei circuiti frontali sottocorticali (Schmidt et al 1993; Ylikoski R et al, 1993; O'Sullivan et al 2004; Prins et al, 2005; van der Heuvel et al, 2006°, van Dijk et al, 2008).

## 2.6 Conclusioni

Il MILES è il primo studio osservazionale, multicentrico, ad aver valutato in maniera estensiva e standardizzata le caratteristiche cliniche, funzionali, neuropsicologiche, radiologiche e sonologiche di due gruppi di pazienti con forme eziopatogeneticamente diverse di microangiopatia vascolare, sporadica e geneticamente determinata, allo scopo di individuare i fattori modulanti il fenotipo clinico di questi pazienti e di fornire una descrizione del profilo neuropsicologico. In primo luogo, il ruolo dell'ipertensione arteriosa nei soggetti con CADASIL nel modulare il fenotipo (insorgenza di ictus ischemico e di disabilità), emerso anche da studi di recente pubblicazione, sembra indicare come una precoce ed intensiva correzione di questo fattore di rischio possa rappresentare un obiettivo di primaria importanza nella prevenzione della disabilità.

Per quanto riguarda il profilo neuropsicologico, è emerso un ulteriore dato interessante. Diversamente dalla forma sporadica dove l'influenza delle funzioni esecutive sulla disabilità funzionale, risultato dall'analisi dei nostri dati, rappresenta un dato atteso, nella CADASIL la disabilità sembra essere influenzata dalle alterazioni nel dominio della memoria. Questo appare in parte in linea con i risultati di studi recenti. Tali risultati sembrano in grado di fornire un contributo per indagare la relazione esistente tra il fenotipo neuropsicologico e il pattern delle alterazioni della sostanza bianca rilevabili in questi pazienti, contribuendo ad approfondire un ambito in cui la correlazione patogenetica non è ancora del tutto nota.

## Tabelle studio MILES

**Tabella 1:** Caratteristiche demografiche della popolazione in dei soggetti affetti da CADASIL e leucoencefalopatia età-correlata (LE)

	<b>CADASIL</b>	<b>LE</b>	<b>p</b>
<b>Numero di pazienti</b>	51 (43%)	68 (57%)	-
<b>Maschi N (%)</b>	24 (47%)	40 (59%)	0.209 <sup>a</sup>
<b>Età media</b> ( $\pm$ DS)	50,3 $\pm$ 13,8	70,6 $\pm$ 7,4	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Anni di scolarità</b> (media $\pm$ DS)	10,3 $\pm$ 3,7	9,3 $\pm$ 4,8	0,205 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> testChi quadrato

<sup>b</sup> T-test

**Tabella 2:** prevalenza dei comuni fattori di rischio vascolare nella popolazione in studio

	<b>CADASIL</b> (N=51) <b>n (%)</b>	<b>LE</b> (N=68) <b>n (%)</b>	<b>P</b> (chi quadrato)
<b>Ipertensione arteriosa</b>	18 (35%)	56 (82%)	<0,0001
<b>Diabete mellito</b>	4 (8%)	10 (15%)	0,250
<b>Ipercolesterolemia</b>	18 (36%)	38 (56%)	0,026
<b>Ipertriglicidemia</b>	9 (18%)	9 (15%)	0,765
<b>Fumo</b>	15 (31%)	12 (18%)	0,129
<b>BMI</b>	28.0 ± 5.1	25.7 ± 3.4	0.010
<b>Pressione arteriosa sistolica</b>	126.3 ± 14.9	138.6 ± 18.2	<0.001
<b>Pressione arteriosa diastolica</b>	76.8 ± 9.6	81.7 ± 9.7	0.011

**Tabella 3:** Caratteristiche cliniche della popolazione in studio

	<b>CADASIL (N=51)</b>	<b>LE (N=68)</b>	<b>P</b>
<b>Età di esordio</b> (media ± DS)	46.2 ± 15.2	62.9 ± 13.9	<0.001 <sup>a</sup>
<b>TIA</b> N(%)	15 (29%)	16 (24%)	0.469 <sup>b</sup>
<b>Ictus ischemico</b> N (%)	22 (43%)	31 (46%)	0.790 <sup>b</sup>
<b>Età del primo Ictus</b> (media ± DS)	51.6 ± 11.1	67.7 ± 7.6	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Emicrania</b> N(%)	24 (47%)	18 (27%)	0.020 <sup>b</sup>
<b>Emicrania con aura</b> N(%)	6 (12%)	2 (3%)	0.063 <sup>b</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b> N(%)	29 (62%)	31 (47%)	0.122 <sup>b</sup>
<b>Deficit cognitivi</b> N(%)	19 (37%)	24 (37%)	0.826 <sup>b</sup>
<b>Età di esordio dei deficit cognitivi</b> (media ± DS)	54.9 ± 13.4	71.4 ± 6.2	0.001 <sup>a</sup>
<b>Crisi epilettiche</b> N(%)	5 (10%)	7 (10%)	0.930

<sup>a</sup> test Chi quadrato<sup>b</sup> t-test



**Tabella 4:** Alterazioni funzionali, motorie e disabilità

	<b>CADASIL (N=51)</b>	<b>LE (N=68)</b>	<b>p (t-test)</b>	<b>p<sup>^</sup></b>
<b>Disability Assessment for Dementia (DAD)</b>  (media ± DS)	89.0 ± 20.8	92.6 ± 17.6	0.321	<b>0,004</b>
<b>Short physical performance battery (SPPB)</b>  (media ± DS)	8.4 ± 3.6	8.3 ± 2.7	0.882	<b>0,008</b>
<b>Disabilità</b>  (2 o più Item IADL alterati) N (%)	17 (33%)	20 (29%)	0.647	<b>0,004</b>

<sup>^</sup> Analisi multivariata aggiustata per età e sesso

**Tabella 5:** Fattori modulanti il fenotipo clinico nei soggetti con CADASIL: punteggio DAD (analisi statistica di regressione logistica aggiustata per età)

	<i>Coeff. stand.</i>	<i>P</i>	<i>P*</i>
<b>Età</b>	-0.36	<b>0.011</b>	-
<b>Sesso M</b>	-0.06	0.703	0.211
<b>Iperensione</b>	0.54	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.001</b>
<b>Ipercolesterolemia</b>	0.04	0.784	0.548
<b>Fumo</b>	-0.17	0.423	0.473
<b>BMI</b>	-0.35	0.113	0.950
<b>PA sistolica</b>	-0.10	0.500	0.516
<b>PA diastolica</b>	-0.05	0.757	0.383
<b>Glicemia</b>	-0.29	0.058	0.414
<b>Colesterolo totale</b>	-0.06	0.700	0.687

Metodi: regressione lineare

\* corretta per età

**Tabella 6:** Fattori modulanti il fenotipo clinico nei soggetti con leucoencefalopatia età-correlata: punteggio DAD (analisi statistica di regressione logistica aggiustata per età)

	<i>Coeff. stand.</i>	<i>P</i>	<i>P*</i>
<b>Età</b>	-0.17	0.164	-
<b>Sesso M</b>	0.01	0.933	0.944
<b>Iperensione</b>	0.01	0.958	0.662
<b>Ipercolesterolemia</b>	0.07	0.612	0.507
<b>Fumo</b>	0.14	0.295	0.228
<b>BMI</b>	-0.10	0.452	0.438
<b>PA sistolica</b>	0.15	0.259	0.109
<b>PA diastolica</b>	0.12	0.375	0.334
<b>Glicemia</b>	-0.03	0.846	0.904
<b>Colesterolo totale</b>	-0.01	0.921	0.874

Metodi: regressione lineare

\* corretta per età

**Tabella 7:** Profilo Neuropsicologico dei soggetti con CADASIL e leucoencefalopatia nei tre domini cognitivi

Punteggi z	<b>CADASIL</b> <b>(N=51)</b> (media±DS)	<b>LE</b> <b>(N=68)</b> (media±DS)	<b>P</b>
<b>Memoria</b>	0,77 ± 0,769	0,40 ± 0,403	0,193
<b>Funzioni esecutive</b>	0,98 ± 1,29	0,93 ± 1,15	0,847
<b>Velocità psicomotoria</b>	1,34 ± 1,94	1,69 ± 1,39	0,292

## Bibliografia

Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. 2010;41(4):630-4.

Aharon-Peretz J, Cummings JL, Hill MA. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. Cognition, ventricular size, and leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1988;45(7):719-21.

Alexander NB. Gait disorders in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(4):434-51.

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(10):915-22.

Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1304-5.

Allain P, Etcharry-Bouyx F, Verny C. Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Oct;169(10):695-708. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.020. Epub 2013 Sep 5. PubMed PMID: 24011643

Amberla K, Wäljas M, Tuominen S, Almkvist O, Pöyhönen M, Tuisku S, Kalimo H, Viitanen M. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke* 2004;35:1598-602.

Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*. 2011;42(3):722-7. doi:10.1161/STROKEAHA.110.595082.

Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1986;17(6):1084-9.

Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Hennerici MG; LADIS Study Group. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology*. 2008;70(12):935-42.

Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM. White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. *Arch Neurol*. 1995;52(10):970-4.

Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol*. 2003;60(6):835-9.

Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke* 1993;24:122-5.

Benisty S, Gouw AA, Porcher R, Madureira S, Hernandez K, Poggesi A, van der Flier WM, Van Straaten EC, Verdelho A, Ferro J, Pantoni L, Inzitari D, Barkhof F, Fazekas F, Chabriat H; LADIS Study group. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):478-83.

Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl Klin Wochenschr*. 1894;31:1102-1105,1137-1139,1180-1186.

Blennow K, Wallin A, Uhlemann C, Gottfries CG. White-matter lesions on CT in Alzheimer patients: relation to clinical symptomatology and vascular factors. *Acta Neurol Scand*. 1991;83(3):187-93.

Bloem BR, Steijns JA, Smits-Engelsman BC. An update on falls. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(1):15-26

Blok BF, Sturms LM, Holstege G. 1998. Brain activation during micturition in women. *Brain* 121: 2033–2042

Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehringer M, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* 1992;49:549 – 54.

Bowler JV, V. Hachinski V, The concept of vascular cognitive impairment T. Erkinjuntti, S. Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment*, Dunitz, London (2002), pp. 9–25

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 Jul;44(7):1246-52.

Brittain KR, Peet SM, Castleden CM. Stroke and incontinence. *Stroke*. 1998;29(2):524-8.

Brown FW, Lewine RJ, Hudgins PA, Risch SC. White matter hyperintensity signals in psychiatric and nonpsychiatric subjects. *Am J Psychiatry*. 1992;149(5):620-5.

Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR. Apoptosis in leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 79–82.

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;77:175-80.

Caffarra, G. Vezzadini, F. Dieci, F. Zonato, and A. Venneri, “A short version of the Stroop test: normative data in an Italian population sample,” *Nuova Rivista di Neurologia*, vol. 12, no. 4, pp. 111–115, 2002.

Carlesimo, C. Caltagirone, and G. Gainotti, "The mental deterioration battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment," *European Neurology*, vol. 36, no. 6, pp. 378–384, 1996.

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;51:452-7.

Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):50-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.05.052.

Charletta D, Gorelick PB, Dollear TJ, Freels S, Harris Y. CT and MRI findings among African-Americans with Alzheimer's disease, vascular dementia, and stroke without dementia. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1456-61.

Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*. 2006;66(2):217-22.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72. Epub 2003 May 14. Erratum in: *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):197.

Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology* 2006;67:2042-4.

Ciulli L, Poggesi A, Salvadori E, Valenti R, Nannucci S, Pasi M, Pescini F, Inzitari D, Pantoni L. The VAS-COG clinic: an out-patient service for patients with cognitive and behavioral consequences of cerebrovascular diseases. *Neurol Sci*. 2012;33:1277-1283. doi: 10.1007/s10072-012-0941-0.

Ciulli L, Pescini F, Salvadori E, Del Bene A, Pracucci G, Poggesi A, Nannucci S, Valenti R, Basile AM, Squarzanti F, Bianchi S, Dotti MT, Adriano E, Balestrino M, Federico A, Gandolfo C, Inzitari D, Pantoni L. Influence of vascular risk factors and neuropsychological profile on functional performances in CADASIL: results from the Microvascular Leukoencephalopathy Study (MILES). *Eur J Neurol*. 2013 Jul 19. doi: 10.1111/ene.12241.

Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, Spritzer CE. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(1):7-16.

Curnes JT, Burger PC, Djang WT, Boyko OB. MR imaging of compact white matter pathways. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9(6):1061-8.

Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase CS, Benjamin EJ, Polak JF, O'Donnell CJ, Yoshita M, D'Agostino RB Sr, DeCarli C, Wolf PA. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. 2008;39(11):2929-35.

Davous P, Fallet-Bianco C. Démence sous corticale familiale avec leucoencéphalopathie artériopathique: observation clinico-pathologique. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:376-384.

Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998;5:219-233

DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.

DeCarli C, Grady CL, Clark CM, Katz DA, Brady DR, Murphy DG, Haxby JV, Salerno JA, Gillette JA, Gonzalez-Aviles A, Rapoport SI. Comparison of positron emission tomography, cognition, and brain volume in Alzheimer's disease with and without severe abnormalities of white matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Feb;60(2):158-67.

Della Nave R, Foresti S, Pratesi A, Ginestroni A, Inzitari M, Salvadori E, Giannelli M, Diciotti S, Inzitari D, Mascalchi M. Whole-brain histogram and voxel-based analyses of diffusion tensor imaging in patients with leukoaraiosis: correlation with motor and cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1313-9.

Della Sala, M. Laiacona, H. Spinnler, and C. Ubezio, "A cancellation test: its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease," *Psychological Medicine*, vol. 22, no. 4, pp. 885-901, 1992.

Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, Cummings JL, Bowler JV, Pasquier F et al. The cognitive syndrome of vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 13 (Suppl 3) (1999), pp. S21-S29

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatry Association, 1994, p. 317.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatry Association, 1994, p. 393.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatry Association, 1994, p. 273.

Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, Ebke M, Klockgether T, Gasser T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-9.

Dichgans M, Holtmannspötter 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.



van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008;39(10):2712-9.

Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH Jr, Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB, Nieto FJ. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):16-21.

Dong Y, Venketasubramanian N, Chan BP, Sharma VK, Slavin MJ, Collinson SL, Sachdev P, Chan YH, Chen CL. Brief screening tests during acute admission in patients with mild stroke are predictive of vascular cognitive impairment 3-6 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jun;83(6):580-5. doi:10.1136/jnnp-2011-302070. Epub 2012 Apr 11. PubMed PMID: 22496580.

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;76:736-8.

Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, Alperovitch A, Tzourio C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):921-6.

Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkava R, Sipponen J, Vuorialho M, Iivanainen M. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(1):37-42.

van Es AC, van der Grond J, de Craen AJ, Westendorp RG, Bollen EL, Blauw GJ, Greenberg SM, van Buchem MA; PROSPER Study Group. Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study. *Neurology*. 2011;77(15):1446-52. doi: 10.1212/WNL.0b013e318232ab1d.

Estes ML, Chimowitz MI, Awad IA, McMahon JT, Furlan AJ, Ratliff NB. Sclerosing vasculopathy of the central nervous system in nonelderly demented patients. *Arch Neurol* 1991;48:631-6.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.

Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, Lechner H. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1988;19(10):1285-8.

Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683-9.

Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2009;30(3):337-52.

Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:221-5.

Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1964; 15: 774–84.

Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32: 871–76.

van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*. 2005;36(10):2116-20.

Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, “‘Mini mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician,” *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, no. 3, pp. 189–198, 1975.

Fowler CJ. Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain*. 1999;122 ( Pt 7):1213-31.

Fein G, van Dyke C, Davenport L, Turetsky B, Brant-Zawadzki M, Zatz L, et al. Preservation of normal cognitive functioning in elderly subjects with extensive white-matter lesions of long duration. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:220–3.

Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features Clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002; 249: 1423–1432.

Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke*. 1991;22(4):442-6.

Garde E, Lykke Mortensen E, Rostrup E, Paulson OB. Decline in intelligence is associated with progression in white matter hyperintensity volume. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1289-91.

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262–1270.

Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther*. 1999 Sep-Oct;53(5):471-81.

Gerard G, Weisberg LA. MRI periventricular lesions in adults. *Neurology*. 1986;36(7):998-1001.

Giovagnoli, M. Del Pesce, S. Mascheroni, M. Simoncelli, M. Laiacona, and E. Capitani, “Trail making test: normative values from 287 normal adult controls,” *Italian Journal of Neurological Sciences*, vol. 17, no. 4, pp. 305–309, 1996.

- Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain: a 5-year follow-up. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1846-52.
- Gouw AA, van der Flier WM, van Straaten EC, Pantoni L, Bastos-Leite AJ, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Ryberg C, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P, Barkhof F; LADIS study group. Reliability and sensitivity of visual scales versus volumetry for evaluating white matter hyperintensity progression. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(3):247-53.
- Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):61-71.
- Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P, et al. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities. *Stroke* 2009; 40: 2382–86
- Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 1996;153(9):1212-5.
- Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA, Moore K, Hooper R, McEwan AJ, Triscott J. Cerebral aetiology of urinary urge incontinence in elderly people. *Age Ageing*. 1994A May;23(3):246-50.
- Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Moore KN. Urinary incontinence in the elderly: the brain factor. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1994B;157:83-8.
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2000;47(2):145-51.
- Guo J, Wang S, Li R, Chen N, Zhou M, Chen H, Gong Q, He L. Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with carotid artery disease and ipsilateral transient ischemic attack. *Neurol Res*. 2014 Jan;36(1):41-6. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000255.
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-94.
- Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C, Skoog I. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1876-81.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H (1987) Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 44:21–23
- Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.
- van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, Admiraal-Behloul F, Olofsen H, Bollen EL, Jolles J, Murray HM, Blauw GJ, Westendorp RG, van Buchem MA.

Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006A;77(2):149-53.

van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, Admiraal-Behloul F, van Es AC, Palm WM, Spilt A, Bollen EL, Blauw GJ, Launer L, Westendorp RG, van Buchem MA; PROSPER Study Group. Measuring longitudinal white matter changes: comparison of a visual rating scale with a volumetric measurement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006B;27(4):875-8.

Harrell LE, Duvall E, Folks DG, Duke L, Bartolucci A, Conboy T, Callaway R, Kerns D. The relationship of high-intensity signals on magnetic resonance images to cognitive and psychiatric state in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1991;48(11):1136-40.

Herholz K, Heindel W, Rackl A, Neubauer I, Steinbrich W, Pietrzyk U, Erasmi-Körber H, Heiss WD. Regional cerebral blood flow in patients with leuko-araiosis and atherosclerotic carotid artery disease. *Arch Neurol*. 1990;47(4):392-6.

Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):619-24.

Hsiung GY, Donald A, Grand J, Black SE, Bouchard RW, Gauthier SG, Loy-English I, Hogan DB, Kertesz A, Rockwood K, Feldman HH. Outcomes of cognitively impaired not demented at 2 years in the Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):413-20.

Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology*. 1989;39(11):1470-4.

Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Suitability of the montreal cognitive assessment versus the mini-mental state examination in detecting vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Aug;22(6):737-41. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.001. Epub 2012 Feb 4. PubMed PMID:22306380.

Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, Shimode K, Nagasaki M. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):661-6.

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.

Inzitari D, Diaz F, Fox A, Hachinski VC, Steingart A, Lau C, Donald A, Wade J, Mulic H, Merskey H. Vascular risk factors and leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44(1):42-7.

Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Barkhof F, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L; LADIS Study Group. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):81-8.

Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al. for the LADIS Study Group. White matter changes as determinant of global functional decline in elderly independent outpatients. 3-year follow-up of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study Cohort. *BMJ* 2009; 339:b2477. doi:10.1136/bmj.b2477

Ishiko A, Shimizu A, Nagata E, Takahashi K, Tabira T, Suzuki N. Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol* 2006;112:333-9.

Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van der Flier WM, Scheltens P, Barkhof F, Visser MC, Fazekas F, Schmidt R, O'Brien J, Waldemar G, Wallin A, Chabriat H, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T; LADIS group. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(4):384-91.

Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, Simmons A, Williams SC, Markus HS. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke.* 1999;30(2):393-7.

Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 1987 Nov;76(5):465-79.

Jorm AF, O'Brien J. The epidemiology of vascular dementia: an overview and commentary. In: O'Brien J, Ames D, Gustafson L, Folstein M, Chiu E, editors. *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia, second edition.* London: Martin Dunitz; 2004. p. 95 – 100.

Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillon 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;383:707-10.

Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssièrre C, Cruaud C, Maciazek J, Weissenbach J, Bousser MG, Bach JF, Tournier-Lasserre E. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997;350:1511-5.

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.

Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F, Domenga V, Cécillon M, Vahedi K, Ducros A, Cave-Riant F, Bousser MG, Tournier-Lasserre

E. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001;358:2049-51.

Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol* 2002;12:371-84.

Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Adèr H, Scheltens P, Freidl W, Almkvist O, Moretti M, del Ser T, Vaghfeldt P, Enzinger C, Barkhof F, Inzitari D, Erkinjuntti T, Schmidt R, Fazekas F; European Task Force of Age Related White Matter Changes. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003;34(2):441-5.

Katz, A. B. Ford, R. W. Moskowitz, B. A. Jackson, and M. W. Jaffe, "Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function," *Journal of the American Medical Association*, vol. 185, pp. 914–919, 1963.

Kavia RB, Dasgupta R, Fowler CJ. Functional imaging and the central control of the bladder. *J Comp Neurol*. 2005;493(1):27-32.

Kertesz A, Black SE, Tokar G, Benke T, Carr T, Nicholson L. Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging. 'Rims, caps, and unidentified bright objects'. *Arch Neurol*. 1988;45(4):404-8.

Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Grool AM, Vincken KL, Mali WP, Vermeulen M, van der Graaf Y, Geerlings MI; SMART Study Group. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2029-36. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f02.

Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Oravez WT. Leukoaraiosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(2):273-81.

Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66(2):165-71.

Kooistra M, Geerlings MI, van der Graaf Y, Mali WP, Vincken KL, Kappelle LJ, Muller M, Biessels GJ; SMART-MR Study Group. Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance (SMART-MR) study. *Neurobiol Aging*. 2014 Jan;35(1):35-41. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.004.

Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Steffens DC. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2004;55(4):390-7.  
Launer LJ. Epidemiology of white matter lesions. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15(6):365-7.

Lawton and E. M. Brody, "Assessment of older people: self-maintaining and

instrumental activities of daily living,” *Gerontologist*, vol. 9, no. 3, pp. 179–186, 1969.

Lenze E, Cross D, McKeel D, Neuman RJ, Sheline YI. White matter hyperintensities and gray matter lesions in physically healthy depressed subjects. *Am J Psychiatry*. 1999;156(10):1602-7.

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;57:1066-70.

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 Dec;27(12):2262-70.

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 Aug;27(8):1274-82.

Longstreth WT Jr, Arnold AM, Manolio TA, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, O’Leary D, Enright PL, Fried L. Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Collaborative Research Group. *Neuroepidemiology*. 2000 Jan-Feb;19(1):30-42.

Longstreth WT Jr, Diehr P, Manolio TA, Beauchamp NJ, Jungreis CA, Lefkowitz D; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Cluster analysis and patterns of findings on cranial magnetic resonance imaging of the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 2001;58(4):635-40.

Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch CH, O’Leary DH, Furberg CD. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005;36(1):56-61.

Looi J.C.L., Sachdev P.S. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests *Neurology*, 53 (1999), pp. 670–678

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(7):659-64.

Luan P, Lu BX, Pan SY. [Correlation between diffusion anisotropy of the white matter fibers and cognitive function in patients with leukoaraiosis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009 Jun;29(6):1106-10.

Luis CA, Barker WW, Loewenstein DA, et al. Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment. A preliminary report. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 307-313.

Madureira S, Verdelho A, Ferro J, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Hennerici M, O'brien J, Pantoni L, Salvadori E, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D; LADIS Study Group. Development of a neuropsychological battery for the Leukoaraiosis and Disability in the Elderly Study (LADIS): experience and baseline data. *Neuroepidemiology*. 2006;27(2):101-16.

Madureira S, Verdelho A, Moleiro C, Ferro JM, Erkinjuntti T, Jokinen H, Pantoni L, Fazekas F, Van der Flier W, Visser M, Waldemar G, Wallin A, Hennerici M, Inzitari D. Neuropsychological predictors of dementia in a three-year follow-up period: data from the LADIS study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(4):325-34.

Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, Poirier V, O'Leary DH, Gardin JM, Fried LP, Steinberg EP, Bryan RN. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1994;25(2):318-27.

Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, Standertskjöld-Nordenstam CG. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke*. 1997;28(8):1614-23.

Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-8.

Mascalchi M, Ginestroni A, Toschi N, Poggesi A, Cecchi P, Salvadori E, Tessa C, Cosottini M, Stefano ND, Pracucci G, Pantoni L, Inzitari D, Diciotti S; VMCI Tuscany investigators. The burden of microstructural damage modulates cortical activation in elderly subjects with MCI and leuko-araiosis. A DTI and fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2012. doi: 10.1002/hbm.22216.

Meyer JS, Rauch GM, Crawford K, Rauch RA, Konno S, Akiyama H, Terayama Y, Haque A. Risk factors accelerating cerebral degenerative changes, cognitive decline and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Dec;14(12):1050-61.

Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury MH, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002;33(8):1981-5.

Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke*. 1992 Oct;23(10):1434-8.



Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):116-24. doi: 10.1038/ajh.2009.212.

Nasreddine, N. A. Phillips, V. Be´dirian et al., “The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 53, no. 4, pp. 695–699, 2005.

National Cholesterol Program. Second Report of the Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445

Nitkunan A, McIntyre DJ, Barrick TR, O'Sullivan M, Shen Y, Clark CA, Howe FA, Markus HS. Correlations between MRS and DTI in cerebral small vessel disease. *NMR Biomed*. 2006;19(5):610-6.

Nocentini, A. Giordano, S. Di Vincenzo, M. Panella, and P. Pasqualetti, “The symbol digit modalities test—oral version: italian normative data,” *Functional Neurology*, vol. 21, no. 2, pp. 93–96, 2006.

van Norden AG, de Laat KF, van Dijk EJ, van Uden IW, van Oudheusden LJ, Gons RA, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw FE. Diffusion tensor imaging and cognition in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):401-7. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.04.008.

G. Novelli, C. Papagno, E. Capitani, M. Laiacona, S. F. Cappa, and G. Vallar, “Tre test clinici di memoria a lungo termine,” *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, vol. 47, no. 2, pp. 278–296, 1986A.

Novelli, C. Papagno, E. Capitani et al., “Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali,” *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, vol. 47, pp. 477– 506, 1986B.

Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):268-79.

O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996;168(4):477-85. Erratum in: *Br J Psychiatry* 1996;168(6):792.

Opherk 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;127:2533-9.

O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology*. 2001;26;57:2307-10.

O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):441-7.

- Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke*. 1995;26(7):1293-301.
- Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, et al. on behalf of the LADIS Study Group. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability. The LADIS (Leukoaraiosis And DISability in the elderly) Study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 51-62.
- Pantoni L, Poggesi A, Basile AM, Pracucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Schmidt R, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D; LADIS Study Group. Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006A;54(7):1095-101.
- Pantoni L, Sarti C, Alafuzoff I, Jellinger K, Munoz DG, Ogata J, Palumbo V. Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: a survey among neuropathological services. *Stroke*. 2006B;37(4):1005-9.
- Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 191-196.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Pilotto A, Argentieri G, Scapicchio PL, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(8):633-44.
- Patel B, Lawrence AJ, Chung AW, Rich P, Mackinnon AD, Morris RG, Barrick TR, Markus HS. Cerebral microbleeds and cognition in patients with symptomatic small vessel disease. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):356-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670216.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
- Pescini F, Bianchi S, Salvadori E, Poggesi A, Dotti MT, Federico A, Inzitari D, Pantoni L. A pathogenic mutation on exon 21 of the NOTCH3 gene causing CADASIL in an octogenarian paucisymptomatic patient. *J Neurol Sci* 2008;267:170-173.
- Peters N, Opherck C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2005A;162:2078-85.

Peters N, Opherk C, Bergmann T, Castro M, Herzog J, Dichgans M. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005B;62:1091-4.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.

Pisani P, Faggiano F, Krogh V, Palli D, Vineis P, Berrino F. Relative validity and reproducibility of a food frequency dietary questionnaire for use in the Italian EPIC centres. *Int J Epidemiol* 1997;26(Suppl. 1):S152-60.

Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, Breteler

MM, Vernooij MW. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012 Jan 31;78(5):326-33. doi:10.1212/WNL.0b013e3182452928.

Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Crisby M, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D, Pantoni L; Leukoaraiosis And DISability Study Group. Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And DISability (LADIS) Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1638-43.

Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L, Pracucci G, Cesari F, Chiti A, Ciolli L, Cosottini M, Del Bene A, De Stefano N, Diciotti S, Dotti MT, Ginestrone A, Giusti B, Gori AM, Nannucci S, Orlandi G, Pescini F, Valenti R, Abbate R, Federico A, Mascalchi M, Murri L, Inzitari D. Risk and Determinants of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment and Brain Subcortical Vascular Changes: A Study of Clinical, Neuroimaging, and Biological Markers-The VMCI-Tuscany Study: Rationale, Design, and Methodology. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:608013. doi: 10.1155/2012/608013.

Prins ND, van Straaten EC, van Dijk EJ, Simoni M, van Schijndel RA, Vrooman HA, Koudstaal PJ, Scheltens P, Breteler MM, Barkhof F. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology*. 2004;62(9):1533-9.

Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*. 2005;128(Pt 9):2034-41.

Pullicino P, Eskin T, Ketonen L. Prevalence of Binswanger's disease. *Lancet*. 1983 Apr 23;1(8330):939.

Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *Am J Psychiatry*. 1991;148(5):617-20.

Razvi SS, Davidson R, Bone I, Muir KW. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy

(CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:739-41.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197

Rezek DL, Morris JC, Fulling KH, Gado MH. Periventricular white matter lucencies in senile dementia of the Alzheimer type and in normal aging. *Neurology*. 1987;37(8):1365-8.

Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26(Suppl. 1):S6-S14.

Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral Microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology*. 1999;52(5):991-4.

Román GC. Why not Binswanger's disease? *Arch Neurol*. 1988;45(2):141-3.

Rosenberg GA. Inflammation and white matter damage in vascular cognitive impairment. *Stroke* 2009; 40 (3 suppl): S20–23.

Rossor MN, Tyrrell PJ, Warrington EK, Thompson PD, Marsden CD, Lantos P. Progressive frontal gait disturbance with atypical Alzheimer's disease and corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(3):345-52.

Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandehaute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 1995;89:500-12.

Ruchoux MM, Muraige CA. CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;5:947-64.

Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):333-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.393.

Sachdev P, Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 14 (1999) 402-403.

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(5):658-60.

Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, Chiti G, Inzitari D, Pantoni L. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2220-7. doi: 10.1007/s00415-013-6962-7. Epub 2013 May 29. PubMed PMID: 23716072.

- Samuelsson M, Söderfeldt B, Olsson GB. Functional outcome in patients with lacunar infarction. *Stroke*. 1996;27(5):842-6.
- Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, Steinling M, Valk J. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12
- Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T, Pasquier F, Barkhof F, Mäntylä R, Bowler J, Wallin A, Ghika J, Fazekas F, Pantoni L. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol*. 1998;39(2):80-9.
- Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, Freidl W, Niederkorn K, Lechner H. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol*. 1992;49(8):825-7.
- Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusek T, Zach E, Reinhart B, Grieshofer P, Freidl W, Eber B, Schumacher M, et al. Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology*. 1993;43(12):2490-4.
- Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology*. 1999;53(1):132-9.
- Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, Matthews PM, Fazekas F. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*. 2005;58(4):610-6.
- Schmidt R, Ropele S, Ferro J, Madureira S, Verdelho A, Petrovic K, Gouw A, van der Flier WM, Enzinger C, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Scheltens P, Wahlund LO, Waldemar G, Rostrup E, Wallin A, Barkhof F, Fazekas F; LADIS study group. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariorosis and disability in the elderly study. *Stroke*. 2010;41(5):e402-8.
- Shenkin SD, Bastin ME, Macgillivray TJ, Deary IJ, Starr JM, Rivers CS, Wardlaw JM. Cognitive correlates of cerebral white matter lesions and water diffusion tensor parameters in community-dwelling older people. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(5):310-8.
- Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004;127:2031-8.
- Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2481-7.
- Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, Wolozin B, Macdonald SW, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Serum total cholesterol,

statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging*. 2009;30(6):1006-9.

Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLulich A, Deary IJ, Marshall I. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):70-6.

Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 1999;30(10):2159-66.

Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Diaz F, Cape R, Lee D, Inzitari D, Merskey H. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol*. 1987 Jan;44(1):32-5.

Stephens S, Kenny RA, Rowan E, et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia. *J Am Geriatrics Soc* 2005; 53: 103-107.

Stolze H, Kutz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):289-97.

van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, Inzitari D, Waldemar G, Erkinjuntti T, Mäntylä R, Wahlund LO, Barkhof F; LADIS Group. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke*. 2006;37(3):836-40.

Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Feb;7(2):108-14. doi:10.1038/nrendo.2010.228.

Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Feb;7(2):108-14. doi:10.1038/nrendo.2010.228.

van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991;114 ( Pt 2):761-74.

Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, Cross DT, Gropen TI, Mohr JP, Stern Y. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*. 1992;42(10):1966-79.

Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(3A):371-85

Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, Krishnan RR. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res.* 2005;139(1):1-7.

Taylor WD, Steffens DC, Krishnan KR. Psychiatric disease in the twenty-first century: The case for subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry.* 2006 Dec 15;60(12):1299-303.

Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 1991;22:1297-302.

Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, Mas JL, Cabanis EA, Baudrimont M, Maciazek J, Bach MA, Bousser MG. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993;3:256-9.

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;61:1237-40

Valenti R, Poggesi A, Pescini F, Inzitari D, Pantoni L. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(5):291-5.

Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, et al. for the LADIS Study group. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 2010; 75: 160-167.

Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):611-9.

Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, Van der Lugt A, Breteler MM. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(5):545-53. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.5.

Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordão C, Ferreira N, Ferreira A, Forjaz Secca M, Esperança-Pina JA, Ferro JM. Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaraiosis. *J Neurol.* 2008;255(3):360-6. doi: 10.1007/s00415-008-0661-9.

Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003; 34: 806–12.

Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001; 157: 714-716.

Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, Brown MM, Jäger HR. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*. 2004 Oct;127(Pt 10):2265-75.

Werring DJ, Gregoire SM, Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):131-5. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.034.

Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW. A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology*. 2001 Sep 25;57(6):990-4. Erratum in: *Neurology* 2001;57(10):1942.

Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008A;20:150-61. doi:10.1176/appi.neuropsych.20.2.150.

Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008B;20(2):162-77. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.2.162.

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-6.

Wiszniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J, Ghika J, van Melle G. What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke? *Arch Neurol*. 2000;57(7):967-73

Xu Q, Cao WW, Mi JH, Yu L, Lin Y, Li YS. Brief Screening for Mild Cognitive Impairment in Subcortical Ischemic Vascular Disease: A Comparison Study of the Montreal Cognitive Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Eur Neurol*. 2013 Dec 10;71(3-4):106-114.

Yakovlev PI Paraplegias of hydrocephalics. *Am J Ment Defic* 1947;51:561–76.

Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, Hirotsu T, Uchino A, Nakajima J, Eriguchi M, Nanri Y, Hara M, Horikawa E, Kuroda Y. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008;39(12):3323-8.

Yamauchi H, Fukuda H, Oyanagi C. Significance of white matter high intensity lesions as a predictor of stroke from arteriolosclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):576-82.

Yesavage, "Geriatric depression scale," *Psychopharmacology Bulletin*, vol. 24, no. 4, pp. 709–710, 1988.



Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol*. 1993;50(8):818-24.

Zhang Q, Guo Y, Bai Z, Yang J, Zhang G, Xu M. [Independent correlations of cerebral microstructural changes on DTI to general cognitive function and executive function in patients with subcortical ischemic vascular disease]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2012 Feb;32(2):193-7.

Zheng D, Sun H, Dong X, Liu B, Xu Y, Chen S, Song L, Zhang H, Wang X. Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2014 Mar;35(3):548-55. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.007

Zimmerman RD, Fleming CA, Lee BC, Saint-Louis LA, Deck MD. Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Mar;146(3):443-50.