

DEMENZA VASCOLARE NELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE: UNA REALTÀ IN CRESCENTE AUMENTO

S. BASTIANELLO, A. PAOLILLO, F. GIUBILEI, A. GRAGNANI
G. BRUGHITTA*, L. BOZZAO

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "La Sapienza", Roma
* Istituto Mediterraneo di Neuroscienze - Sanatrix, Pozzilli (IS)*

CONTRIBUTI E RICERCHE

INTRODUZIONE

Nel corso del XX secolo grazie ai progressi scientifici e tecnologici della medicina, abbiamo assistito ad un allungarsi della vita media. Infatti la sconfitta delle malattie infettive, il controllo di quelle cronico-degenerative (diabete, aterosclerosi, ecc.) nonché l'adeguato approccio diagnostico-terapeutico alle neoplasie, hanno consentito l'avvicinarsi della vita media nelle società industrializzate (attualmente di circa 75 anni per l'uomo e 78 per la donna) al periodo biologico di sopravvivenza (1). Come conseguenza, la popolazione anziana è destinata ad aumentare ed alcune previsioni suggeriscono che nel prossimo secolo, almeno in Europa, gli ultrasessantacinquenni, toccheranno la punta del 20-25% della popolazione; attualmente costituiscono il 15% ed il 5% di questi presenta una compromissione delle capacità cognitive di media gravità (1). Proprio per questi motivi, in ambito geriatrico, l'interesse dei ricercatori si è rivolto in particolare allo studio di quelle malattie connesse con l'età, tra le quali le demenze che nel corso degli anni aumenteranno in modo proporzionale. Riguardo ai vari tipi di demenza la maggior prevalenza spetta alla demenza di Alzheimer (DA), seguita dalle demenze vascolari (DV) e dalle forme miste, che complessivamente costituiscono l'86% delle demenze (2).

In realtà il problema è più complesso di quello che appare da un'analisi superficiale proprio perché i casi ad insorgenza tardiva (che suggeriscono un preciso rapporto età-malattia) potrebbero essere, almeno in parte, inquinati da variabili poco controllabili in ricerche epidemiologiche (aspetti psicologici dell'emarginazione sociale, le pseudo-demenze depressive, ecc.), che possono rendere incerto il confine tra patologia e fisiologia in soggetti di età avanzata.

Nonostante tale complessità, non vi è alcun dubbio

circa la relazione esistente tra età e demenze, proponendosi quest'ultime come le più importanti malattie dell'invecchiamento (3).

La demenza vascolare, in particolar modo, rappresenta al giorno d'oggi uno dei processi patologici di più frequente riscontro nell'età senile, fenomeno questo dovuto probabilmente all'incremento delle malattie cerebrovascolari. Ciò che tuttavia risulta ancora complesso è effettuare una valutazione oggettiva del grado di coinvolgimento cerebrale evidenziabile alle metodiche di immagine neuroradiologiche (4, 5).

Obiettivo dello studio è stato quello di effettuare, mediante risonanza magnetica (RM), una valutazione quantitativa volumetrica dell'atrofia cerebrale, del danno parenchimale e del coinvolgimento del corpo calloso, in un gruppo di pazienti con diagnosi clinica di demenza vascolare, ricorrendo all'uso di una metodica semiautomatica. Sono stati, inoltre, ottenute correlazioni tra i dati volumetrici ottenuti ed il grado di deterioramento cerebrale evidenziato dai test psicometrici.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 38 pazienti (22 maschi, 16 femmine; età media: 70.4 ± 6.8 range 63-85).

La diagnosi di DV è stata effettuata in base a criteri clinici (DSM-III), psicologici e neuroradiologici (TC ed RM); quest'ultimi dovevano documentare la presenza di una o più lesioni ischemiche; doveva esistere, inoltre, un rapporto temporale tra le lesioni vascolari ed il deterioramento psicoorganico (Fig. 1).

Sono stati esclusi tutti i pazienti in cui il deterioramento cognitivo poteva essere correlato a disturbi metabolici (deficit della Vit. B12, ipotiroidismo, insufficienza renale, epatica, ecc.) o ad abuso di sostanze (alcol, allucinogeni, ecc.). Sono stati,



Fig. 1 - RM cerebrale con tomogrammi sui piani assiali ed immagini pesate in T2 in paziente con diagnosi clinica di demenza vascolare. L'esame documenta, oltre all'atrofia cortico-sottocorticale, la presenza di multiple aree di sofferenza cerebrovascolare, tipico riscontro nei quadri di demenza vascolare.

inoltre, esclusi i pazienti che presentavano altre malattie neurologiche che potevano dare di per sé disturbi cognitivi o che mostravano malattie psichiatriche gravi.

L'esame RM è stato eseguito con un magnete permanente a 0.2 Tesla; sono state adoperate sequenze con TR lungo a doppio eco sui piani assiali e sequenze con TR e TE breve sui piani sagittali per lo studio del corpo calloso (Fig. 2).

Il calcolo del volume dei ventricoli e degli spazi subaracnoidei, del parenchima cerebrale delle lesioni cerebrali è stato effettuato mediante metodica semiautomatica computerizzata basata sulla diversa intensità di segnale dei componenti cerebrali

(parenchima, solchi, ventricoli ed aree ischemiche) (Fig. 3) (6-9).

D'altra parte per porre riparo all'estrema variabilità nei valori, dei volumi delle strutture cerebrali parenchimali nei singoli pazienti, le misurazioni volumetriche sono state normalizzate da valori assoluti a valori relativi ottenendo, pertanto, indici rappresentativi dei contenuti cerebrali sopratentoriali (6).

Il grado di deterioramento cerebrale è stato, infine, valutato mediante l'applicazione di una batteria di test neuropsicologici tra i quali il MMSE, il DIGIT SPAN, STREET, TOKEN ed il BENTON.

RISULTATI

Tutti i pazienti da noi esaminati hanno mostrato un deterioramento cognitivo di vario grado ai differenti test ai quali sono stati sottoposti.

Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra l'età ed i dati volumetrici normalizzati, sebbene esista una tendenza positiva ($p=.07$) tra l'incremento dell'età ed il deficit della memoria a breve termine, mentre la memoria a lungo termine sembra non risentire dell'influenza dell'età.

I parametri psicometrici ed i valori volumetrici normalizzati dei pazienti DV sono riportati in Tabella 1 e 2.

La correlazione tra ciascun dato volumetrico normalizzato è stata significativa mostrando un incremento del volume dei solchi e dei ventricoli direttamente proporzionale all'atrofia parenchimale ($p<.05$ and $p<.0001$ rispettivamente).

Confrontando i valori ottenuti delle strutture cerebrali sopraparenchimali con i test neuropsicologici una correlazione significativa è stata trovata tra

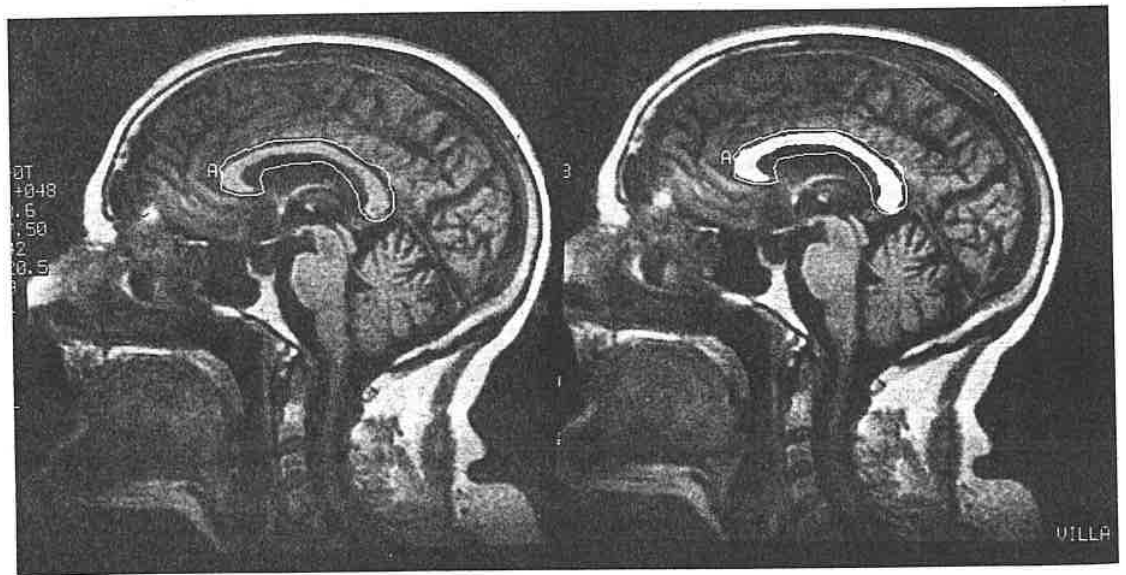
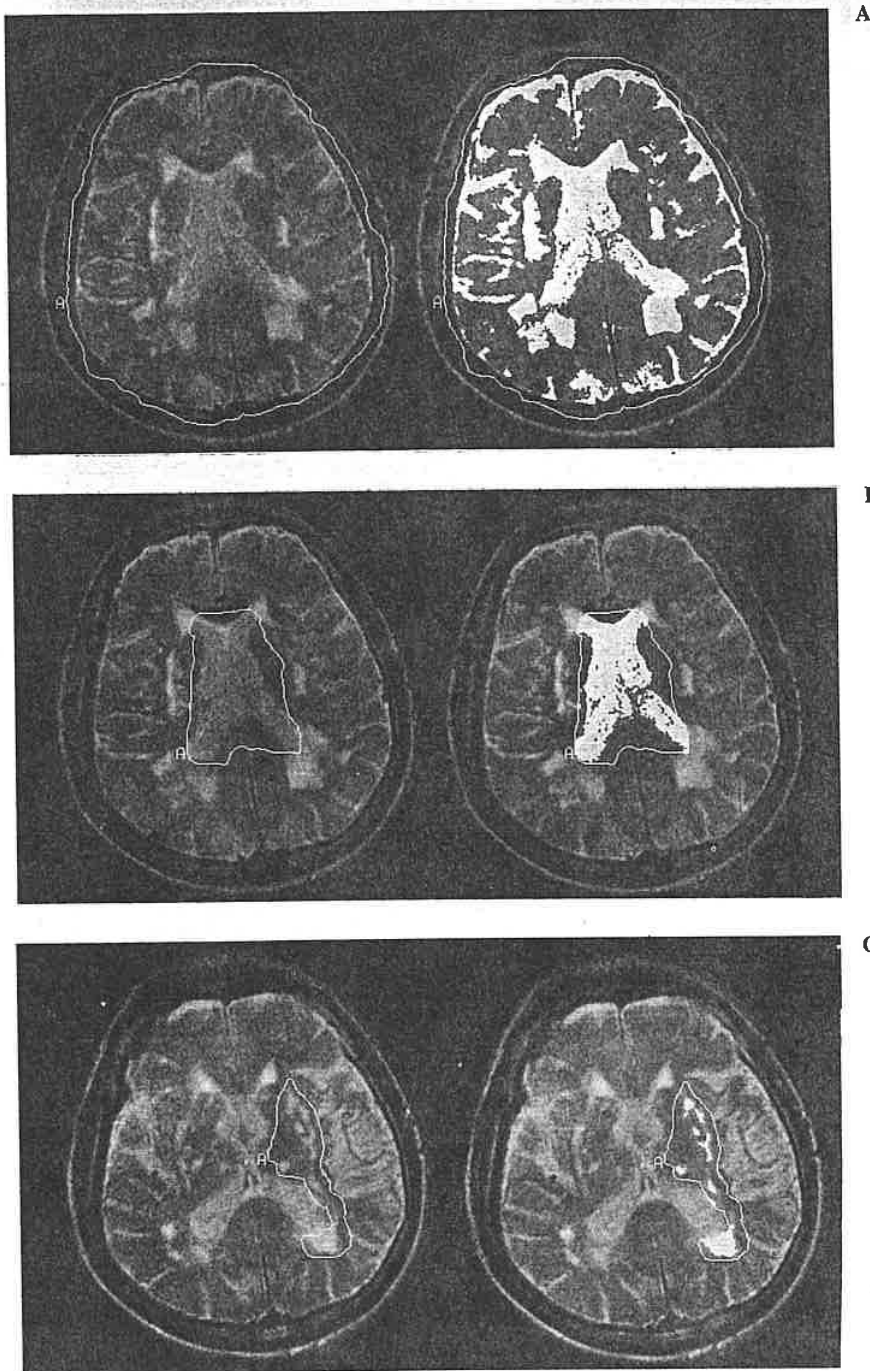


Fig. 2 - RM cerebrale eseguita sul piano sagittale mediano con immagini pesate in T1 per lo studio del Corpo Calloso. L'area del Corpo Calloso è stata calcolata tramite programma computerizzato basato sull'analisi del segnale direttamente dalle immagini digitali?

Fig. 3 - RM cerebrale con tomogrammi sui piani assiali con immagini pesate in T2 in paziente con diagnosi clinica di demenza vascolare. Calcolo volumetrico delle strutture cerebrali basato sulla diversa intensità di segnale dei diversi costituenti cerebrali quali gli SSA (A), i ventricoli (B), e le lesioni (C).



l'atrofia del Corpo Calloso ed il deficit delle funzioni mnestiche e tra la dilatazione ventricolare e la memoria a breve termine (MBT) ($p < .01$). Infine, il deficit mnestic valutato mediante il Digit Span correlava con l'aumento del volume delle lesioni ischemiche ($p < .02$).

DISCUSSIONE

L'incidenza della Demenza Vascolare è senza

dubbio in costante aumento e ciò è dovuto probabilmente all'incremento delle malattie cerebrovascolari (10).

D'altra parte, il trovarsi di fronte a quadri clinici così eterogenei e spesso il difficile inquadramento nosologico, rendono necessario lo sviluppo di criteri diagnostici della VaD che siano attendibili, validi, e facilmente applicabili (5).

L'avvento della TC ma soprattutto della RM, capace, quest'ultima, di studiare in vivo il cervello su piani multipli con notevole risoluzione spaziale e di contrasto, ha certamente approntato un notevole contributo nei riguardi della diagnosi di DV

Tab. 1 - Risultati dei test neuropsicologici

| TEST | Pazienti DV (SD) | Valori normali (SD) |
|-------------|------------------|---------------------|
| MMSE | 20.8 (3.5) | 26.1 (1.5) |
| MTB* | 2.4 (1.3) | 4.0 (1.5) |
| MLT** | 2.6 (2.1) | 9.5 (2.9) |
| Digit Span | 7.3 (1.5) | 10.5 (2.6) |
| FAS | 13.6 (8.4) | 37.2 (6.8) |
| Token Test | 25.6 (3.8) | 32.8 (2.9) |
| Street Test | 4.4 (1.7) | 7.0 (2.5) |
| Rey Copy | 12.6 (9.8) | 32.0 (2.0) |
| Wais cubi | 11.5 (8.3) | 28.2 (1.8) |
| Benton | 4.5 (2.7) | 9.0 (1.0) |

(*) MBT memoria a breve termine;
 (***) MLT: memoria a lungo termine.

Tab. 2 - Dati volumetrici normalizzati dei contenuti cerebrali sopratentoriali e del rapporto corpo calloso cervello sopratentoriale.

| PERCENTUALE DI | MEDIA (SD) | RANGE |
|----------------------------------|-------------|-----------|
| Solchi* | 12.7 (1.9) | 8.2-15.7 |
| Ventricoli** | 5.4 (2) | 0.9-9.2 |
| Parenchima ^o | 80.3 (2.8) | 74.8-84.5 |
| Lesioni ischemiche ^{oo} | 1.24 (1.1) | 0.02-3.8 |
| CC/Brain [^] | 0.07 (0.01) | 0.06-0.1 |

* percentuale dei solchi = volume dei solchi/volume totale del liquor+volume parenchimale totale.
 ** percentuale dei ventricoli = volume ventricolare/volume totale del liquor + volume parenchimale totale.
^o percentuale del parenchima = volume parenchima/volume totale del liquor + volume parenchimale totale.
^{oo} percentuale delle lesioni ischemiche = volume delle lesioni ischemiche/volume totale del liquor+volume parenchimale totale.
[^] rapporto tra area del corpo calloso ed area del parenchima cerebrale sopratentoriale misurato allo stesso livello.

(11, 12). Sebbene non esistano immagini patognomiche di DV, tuttavia l'assenza di lesioni cerebrovascolari contrasta fortemente con l'ipotesi di eziologia vascolare (12, 13).

Questo, costituisce il più importante elemento di diagnosi differenziale tra la DV e la DA (5, 12, 13). La presenza, quindi, di infarti cerebrali agli esami radiologici è necessaria per la diagnosi di DV.

La determinazione dell'esatta misura dei volumi delle strutture cerebrali sopratentoriali e degli aspetti patologici visibili alla risonanza magnetica non è allo stato attuale ancora determinato, sebbene, esistano delle metodiche come quella usata in

questo studio dove i volumi del parenchima dei solchi e dei ventricoli possono essere determinati. In questo studio, infatti, abbiamo sviluppato una tecnica capace di ottenere in vivo informazione sulle strutture cerebrali sopratentoriali da poter correlare ad una batteria di test neuropsicologici atti ad esplorare le funzioni cognitive superiori, al fine di poter documentare quadri di immagine rappresentativi di uno stato di deterioramento psicoorganico.

Il confronto con i dati della letteratura avvalorano la nostra tecnica annoverandole un ruolo importante tra le tecniche di misurazione cerebrale da utilizzare, specialmente, nelle patologie associate

con l'invecchiamento cerebrale.

Nel pazienti da noi esaminati, il dato più significativo, è stato la spiccata atrofia del corpo calloso che correlava in modo direttamente proporzionale al deficit delle funzioni mnestiche.

Il corpo calloso costituisce la più importante struttura mediana di connessione interemisferica (14, 15).

Molti studi sono stati fatti nei riguardi del ruolo di tale struttura con un'attenzione particolare al ruolo svolto in quelle patologie in cui si osserva un de-

terioramento psicoorganico.

I nostri dati, senz'altro, ci inducono a pensare che l'atrofia del corpo calloso non può essere considerato un semplice epifenomeno di uno stato di atrofia generalizzata, ma bensì un quadro di frequente riscontro in specifiche patologie quali appunto le demenze 14-16); il corpo calloso può pertanto, rappresentare un indice predittivo e diagnostico di quei processi patologici nei quali si assiste ad un graduale impoverimento delle funzioni cognitive superiori (15, 16).

RIASSUNTO

Obiettivo dello studio è stato quello di effettuare una valutazione quantitativa volumetrica mediante metodica semiautomatica dell'atrofia cerebrale, del danno parenchimale e del coinvolgimento del corpo calloso in un gruppo di pazienti con diagnosi clinica di demenza vascolare e di paragonare tali aspetti con il grado di deterioramento cerebrale evidenziato dai test psicometrici.

Sono stati studiati 38 pazienti (22 maschi e 16 femmine) di età media pari a 70.4 ± 6.8 anni.

La RM è stata effettuata sui piani sagittali ed assiali con immagini pesate in T1 e in T2.

L'analisi del volume dei ventricoli e degli spazi subaracnoidei, del parenchima cerebrale e delle lesioni cerebrali è stata effettuata mediante metodica semiautomatica computerizzata.

Il grado di deterioramento cerebrale è stato valutato mediante l'applicazione di una batteria di test neuropsicologici tra i quali il MMSE, l'ADAS, il DIGIT SPAN ed il BENTON.

La correlazione tra ciascun dato volumetrico normalizzato è stata significativa mostrando un incremento del volume dei solchi e dei ventricoli direttamente proporzionale all'atrofia parenchimale ($p < .05$ and $p < .001$ rispettivamente).

L'analisi preliminare dei dati evidenzia una correlazione significativa tra l'atrofia del corpo calloso ed il deficit delle funzioni mnestiche ($p < .001$), e tra la dilatazione ventricolare e la memoria a breve termine, $p \leq .01$ suggerendo come la valutazione del corpo calloso possa essere utilizzata nella diagnosi di quei processi patologici nei quali si assiste ad un graduale impoverimento delle funzioni cognitive superiori.

PAROLE CHIAVE: demenza vascolare, metodica semiautomatica, test psicometrici.

SUMMARY

We performed a quantitative evaluation of cerebral atrophy in patients with vascular dementia using volumetric parameters. We evaluated: 1) the correlation between each volumetric parameters of the supratentorial contents; 2) the relationship between volumetric supratentorial contents and the deterioration of cognitive functions. We studied 38 patients (22 male and 16 female: average age: 70.4yrs). All patients were imaged on a 0.2T MR system. T2 weighted images on axial planes and T1 midsagittal sequences were obtained. The volume of subarachnoid and ventricular spaces, parenchymal tissue and T2 signal-alterations areas were calculated using a semiautomated method. Volumes of supratentorial contents were normalized in relative values. Moreover, we calculated the ratio between the area of corpus callosum and the area of supratentorial brain. The cognitive functions were evaluated using a battery of neuropsychological test. MRI data showed an increase of sulci and ventricles volumes correlated with parenchymal atrophy ($p < .05$ and $p < .001$ respectively); supratentorial T2 signal-alterations volume resulted proportional to an increase of ventricles volume ($p < .001$) and to a decrease in size of CC ($p < .05$). A significant correlation was found between corpus callosum atrophy and deterioration of memory function ($p < .001$) and a ventricular enlargement was also correlated with short term memory impairment ($p < .01$).

Our methodological approach, able to obtain in vivo information and measurements of cerebral contents, suggests that CC atrophy may not be simply considered as an element of diffuse brain atrophy but an evident sign of the disease and could be used as an useful indicator in the diagnosis of specific cognitive dysfunction correlated with vascular dementia.

KEY WORDS: Vascular dementia, semiautomated technique, psychometric test.

BIBLIOGRAFIA

1. PICCOLI F., LA BELLA V.: *Aspetti epidemiologici dell'invecchiamento*. Atti delle Giornate Farmitalia; IV giornate Neurogeriatria Carlo Erba (ed), 151-153, 1993.
2. GRIGOLETTO F., BALDERESCHI M., CANDELISE L., MAGGI S., ROCCA W.: *Dati preliminari di prevalenza delle patologie indagate nello studio ILSA*. Atti II° Convegno Nazionale Progetto Finalizzato Invecchiamento. CNR, Roma 27-29 Maggio, 1993.
3. NILLSON L.V.: *Incidence of severe dementia in a urban sample followed from 70 to 75 years of age*. Acta Psychiatr. Scand. 70: 478, 1984.
4. KASE C.S.: *Epidemiology of multi-infarct dementia*. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 5: 71-76.
5. CHUI H.C., VICTOROFF J.L., MARGALIN D., JAGUS W., SHANKLE R., KATZMAN R.: *Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California*. Alzheimer's disease. Neurobiol. of aging 8: 521-545, 1992.
6. TANNA N.K., KOH M.I., HORWICH D.N. et al.: *Analysis of brain and cerebrospinal volumes with MR imaging: impact on PET data correction for atrophy*. Radiology 178: 123-130, 1991.
7. WALSER R.L.: *Automatic interpretation of reconstructed objects: findings the volume of brain ventricles*. Master's Thesis, Department of Information Engineering, University of Illinois at Chicago Circle.
8. KRICHEFF I.L.: *Area and volume measurement of CT Image*. Presented in CT Symposium, Heidelberg, Germany, Sept. 29-Oct. 1, 1977.
9. CONDOM B.R., PATERSON J., WYPER D. et al.: *A quantitative index of ventricular and extraventricular intracranial CSF volumes using MR imaging*. J. Comput. Assist. Tomogr. 10: 784-791, 1986.
10. ROCCA W.A., HOFMAN A., BRAINE C. et al.: *The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragment from 1980-1990 studies*. Ann. Neurol. 30: 1185-1193, 1991.
11. ERKINJUNTTI T., SIPPONEN J.T., LIVANAINEN M.: *Cerebral RM and CT imaging in dementia*. J. Comput. Assist. Tomogr. 8: 614-618, 1984.
12. KIRKPATRICK K.J.P., HAIMAN L.A.: *White matter lesion in RM imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: possible basic pathologic*. Radiology 162: 509-511, 1987.
13. ENGLUND E., BRUN A.: *White matter changes in Alzheimer dementia*. Brain 111: 1425-1439, 1988.
14. GAZZANIGA M.S.: *Short term memory and brain bisected man*. Psychonomic Sci. 12: 161-162, 1968.
15. LAISSY J.P., PATRAUX B., DUCHATEAU C. et al.: *Midsagittal MR measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective survey*. AJNR 14: 145-154, 1993.
16. POZZILLI C., BASTIANELLO S., PADOVANI A. et al.: *Anterior corpus callosum atrophy and verbal fluency in multiple sclerosis*. Cortex 27: 441-445, 1991.