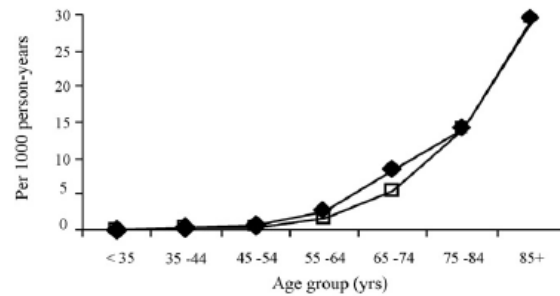


# Ictus e demenza

Luca Rozzini

# Incidenza dello stroke e della demenza in Europa

Stroke



Dementia

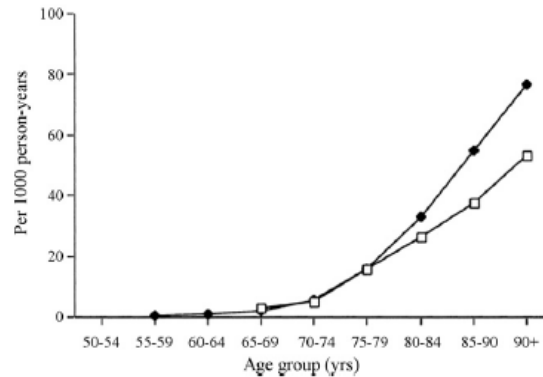


Fig. 1. Above, age-related incidence of ischaemic stroke in men (closed diamonds) and women (open squares) adapted from Rothwell et al. [1] and below, age-related incidence of all dementia in north-west Europe (closed diamonds) and southern Europe (open squares) adapted from Fratiglioni et al. [2].

# STROKE: nei Paesi industrializzati

- 1° causa di disabilità nei giovani adulti
- 2° più frequente causa di demenza
- 3° causa di morte

# Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis

Pendlebury S. T., Rothwell P. M. Lancet Neurol 2009 8: 1006-18

73 studi pubblicati tra il 1950 e maggio 2009

- 22 hospital based cohorts
- 8 population-based cohorts

7511 pazienti totali con ictus ischemico sintomatico

- non ictus emorragico
- non ischemie silenti
- non TIA

Notevole eterogeneità di risultati

- differenze nei metodi di diagnosi
- differenze nel disegno degli studi

# Obiettivi

Fare una stima della prevalenza e dell'incidenza di demenza pre-stroke e post-stroke

Identificare i fattori di rischio associati a demenza pre-stroke e post-stroke

# Obiettivi

Determinare quale sia, nella genesi della demenza post-stroke, il fattore eziologico di primaria importanza

- **CARATTERISTICHE DELLO STROKE** (volume e sede della lesione, lesioni multiple, complicanze in acuto)
- **FATTORI DI RISCHIO VASCOLARE**

# Obiettivi

Fare una stima della prevalenza e dell'incidenza di demenza pre-stroke e post-stroke

Identificare i fattori di rischio associati a demenza pre-stroke e post-stroke

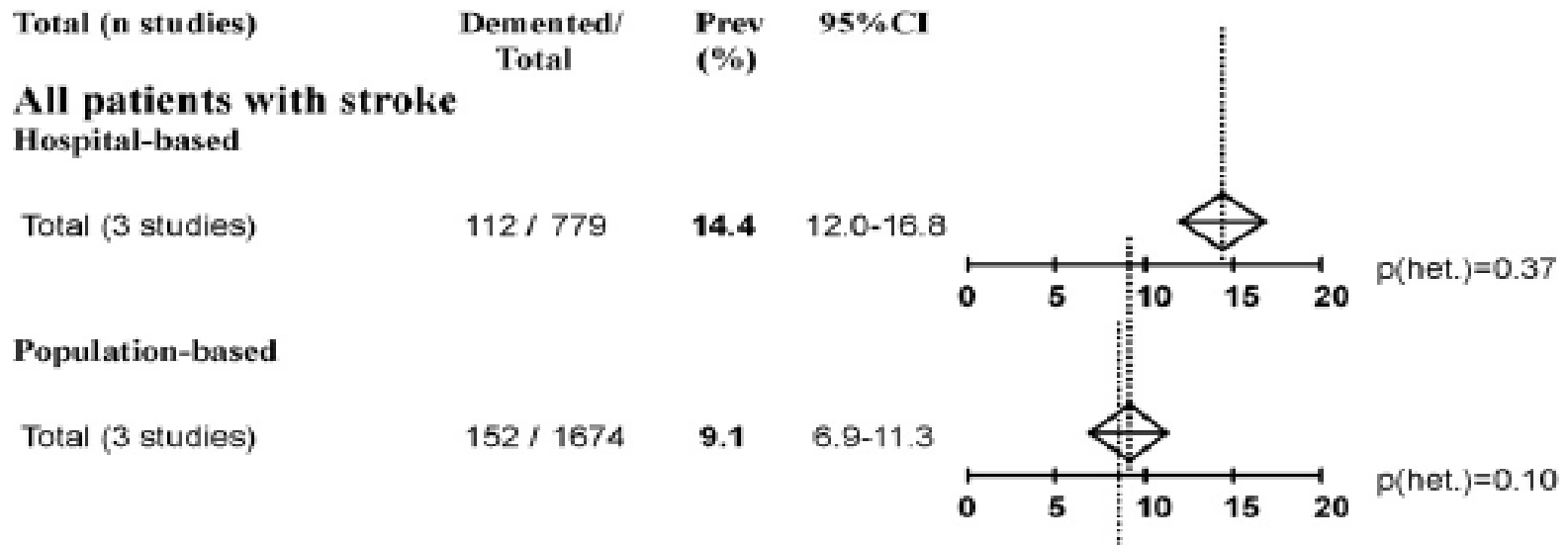
La prevalenza misura la proporzione di eventi presenti in una popolazione in un determinato momento.



# Risultati

## PRE-STROKE demenza

**Prevalenza** 14% (Hb) vs 9% (Pb) (p= 0,001)



# IQCODE

The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms.

Jorm AF, Jacomb PA. Psychol Med 1989

# IQCODE

- questionario di screening per demenza
- compilabile da parte di familiari/caregiver
- 26 situazioni quotidiane che richiedono memoria e intelligenza (short version a 16 item, 1994)
- valutazione dell'andamento nei 10 anni precedenti
- 5 risposte/punteggi possibili:
  1. notevole miglioramento
  2. lieve miglioramento
  3. nessun cambiamento
  4. lieve peggioramento
  5. notevole peggioramento
- diversi cut-off: >3.3-3.6 in campioni di popolazione  
> 3.4-4.0 in campioni di pazienti

# IQCODE

## Questionario informativo sul declino cognitivo negli anziani

*indirizzato ai parenti o agli amici della persona interessata*

Paziente (cognome e nome) \_\_\_\_\_

Data intervista \_\_\_\_\_

Rispetto a 10 anni fa, come si comporta questa persona nel:		1	2	3	4	5
1	Ricordarsi di ciò che riguarda parenti e amici (professioni, anniversari, indirizzi...)	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
2	Ricordarsi degli avvenimenti recenti	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
3	Ricordarsi di conversazioni avvenute pochi giorni fa	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
4	Ricordarsi il proprio indirizzo e numero di telefono	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
5	Ricordarsi in quale giorno e in quale mese siamo	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
6	Ricordarsi dove abitualmente si tengono le cose	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
7	Ricordarsi dove si trovano le cose riposte in un luogo inabituale	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
8	Ricordarsi come far funzionare gli apparecchi di uso comune in casa	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio

# IQCODE

Rispetto a 10 anni fa, come si comporta questa persona nel:		1	2	3	4	5
9	Imparare a usare un nuovo gadget o un nuovo apparecchio casalingo	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
10	Imparare cose nuove in generale	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
11	Seguire una storia in un libro o alla televisione	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
12	Prendere decisioni su questioni quotidiane	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
13	Maneggiare il denaro per fare la spesa	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
14	Gestire aspetti finanziari (pensione, rapporti con la banca)	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
15	Destreggiarsi in altri problemi di calcolo quotidiani (sapere la quantità di alimenti da acquistare, sapere quanto tempo è passato dalle visite di parenti o amici, il tempo della loro permanenza e quando ritorneranno)	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio
16	Sapere utilizzare la propria intelligenza per capire che cosa sta accadendo ed essere in grado d'interpretare gli avvenimenti	Molto meglio	Leggermente meglio	Nessun cambiamento	Leggermente peggio	Molto peggio

# Obiettivi

Fare una stima della prevalenza e dell'incidenza di demenza pre-stroke e post-stroke

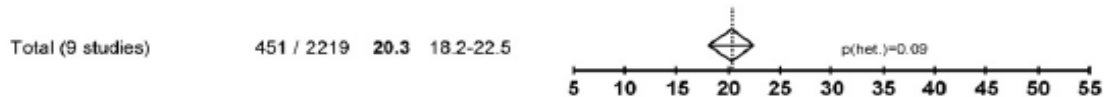
Identificare i fattori di rischio associati a demenza pre-stroke e post-stroke

# Risultati

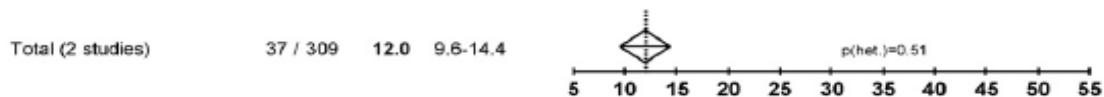
POST-STROKE demenza:

**Prevalenza 41% (Hb) vs 7% (Pb) (p= 0,0001)**

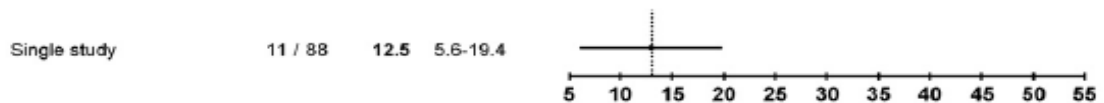
## Hospital-based, any stroke, excluding pre-stroke dementia



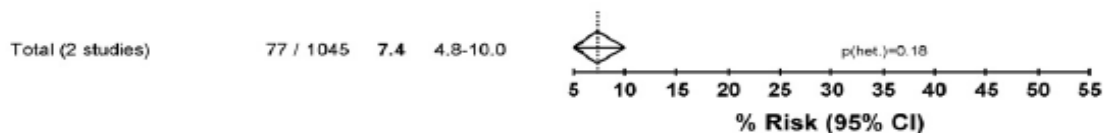
## Hospital-based, first ever stroke, excluding pre-stroke dementia



## Population-based, first ever stroke, including pre-stroke dementia



## Population-based, first ever stroke, excluding pre-stroke dementia



L'incidenza misura la proporzione di nuovi eventi che si verificano in una popolazione in un dato lasso di tempo.



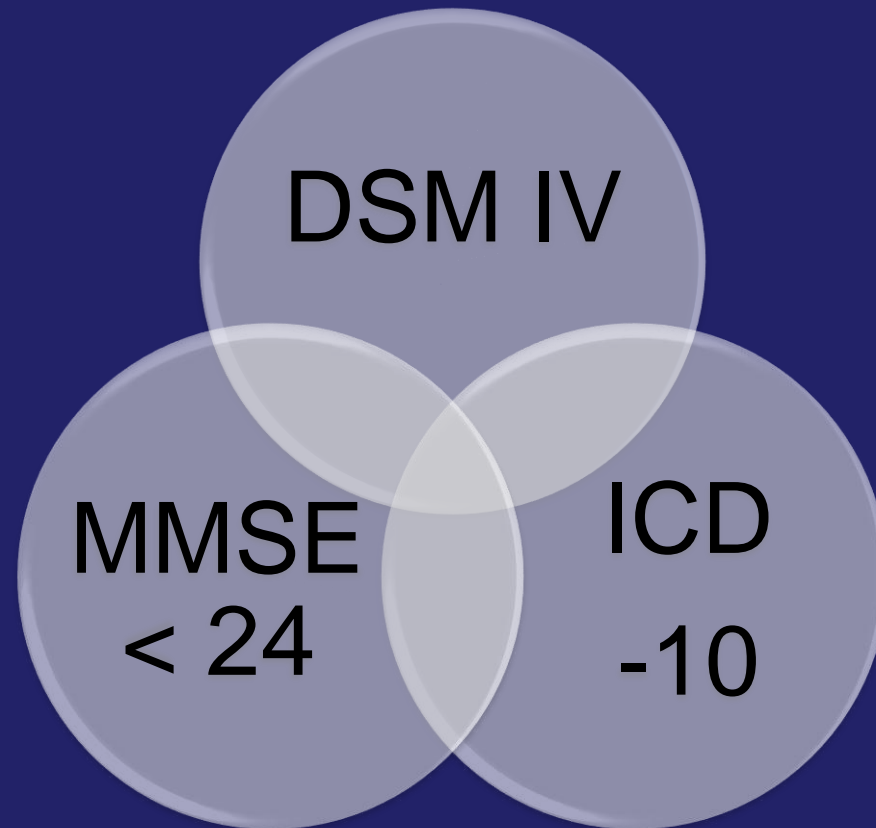
# Risultati

POST-STROKE demenza:

## Incidenza

- 20% entro 6 mesi dal primo ictus ischemico
- Incremento lineare del 3% annuo
- 30 - 40% dopo ictus ricorrente
- Incidenza demenza in pazienti affetti da stroke vs controlli (9:1)

# Diagnosi di demenza



# DSM-IV

- Presenza di **deficit cognitivi multipli** caratterizzati da:
  - 1) Compromissione **mnesica** (deficit dell'abilità ad apprendere nuove informazioni o a richiamare informazioni precedentemente apprese)
  - 2) uno o più deficit cognitivi: **afasia** (disturbo del linguaggio); **aprassia** (incapacità ad eseguire attività motorie nonostante l'integrità della comprensione e della motricità); **agnosia** (incapacità a riconoscere o identificare oggetti in assenza di deficit sensoriali); **deficit del pensiero astratto e della capacità critica**
- I deficit cognitivi interferiscono significativamente nel lavoro, nelle attività sociali, nelle relazioni con gli altri, e determinano un peggioramento significativo rispetto al precedente livello funzionale

# ICD-10

Dementia is a syndrome due to disease of the brain, **usually of a chronic or progressive nature**, in which there is disturbance of multiple higher cortical functions, **including memory, thinking, orientation, comprehension, calculation, learning capacity, language, and judgment**. Consciousness is not clouded. Impairments of cognitive function are commonly accompanied, and occasionally preceded, by deterioration in emotional control, social behaviour, or motivation. This syndrome occurs in Alzheimer's disease, in cerebrovascular disease, and in other conditions primarily or secondarily affecting the brain.

Dementia produces **an appreciable decline in intellectual functioning, and usually some interference with personal activities of daily living, such as washing, dressing, eating, personal hygiene, excretory and toilet activities...**

# Post-stroke dementia

Leys D. et al. Lancet Neurology 2005; 4: 752-59

“Comunque bisogna tenere in considerazione che il reale impatto dell'ictus è sottostimato, in quanto l'impairment cognitivo senza demenza è tre volte più comune nelle persone che hanno avuto uno stroke rispetto ad un gruppo di controllo.”

# Obiettivi

Fare una stima della prevalenza e dell'incidenza di demenza pre-stroke e post-stroke

Identificare i fattori di rischio associati a demenza pre-stroke e post-stroke

# Fattori di rischio DEMENZA PRE-STROKE

**Table 1**

Factors significantly associated with pre-stroke dementia.

Associated factor	No. of studies	Strength of association
<i>Demographic factors</i>		
Female sex	7	++
Low education	5	++
FH	1	++++
<i>Vascular risk factors</i>		
Diabetes	6	+
AF	5	+
IHD	3	+
Previous TIA	4	+
Hypertension	6	+
<i>Stroke factors</i>		
Previous stroke	6	++
Multiple infarcts	3	+
<i>Brain imaging factors</i>		
MTL atrophy	3	++++
Leukoaraiosis	3	+++

Adapted from Pendlebury and Rothwell [12]. +- OR 1-2; ++ - OR 2-3; +++- OR 3-4; ++++ - OR >4.

FH- family history; IHD- ischaemic heart disease; TIA- transient ischaemic attack; MTL- medial temporal lobe.

# Fattori di rischio DEMENZA POST-STROKE

età

bassa scolarità

precedente decadimento  
cognitivo/disabilità

fattori di rischio  
cardiovascolari

- diabete e FA fattori di rischio indipendenti (ma non per ipertensione, IMA, ipercolesterolemia, TI)

**Table 2**  
Factors significantly associated with post-stroke dementia.

Associated factor	No. of studies	Strength of association
<i>Demographic factors</i>		
Female sex	24	+
Caucasian	3	-
Low education	11	++
<i>Vascular risk factors</i>		
Diabetes	19	+
AF	13	++
<i>Stroke factors</i>		
Hemorrhagic S.	9	+
Dysphasia	7	+++
Left hemisphere	17	+
Brainstem	9	-
<i>Number of strokes</i>		
Previous stroke	10	+
Multiple strokes	9	++
Recurrent stroke	4	++
<i>Stroke complications</i>		
HI episodes	2	++
Incontinence	7	++++
Acute confusion	2	++
Early seizures	1	++++
Abnormal EEG	1	++
<i>Brain imaging factors</i>		
Leukoaraiosis	7	++
Atrophy	5	++
MTL atrophy	2	++

Adapted from Pendlebury and Rothwell [12]. +-OR 1-2; ++-OR 2-3; +++-OR 3-4; ++++-OR >4; --OR <1.  
Hemorrhagic S.-hemorrhagic stroke; HI-hypoxic ischaemic episodes; EEG-electroencephalogram; MTL-medial temporal lobe.

caratteristiche proprie  
ictus ischemico:

ictus emorragiche,  
ictus destro, afasia, volume  
ictus

assenza degli episodi  
ischemici

complicanze:

ictus, crisi epilettiche  
ictus o confusionale acuto,  
ictus emici ipossici,



# Fattori di rischio DEMENZA POST-STROKE

- Solo 2 studi hanno preso in considerazione fattori di rischio genetici
  - ApoE e polimorfismi ACE
    - non associati a demenza post-stroke

- “Il rischio di demenza è strettamente correlato alle caratteristiche dello stroke ed al numero degli stroke, invece che ai fattori di rischio vascolare sottostanti.”
- “Lo stroke ha un sostanziale ed immediato effetto sullo sviluppo di demenza”
- “Lo stroke stesso sembra essere fattore scatenante di un rapido declino cognitivo”

- “L’osservazione che le complicanze in acuto dello stroke siano associate alla post-stroke dementia sottolinea l’importanza della prevenzione dello sviluppo di danno secondario dopo lo stroke (ipossia, ipotensione ed altre complicanze sistemiche)”
- “Un trattamento ottimale in acuto dello stroke e la prevenzione di stroke ricorrenti sarebbero pertanto essenziali per ridurre l’incidenza di post stroke dementia”

# Prevention and management of stroke in very elderly patients

Sanossian N., Ovbiagele B. Lancet Neurol 2009 8: 1031-41

- Rapido incremento dell'incidenza di ictus con l'avanzare dell'età
- Pazienti con età superiore agli 80 anni (very elderly)
  - ricevono cure meno intensive in acuto
  - sono meno trattati per evitare la comparsa di complicanze secondarie
  - maggior rischio di eventi avversi e interazioni tra farmaci
  - dubbi riguardo al rapporto costi/benefici
  - esiguità di studi “evidence based”
  - declino cognitivo e disabilità: predittori di non-trattamento

# Prevention and management of stroke in very elderly patients

Sanossian N., Ovbiagele B. Lancet Neurol 2009 8: 1031-41

- L'età di per sé non dovrebbe essere l'unico determinante nella decisione di utilizzare o meno un appropriato trattamento farmacologico
- Necessario considerare la qualità e l'aspettativa di vita di ogni singolo paziente

# Trattamento dell'ictus acuto

- Aspirina:
  - riduce il rischio di stroke e di mortalità a un mese quando somministrata entro 48 ore dall'esordio.
  - non differenze degli effetti benefici tra diverse fasce di età.
- Ricovero presso una Stroke Unit:
  - riduzione della mortalità e del tasso di istituzionalizzazione

# Trattamento dell'ictus acuto

- Trombolisi con Alteplase entro 3 ore dall'esordio  
(dati: NINDS rt-PA Stroke Group, N Eng J Med 1995)
  - 1 paziente su 8 trattati libero da disabilità a tre mesi
  - Ogni 100 pazienti trattati, 32 otterranno beneficio e 3 subiranno eventi avversi provocati dal trattamento
- I pochi studi osservazionali disponibili ad oggi indicano che gli anziani con più di 80 anni non sono più soggetti ad emorragia intracerebrale rispetto ai soggetti più giovani  
(Saposnik et al. 2008; Tanne et al. 2000; Pundik et al. 2008)

# Conclusioni

“I pazienti con età maggiore di 80 anni hanno una prognosi peggiore rispetto agli individui più giovani dopo ischemia cerebrale, indipendentemente dal fatto che ricevano o meno una terapia in acuto.

I dati indicano che tuttavia questi pazienti possono trarre importante beneficio dal trattamento trombolitico in acuto.



# What are the mechanisms for post-stroke dementia?

Michael G. Hennerici, The Lancet Neurology November 2009

Nella metanalisi di Pendlebury studi anni 70-80

Minore tasso di demenza negli studi osservazionali di popolazione che escludevano i casi di demenza pre-stroke

La demenza post-stroke come conseguenza di un aggravamento di fattori di rischio preesistenti, causato dallo stroke stesso

# What are the mechanisms for post-stroke dementia?

Michael G. Hennerici, The Lancet Neurology November 2009

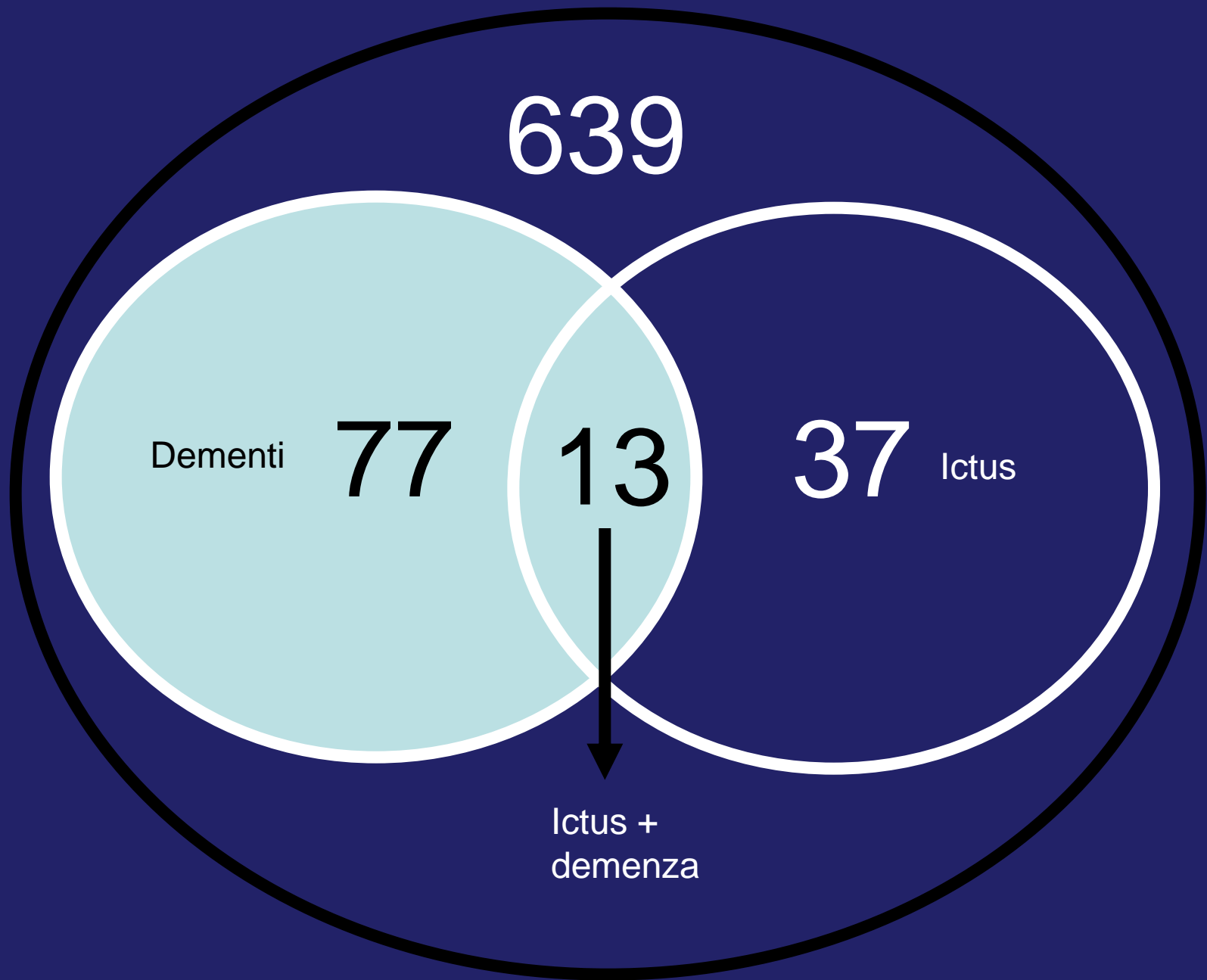
La demenza può svilupparsi senza uno stroke in pazienti con angiopatia amiloide cerebrale clinicamente silente, vasculopatia ipertensiva, alterazioni microvascolari con alterazioni ingravescenti della sostanza bianca sottocorticale.

Invece in assenza di queste lesioni, pazienti con ictus ricorrenti in aree non strategiche non sviluppano demenza (anche in presenza di deficit cognitivi acuti).

# Impact of age related cerebral white matter changes on the transition to disability.

The LADIS study. Pantoni L. et al. Neuroepidemiology 2005 24: 51-62

- 639 pazienti reclutati in 11 centri europei
- Follow up: 3 anni
- Nessun paziente con demenza alla baseline
- 30%: pregresso stroke alla baseline
- 70%: ipertensione arteriosa sistemica alla baseline



# Impact of age related cerebral white matter changes on the transition to disability.

The LADIS study. Pantoni L. et al. Neuroepidemiology 2005 24: 51-62

- 90 pazienti hanno sviluppato demenza: solo 13 avevano avuto un nuovo stroke.
- 37 pazienti che hanno avuto un nuovo stroke non hanno sviluppato demenza.

# Impact of age related cerebral white matter changes on the transition to disability.

The LADIS study. Pantoni L. et al. Neuroepidemiology 2005 24: 51-62

- I risultati supportano l'ipotesi che alla base dello sviluppo di demenza post stroke vi siano dei meccanismi di base cumulativi e potenzialmente trattabili (alterazioni della sostanza bianca e ipertensione) piuttosto che le caratteristiche dello stroke di per sé.
- Il trattamento sistematico dell'ipertensione rappresenta la migliore strategia preventiva sia dello stroke che della demenza nella popolazione anziana.

In quali circostanze l'ictus  
gioca un ruolo primario ed  
esclusivo nello sviluppo di  
demenza?

# Post-stroke dementia

Leys D. et al. Lancet Neurology 2005; 4: 752-59

- Circostanze in cui le lesioni vascolari giocano un ruolo chiave nello sviluppo di PSD
  - Pazienti più giovani
  - Sviluppo di demenza immediatamente successivo all'ictus in pazienti sani
  - Condizione nota vascolare responsabile di stroke e demenza (CADASIL)
  - Localizzazione in un'area strategica



# Post-stroke dementia

Leys D. et al. Lancet Neurology 2005; 4: 752-59

## Neuroimaging characteristics

- Infarti silenti:
  - Predittori indipendenti di sviluppo di demenza

# Post-stroke dementia

Leys D. et al. Lancet Neurology 2005; 4: 752-59

## Neuroimaging characteristics

- Atrofia del lobo medio-temporale
  - Più frequente in pazienti con pre-stroke dementia
  - Predittore di maggiore mortalità a 3 anni dall'ictus
  - L'ictus può slatentizzare una condizione di AD pre-clinico

# Post-stroke dementia: conclusioni

- 1/10 dei pazienti hanno demenza prima dell'insorgenza del primo ictus
- 1/10 dei pazienti sviluppa demenza entro sei mesi dal primo ictus
- 1/3 dei pazienti sviluppa demenza dopo episodi ischemici ricorrenti

# Post-stroke dementia: prevenzione

- Prevenzione primaria: fattori di rischio cardiovascolare
- Prevenzione secondaria: diagnosi tempestiva e trattamento in acuto dell'ictus
- Prevenzione terziaria: riabilitazione, corretta gestione delle complicanze