
Demência vascular ontem e hoje: uma abordagem terapêutica

Vascular dementia past and present: a therapeutic approach

Paulo Roberto de Brito-Marques¹

Resumo

É feita uma revisão sobre demência vascular discutindo as dificuldades encontradas para diferenciá-la da doença de Alzheimer e da demência mista. Entretanto, formas de demência que incorporam tanto os componentes para doença de Alzheimer como para demência vascular são mais comuns do que acreditávamos. Isso nos leva a crer, portanto, que drogas usadas atualmente para tratar a doença de Alzheimer poderão ser usadas para tratar também alguns pacientes com componentes vasculares, demência mista.

Unitermos: demência; demência vascular; doença de Alzheimer e demência mista

Summary

A review of vascular dementia is made, examining the difficulties found in differentiating Alzheimer's disease from vascular dementia and mixed dementia. However, it is likely that dementias with both vascular and Alzheimer components are far more common than was originally believed. This indicates, therefore, that therapies which are currently being used to treat patients with Alzheimer type components might also benefit some patients with vascular components, the so called mixed dementia.

Uniterms: dementia; vascular dementia; Alzheimer's disease and mixed dementia

¹ Prof. Assistente IV da Disciplina de Neurologia (DN) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade de Pernambuco (UPE); Coordenador do Núcleo de Neurologia do Comportamento da DN da FCM da UPE.

Demência vascular (DVa) é uma síndrome constituída por múltiplas etiologias, as quais ocorrem por meio de diferentes mecanismos, além de frequentemente co-existirem num mesmo paciente. Os fatores de risco para DVa são bem estabelecidos. O fato da DVa ser uma síndrome é refletido pela multiplicidade de processos causativos, como hemorragia ou oclusões vasculares, e o local das lesões quer cortical quer subcortical, bem como desordens na substância branca e cinzenta. É importante a identificação de vários fatores genéticos que podem contribuir para o prejuízo vascular, como a mutação na proteína precursora de amiloide, que pode causar alterações patológicas típicas da doença de Alzheimer (DA), bem como o depósito de amiloide na parede dos vasos, causando deficiência na perfusão da barreira hematoencefálica e favorecendo ao aparecimento de hemorragias cerebrais. Alteração no sistema autoimune, também pode afetar os componentes vasculares por meio do depósito de anticorpo anticardiolipina, colaborando na oclusão da luz vascular⁽²⁰⁾.

O termo demência foi introduzido na clínica médica por Philippe Pinel⁽³¹⁾. Segundo esse autor, a demência é uma síndrome composta de declínio das funções cognitivas globais associada a intacto estado de consciência. Essa definição, apesar de antiga, chama atenção para quatro qualificações essenciais que se apresentam dentro do diagnóstico: na primeira, a demência não é uma doença, nem um sintoma e, sim, uma síndrome; na segunda, tem topografia difusa, e não focal, constituída não só por uma, mas por várias síndromes neuropsicológicas localizadas; na terceira, o termo cognição é melhor empregado do que inteligência; na quarta, a consciência permanece intacta⁽³²⁾. Este último critério é importante na definição, porque ele, efetivamente, distingue a síndrome demencial de outras condições que se apresentam com perda de memória e desorientação, por exemplo, o estado confusional agudo e o psicótico⁽⁷⁾.

Em 1894, um médico suíço chamado Otto Binswanger descreveu um caso de um homem sífilítico, de meia-idade, que desenvolveu declínio das funções mentais, de forma progressiva, caracterizado pela alterações da fala, acompanhado por diminuição da força muscular nas extremidades e discreto tremor de mãos. Na necrópsia, a dura-máter e a base do crânio mostraram depósito granular. Existia também mínima arteriosclerose intracraniana, ventrículos laterais alargados, marcada atrofia da substância branca e múltiplos espessamentos endimários. Diante de um caso de síndrome demencial com a presença de gliose na substância branca profunda respeitando as fibras arciformes, foi cunhado o termo "degeneração cerebral arteriosclerótica", que posteriormente recebeu o seu epônimo⁽¹⁷⁾.

Em 1910, Kraepelin, classificou a demência arteriosclerótica entre as formas de demência tardias e incluiu a doença de Alzheimer (DA) como uma forma precoce de demência. A demência arteriosclerótica tornou-se sinônimo de demência de ataque tardio e foi amplamente aceito que atrofia cortical no idoso resultava de uma forma progressiva de redução da perfusão cerebral conduzindo à morte neuronal⁽³⁰⁾.

Em 1931, Critchley separou claramente as demências chamadas de arterioscleróticas das demências senis. Observou-se que progressivamente, o fator vascular foi se afastando das demências ditas degenerativas primárias⁽⁹⁾.

Esta idéia prevaleceu até 1974 quando Hachinski et al.⁽¹⁴⁾ propuseram o conceito de demência por enfartes múltiplos (DEM), baseados nos achados de Blessed et al.⁽⁸⁾, correlacionando a síndrome demencial com o volume do tecido cerebral perdido nos enfartes. A partir dessa afirmação, no dizer de Katzman⁽¹⁴⁾ tornou-se claro que a DA era a principal causa de atrofia cerebral e de demência-de ataque tardio.

Em 1984, McKhann et al.⁽²³⁾ propuseram critérios atualizados para o diagnóstico de síndrome demencial como: declínio da memória e mais duas outras funções cognitivas comparadas com o nível prévio do paciente determinado pela história de queda no desempenho intelectual com prejuízo nas atividades de rotina diária e anormalidades notadas tanto no exame clínico como nos testes neuropsicológicos. O diagnóstico de demência não pode ser feito diante de distúrbio de consciência por delírio, sonolência, estupor ou coma, ou quando outras anormalidades clínicas não previrem adequada avaliação do estado mental. Demência é um diagnóstico baseado no comportamento e não pode ser determinado por exames de neuroimagem, eletroencefalografia e outros instrumentos laboratoriais, apesar de que, causas específicas de demência podem ser identificadas por meio desses exames complementares.

Em 1993, Roman et al.⁽²⁹⁾ publicaram *Neuroepidemiology Branch of National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), com o apoio da *Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurociences* (AIREN), os critérios para diagnóstico e pesquisa das demências vasculares. A intenção embriônica desses critérios é de servirem como guia para a definição de casos em estudos neuroepidemiológicos estratificados por níveis de certeza (provável, possível e definitivo).

Entretanto, recentes observações indicaram que fatores de risco "vascular", em particular a hipertensão arterial sistêmica, apresentam também relevância na DA. Além do mais, tem sido demonstrado a frequente presença de lesões vasculares na DA, principalmente às custas de enfartes lacunares e lesões periventriculares tipo Binswanger. Esses achados têm levado à perda da clara delimitação entre os quadros clínicos de DVa e DA e até mesmo sugerir que a DVa seja, na verdade, a DA em um paciente que teve também um *stroke* ⁽²⁹⁾, como foi bem demonstrado numa paciente de 52 anos que sofria de transtornos de concentração, memória e apraxia construtiva. Apresentava uma extensiva alteração de substância branca vista por neuroimagem que não justificava o quadro clínico. Uma biópsia cerebral mostrou alterações típicas para a DA ⁽³⁷⁾.

Entretanto, existem numerosos pacientes que tornam-se dementes como resultado de lesões vasculares cerebrais puras, na ausência de doença demencial degenerativa. É difícil determinar se a demência é causada pelo número de lesões ou pela topografia das mesmas. Ao contrário de prévias idéias, demência resultando de enfartes

múltiplos, isto é, DEM, é relativamente rara. Demência causada por enfarte estratégico (no giro angular, na região infero-mesial do lobo temporal, na porção mesial do lobo frontal) é também uma rara ocorrência⁽²⁹⁾. Demência vascular pura do tipo subcortical foi descrita por Otto Binswanger no final do século passado⁽¹⁷⁾. Trata-se de doença rara, cujo diagnóstico de certeza só acontece por estudo anatomo-clínico. Por um lado, observa-se na histopatologia a preservação do território da circulação cortical e, por outro lado, o comprometimento da circulação subcortical por meio de desmielinização da substância branca poupando as fibras arciformes, como recentemente foi descrito por Brito-Marques e Vieira de Mello⁽³⁾, em paciente que foi a óbito aos 46 anos, portadora de hipertensão arterial sistêmica (HAS), acompanhada durante 10 anos, sendo seis sem demência.

Enquanto que demência pós-stroke (DPS), isto é, demência aparecendo após três meses do stroke é relativamente freqüente. A incidência de DPS tem sido encontrada entre 6 a 25% em Helsinki e de 27 a 41% no *Neurological Institute in New York City*. A exata incidência varia de acordo com definições e ponto de corte dos instrumentos usados. Um dos mais importantes fatores de risco para DPS parece ser episódio de hipóxia e isquemia global durante a fase aguda do stroke⁽³⁰⁾. Outra forma de declinar a cognição pode surgir em pacientes afetados por ataque isquêmico transitório (AIT) ou portadores de uma doença vascular periférica. Ambas situações são causadoras de déficits neuropsicológicos, entretanto o AIT pode resultar em formas mais prolongadas de déficits cognitivos, principalmente com relação à performance intelectual e às funções executivas⁽²⁸⁾. Na prática médica não é incomum pacientes idosos apresentarem piora de seu declínio cognitivo após um ictus de AIT. Esses pacientes, quando evoluem para demência, apresentam mais características clínicas de DM que DVa.

Porém, a forma clínica mais comum de DVa é a subcortical frontal, que ocorre devido a strokes lacunares e lesões da substância branca (LSB) periventriculares tipo Binswanger. Essa classificação inclui doença de Binswanger, demência lacunar e arteriopatia dominante autossômica cerebral com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia. Essa última é uma forma genética pura de DVa a qual tem sido mapeada do gene 3 no cromossomo 19⁽³⁰⁾.

Pacientes exibindo manifestações subcorticais de demência tipicamente apresentam: bradifrenia, apatia, desordens do humor, alterações da marcha e urgência urinária, ainda ocorre, com freqüência, mínimo déficit de memória e de linguagem. Disfunção executiva é síndrome freqüente e precoce⁽³⁰⁾. No dizer de Brito-Marques⁽³⁾, esses casos não são detectados apenas pelo Miniexame do Estado Mental em Função da Escolaridade devido esse teste não ter itens que possam avaliar as funções executivas. A introdução do teste das trilhas ou o teste de Stroop facilitará a avaliação para DVa. De acordo com Brito-Marques⁽²⁾, de maneira estratégica, as LSB situa-se em regiões isoladas do cérebro sem sintoma clínico, principalmente quando instaladas no hemisfério cerebral direito.

Com relação às lesões vasculares encontradas na DA, em 1986, Brun e Englund mostraram que quase 60% dos pacientes com lesões típicas de DA também tinham LSB. Esse estudo foi confirmado por imagens cerebrais de tomografia computadorizada e ressonância magnética, principalmente em pacientes com demência de ataque tardio⁽⁶⁾.

Existe alguma superposição entre a DA e a DVa, algumas características particulares que elas têm em comum são responsáveis por essa interseção. Um dos candidatos é a doença da substância branca que aparece nas duas entidades. Entretanto, muitos casos de DA complicados com LSB periventriculares tipo Binswanger ocorrem em pacientes com ataque de DA após os 65 anos de idade, porém são excepcionais no ataque precoce da DA. Portanto, isso pode ser importante para continuar com a distinção clínica entre DA tipo I (DA de ataque precoce) caracterizada por quase completa ausência lesões vasculares, incluindo alterações da substância branca, e DA tipo II (ataque tardio), com freqüente presença de lacunas e LSB tipo Binswanger⁽³⁵⁾. Recentemente, Brito-Marques⁽⁵⁾ chamou a atenção para a conscientização social da doença de Alzheimer associada ao diagnóstico clínico realizado na fase de pré-demência, principalmente nos pacientes idosos portadores de Alzheimer tipo II, que poderá fazer tanto os profissionais como os leigos entenderem que: doença de Alzheimer não é uma sentença de morte e o diagnóstico precoce reduzirá sua incidência à metade.

Doença de Alzheimer e DVa são consideradas como os mais comuns tipos de demência. Microscopicamente, DA é caracterizada por marcada degeneração dos neurônios e de suas sinapses e a presença de extensiva quantidade de placas senis, degenerações neurofibrilares e depósito de proteína beta-amilóide em certas áreas do cérebro. A DA, tem início insidioso, declínio lento e progressivo nas funções intelectuais, sendo o distúrbio de memória o mais proeminente sintoma na maioria dos casos⁽³²⁾. A demência vascular pode ser causada por várias desordens cerebrovasculares. A forma mais comum de DVa é a DEM e a demência relacionada com LSB. Demência por enfartes múltiplos é uma síndrome relacionada com múltiplos enfartes cerebrais pequenos e/ou grandes. O quadro clínico típico de DVa inclui ataque agudo, deterioração cognitiva em cascata, curso flutuante e uma história de sintomas e sinais neurológicos focais, indicando stroke ou AIT. Nos estágios precoces da DVa o déficit cognitivo pode ter grande variabilidade, dependendo do local e do volume das lesões. LSB são caracterizadas histopatologicamente pela desmielinização isquêmica em estruturas subcorticais de ambos os hemisférios e alterações arterioscleróticas das paredes das pequenas artérias penetrantes e as artérias que alimentam a substância branca profunda. LSB podem aparecer como áreas de baixa densidade na tomografia cerebral computadorizada (TCC) e áreas de hiperdensidade na ressonância magnética nuclear (RMN) – TCC é mais específica para avaliar a LSB e a RMN é mais sensível. A demência que geralmente é do tipo subcortical com sintomas associados de síndrome frontal é provavelmente causada pela desconexão corticossubcortical⁽³²⁾.

O tratamento da DVa pode ser realizado em dois momentos: primeiro, controlando-se os fatores de risco

como HAS, diabetes melito, hipotireoidismo, dislipidemia e outros; e o segundo pelo de tratamento *etiológico* paliativo (tratamentos preditivo e preventivo para DVA ainda estão por vir).

Dentre os fatores de risco, a HAS é o mais importante e comum de todos, uma vez que a hipertensão sistólica aumenta o risco de demência em idosos. Atualmente, foi publicado que os bloqueadores dos canais de cálcio, tipo nitrendipina, mostraram-se eficazes na prevenção de demência em pacientes portadores de hipertensão sistólica associada a DA, DVA, e DM⁽¹²⁾. Por outro lado, observou-se a ocorrência de um polimorfismo no gene da enzima conversora de angiotensina (ECA) no qual uma deleção mais do que uma inserção alélica está associada com as mais altas atividades tissulares dessa enzima. Acredita-se que existe um possível papel do polimorfismo da ECA como um fator de risco para DA de início tardio. Entretanto, alguns autores sugerem um possível efeito epistático da ECA e mutação nos genes das presenilinas. Esses genes estão associados com DA familiar de início precoce⁽²⁵⁾. Uma deleção/inserção no polimorfismo no intron 16 do gene da ECA está aumentado em pacientes com *stroke* e DVA portadores ou não de hipertrofia cardíaca ventricular esquerda. Diferença de subtipos no polimorfismo da ECA está presente entre pacientes com demência e *stroke*. Isso sugere que uma deleção homocigótica do polimorfismo da ECA pode ter relevância na patogênese do *stroke* e da DVA em pacientes orientais⁽²²⁾.

Ainda com relação ao controle dos fatores de risco de pacientes idosos, a reposição hormonal é outra maneira de se fazer prevenção de declínio cognitivo. O estrógeno pode prevenir o declínio cognitivo, atuando como fator trófico neuronal, assunto bastante discutido na última década⁽¹²⁾. Enquanto que para o sexo masculino, o uso da dehidroepiandrosterona pode melhorar os casos de DEM, assunto ainda em estudo⁽¹⁾.

No que diz respeito ao tratamento *etiológico* da DVA, didaticamente o classificamos de acordo com os grupos farmacológicos e, sendo de bom alvitre, obedecemos a classificação utilizada para DVA: demência por enfartes múltiplos (demência cortical), enfartes estratégicos (demência corticossubcortical) e doença dos pequenos vasos (demência subcortical). Os dois primeiros subtipos são os mais heterogêneos e o último o mais homogêneo quanto as etiologias, mudanças no mecanismo do cérebro e manifestações clínicas⁽¹¹⁾.

A seguir, a terapêutica empregada na clínica diária.

Os antiagregantes plaquetários

1. Aspirina, quando usada em pacientes com demência pós-*stroke*, apresenta com mais frequência aumento na biossíntese da tromboxane (vasoconstrictor e agregante plaquetário) que nos pacientes não dementes. A associação entre a biossíntese da tromboxane e a presença de demência pós-*stroke* é particularmente aparente em pacientes tratados com aspirina, sugerindo que pacientes com demência pós-*stroke* usando aspirina são insensíveis ao aumento da biossíntese da tromboxane, possivelmente relacionado à ciclooxigenase-2 (COX-2) expressa no cérebro por uma via não plaquetária⁽¹⁹⁾.

2. Ticlopidina pode ser usada em lugar da aspirina nos casos de intolerância e declínio cognitivo.
3. Trapidil é um agente com ação plaquetária e antitrombótica. Funciona como modulador entre a tromboxane e as prostaciclina (vasodilatador e antiagregante plaquetário)⁽¹⁶⁾.
4. Triflusal em concentrações terapêuticas é mais potente inibidor do fator de transcrição nuclear que regula a ativação de genes proinflamatórios do que a aspirina e outros salicilatos, atuando diretamente sobre as citocininas, COX-2, e produtos de moléculas gênicas na cascata da agregação plaquetária⁽²⁴⁾.

Os bloqueadores dos canais de cálcio

A nimodipina destaca-se com especialidade nos casos de doença dos pequenos vasos ou demência subcortical, na posologia de dois comprimidos ao dia 26, principalmente quando o prejuízo da memória é o sintoma mais importante.

As xantinas

Pentoxifilina é uma metilxantina inibidora da síntese do fibrinogênio que pode ser usada na posologia de 600 a 1200mg/dia nos casos de déficit de memória a curto prazo associado com transtornos das habilidades espaciais. Se os pacientes também estiverem com transtornos de atenção, concentração, linguagem e raciocínio à medicação deve ser associada à reabilitação com terapia ocupacional especializada para DVA⁽¹⁰⁾. A pentoxifilina também pode inibir a atividade das citocininas mediadas pela hiperatividade das células Nk durante exposição com interleucina-2 e interferon γ e β em pacientes com DA e DM⁽³⁴⁾.

Outras drogas em uso

EGb761 é um extrato de ginkgo biloba cujo mecanismo de ação no sistema nervoso central ainda não foi esclarecido. Entretanto, essa droga pode ser usada em pacientes idosos portadores de falhas de memória de etiologia orgânica sem prejuízo nas atividades da vida diária. Alguns autores acreditam que o EGb pode ser usado nos casos de DA, DVA (exceto na DEM) e DM durante um período de seis meses a um ano melhorando a performance cognitiva e social de um substancial número de pacientes⁽²¹⁾.

Drogas esperadas

Propentofilina é outro tipo de xantina que em animais protege os neurônios CA1 do hipocampo e, em humanos, bloqueia a recaptção de adenosina, influenciando no metabolismo regional da glicose cerebral⁽¹⁰⁾. Essa droga está prevista para chegar ao Brasil em 2003.

Denbufylline tem o seu princípio ativo derivado das xantinas com ação sobre a memória e a capacidade de aprender em modelos experimentais. Entretanto, na dose de 50mg/dia seus efeitos se mostraram mais neuroprotetores do que sintomáticos em pacientes portadores de DVA, DA e DM⁽³⁴⁾.

Memantina (Akatinol) pertence ao grupo dos bloqueadores dos canais N-Metil-D-Aspartato (NMDA) não-competitivos e de baixa afinidade, atuando como modulador da transmissão glutamatérgica. Em condições fisiológicas

gicas a transmissão permanece intacta. Por outro lado, quando aumentada, ocorre bloqueio dos receptores NMDA. Com isso ocorre proteção ao neurônio contra os efeitos tóxicos do aumento da glutamina e do prolongado influxo de cálcio. Memantina, na dose de 20mg/dia, tem sido estudado no tratamento neuroprotetor de DM e DA⁽⁹⁶⁾.

Posatirelin é uma substância análoga do TRH que interfere com os sistemas monoaminérgico e colinérgico, com efeitos benéficos sobre funções de atenção e motivação em pacientes portadores de DVa⁽²⁷⁾.

Em conclusão, observa-se que após 90 anos de estudos a ciência ainda continua encontrando dificuldades para separar a DVa da DA. Aceita-se a existência de uma forma pura tanto para DA como para DVa e uma forma mista para ambas demências, a DM. Utilizando-se os critérios clínicos mais rígidos, como história médica, interrogatório epidemiológico, avaliação neuropsicológica, escalas (depressão, de Hachinski e de Pfeffer), estudo com neuroimagem estático e dinâmico, ainda não são suficientes para uma certeza da etiologia na grande maioria dos casos entre ambas as desordens patológicas. Até o aparecimento de marcadores biológicos, o diagnóstico definitivo de DA, DVa e, principalmente, DM, ainda dependerá de estudo histológico e, em menor escala, imunohistoquímico.

Referências

1. Azuma T, Nagai Y, Saito T et al. The effect of dehydroepiandrosterone sulfate administration to patients with multi-infarct dementia. *International Congress Vascular Dementia*. Geneva. 1999, p.23.
2. Brito-Marques PR. Perfil do Infarto Silencioso do Encéfalo. *Neurobiol* 1994;57:109-14.
3. Brito-Marques PR, Vieira de Mello R. Doença de Binswanger: estudo anátomo-clínico de um caso. *Neuro-Psiquiatr* 1997; 55:636-41.
4. Brito-Marques PR. Modificação do Miniexame do Estado Mental em Função da Escolaridade (tese). Recife: Universidade Federal de Pernambuco.
5. Brito-Marques PR. A Medicina frente à doença sem alma. *Rev Bras Neurol Psiqu* 1999;3:5-12.
6. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a patho-anatomical study. *Ann Neurol* 1986;19:253-62.
7. Butler RE, Englund B, Mann DC et al. PET and SPECT imaging in the dementias. In: Murray IPC, Ell PJ. *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. New York: Churchill Livingstone; 1994, p.613-27.
8. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatr* 1968; 114:p.797-811.
9. Cummings JL, Miller B, Hill MA et al. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987;44:389-93.
10. Dominguez D, Mumoli L, Cantaro I et al. Response to drug therapy and cognitive training in elderly patients with vascular mild dementia. *International Congress Vascular Dementia*. Geneva: 1999.
11. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *Korczyn AD. Vascular Dementia*. 1999. Bologna-Italy: Mondazzi Editor; p.37-42.
12. Fillit H. Postmenopausal estrogen deficiency, cognitive decline and vascular dementia in late life. *International Congress Vascular Dementia*. Geneva: 1999.
13. Forette F, Staessen JA, Seux ML et al. Prevention of vascular dementia in the systolic hypertension in Europe (SYS-EUR) trial. *International Congress Vascular Dementia*. Geneva: 1999.
14. Fredenks JAM. The Neurology of Aging and dementia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL. *Handbook of Clinical Neurology: Neurobehavioural Disorders*. Amsterdam: Elsevier Publisher; 1985, p.199-219.
15. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of deterioration mental in the elderly. *Lancet* 1974; II:207-10.
16. Ito T. Influenza di trapidil (rocornal) sull' aggregazione trombocitica in particolare nei pazienti con disturbi della circolazione cerebrale: prove in vivo. *Geriat. Med* 1980;18:129-33.
17. Jellinger KA, Neumayer E. Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger. A rehav fur Psychiatrie und Zeitschrift f. d. ges. Neurologie 1964; 205:523-54.
18. Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: a major killer. *Arch Neuro* 1976;33:217-8.
19. Kooten F van, Ciabattini G, Koudstaal PJ, et al. *Stroke* 1999;30:1542-7.
20. Korczyn AD. *Vascular Dementia*. In: Korczyn AD. *Vascular Dementia*. Bologna-Italy: Mondazzi Editore;1999, p.3-4.
21. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract Ginkgo biloba for dementia North American EGB Study Group. *JAMA* 1997;278:1327-32.
22. Lee DH, Choi YM. A deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in stroke and dementia. *Dementia Vascular*. Bologna-Italy: Mondazzi Editore; 1999 p.221-4.
23. McKhann G, Drachmann D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
24. Merios M, Fernández de Arriba A, Bernardo Castelhanos F, et al. Triflusal modulates the expression of proinflammatory molecules upregulated by NF-kB. *International Congress Vascular Dementia*. Geneva: 1999.
25. Nacmias B, Tedde A, Forleo P, et al. Angiotensin converting enzyme polymorphism in sporadic and presenilin linked Alzheimer's disease families. *Eur J Neurology* 1999; 6 (Suppl 3):47.
26. Pantoni L, Inzitari D, Rossi R, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian multi-infarct dementia trial. *International Congress Vascular Dementia*. Geneva: 1999.
27. Parnetti L, Ambrosoli L, Agliati G, et al. Posatirelin in the treatment of vascular dementia: a double-blind multicentre study vs. placebo. *Acta Neurol Scand* 1996;93:456-63.
28. Rao R, Jackson S, Howard R. Neuropsychological impairment in stroke, carotid stenosis, and peripheral vascular disease. *Stroke*1999;30:2167-73.
29. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993 43:250-60.
30. Román G. Vascular dementia VS Alzheimer's disease. *International Congress on Vascular Dementia*. Geneva. 1999.
31. Saussure RV, Phillippe Pinel. In: KOLLE K, Grosse Nervenärzte. Stuttgart: Georg Thime Verlag; 1970, p.216-35.
32. Skoog I. How and Why do we Differentiate? *International Congress on Vascular Dementia*. Geneva: 1999.

33. Solerte SB, Fioravanti M, Rondanelli M et al. Pentoxifyline reduces the spontaneous and interleukin-2-mediated reactivity of natural killer cell compartment in senile dementia of the Alzheimer's type (SDAT). *Neurobiology Aging* 1998;19:5178.
34. Treves TA, Kocczyn AD. Denbufylline in Dementia: A double-blind controlled study. *Dementia and Geriatr Cogn Disord* 1999;10:505-10.
35. Wallin A. The overlap between Alzheimer's disease and vascular dementia: The role of white matter changes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;9 (Suppl.1):30-5.
36. Winblad B, Poritis N. Clinical improvement in a placebo-controlled trial with memantine in care-dependent patients with severe dementia. (Abstract) *Neurobiol Aging* 1998;19 (Suppl.4):S303.
37. Zahner B, Lang CJG, Engelhardt A. et al. A case of Alzheimer's disease with extensive focal white matter changes. *Dementia* 1995;6:294-300.

