

Vasküler Demanslarda Değerlendirme ve Tanı Sorunları

Prof. Dr. Ali Özeren
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:
Prof. Dr. Ali Özeren
Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
01330, ADANA
Telefon: 0 222 386290
Fax: 0 222 386290
e-posta: aliozeren@hotmail.com

Vasküler Demanslarda Değerlendirme ve Tanı Sorunları

ÖZET Vasküler demansın içeriği, etyopatolojisindeki heterojenitesi nedeniyle hala tartışmalıdır. İskemik, hemorajik ve hipoksik beyin lezyonları demansa yol açabilir. Ayırıcı tanıda kullanılan bazı yöntemlerin varlığına karşın, vasküler demansla Alzheimer

hastalığı arasındaki tanı ve ayırıcı tanı karmaşası hala sürmektedir. Olguların bir bölümünde, vasküler lezyonlara dejeneratif patolojiler eşlik edebilmektedir (mikst tip demans). Serebrovasküler lezyon gelişimi sonrasında, dejeneratif demanstakine benzer klinik gelişim gözlenebilir. Bu güçlükleri aşmak üzere geliştirilen tanı ve ayırıcı tanı ile ilgili kriterlerin ise, genel olarak duyarlılıkları yüksek, buna karşın özgüllükleri düşüktür. Bu kriterlerin beyin görüntüleme yöntemlerinden elde edilen verilerle birlikte kullanılması, doğru tanı olasılığını arttıracaktır.

Problems in Evaluation and Diagnosis of Vascular Dementia

ABSTRACT Vascular dementia has been ill-defined term due to multifactorial etiopathology. Ischemic, hemorrhagic or hypoxic lesions can all lead to dementia. The differential diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease is difficult. Although several diagnostic tools such as neuroimaging are used in the differential diagnosis of these two dise-

ases, the differential diagnostic dilemmas are still controversial. There may be an associated degenerative pathology in vascular dementia cases (mixed dementia). Some dementias occurring after cerebrovascular lesion have a progressive course suggesting a degenerative rather than a vascular origin. In the diagnosis and differential diagnosis of vascular dementia, detailed criteria for the diagnosis of vascular dementia have developed. But in general, these criteria have a good sensitivity but a low specificity. The use of these scales together with neuroimaging will offer the greatest accuracy in the diagnosis.

Vasküler demans (VaD), Alzheimer hastalığından sonra en sık ikinci demans nedenidir ve yaşlanma süreci içinde ileri derecede yetersizliğe (disability) yol açar (Leys et al 2001). Bununla birlikte, tek başına VaD'in tanı kriterleri ve hatta bu terimin tam olarak neyi ifade ettiği ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Tarihsel zemin gözden geçirildiğinde, serebrovasküler lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan demansların farklı terimlerle (serebroskleroz, arteriyosklerotik demans, multi-infarkt demans gibi) ifade edildiğini görmekteyiz. Sadece terminoloji ile ilgili bu karmaşanın hala sürmekte olduğuna da burada vurgulamak gerekir. Halen bu olguları tanımlamakta kullanılan 'serebrovasküler hastalıklarla ilgili demans', 'vasküler bilişsel bozukluk', 'inme sonrası/post-strok demans' terimleri bunlara örnektir.

Vasküler Demans Kavramının İçeriği

Terminoloji ile ilgili bu karmaşa, aslında VaD'in çok farklı nedenlerle ortaya çıkmasına, bir diğer deyişle etyopatolojisi çok heterojen bir sendrom olmasına bağlıdır. Bu bağlamda, VaD'in iskemik, hemorajik ve hatta hipoksik beyin lezyonları sonucu ortaya çıkan demanslar olarak tanımlamak doğru olacaktır. İskemik ya da hemorajik, çok sayıda vasküler mekanizma demansa yol açabilir; arterden artere embolizm, ekstra ve intrakraniyal arterlerin trombozu, kardiyoembolik inme, laküner infarktlar, vasküler tutuluşa bağlı beyaz cevher lezyonları, serebral hipoperfüzyon, intraserebral ve subaraknoid kanamalar, serebral damarları tutan inflamatuvar ya da non-inflamatuvar arteriopati, bazı herediter ve herediter olmayan vasküler hastalıklar.^{9,19} Bu etyolojilerden de görüldüğü gibi, genel anlamda inme nörolojisi ile vasküler demans arasında önemli ölçüde bir

örtüşme söz konusudur. Tablo-1'de, VaD'a yol açan nedenler gösterilmiştir. Bu tabloda VaD'ın etyolojisindeki heterojenite açık olarak görülmektedir. Buna ek olarak, olguların bir bölümünde dejeneratif ve vasküler mekanizmalar birlikte işleyerek demansa yol açabilirler.¹²

Tablo 1. Vasküler Demans Nedenleri¹⁹

I. SİSTEMİK NEDENLER

- A. Ateroskleroz
- B. Hipertansiyon
 - 1. Laküner durum
 - 2. Binswanger hastalığı
 - 3. Lökoraiozis
- C. Hipotansiyon
 - 1. Sınır bölge (watershed) infarktları
 - 2. Subkortikal laminar nekroz
 - a. Hipoksi
 - b. Hipoglisemi
- D. Multipl embolizasyon
 - 1. Kalp kapak hastalıkları
 - 2. Atriyal fibrilasyon
 - 3. Mural trombüs
 - 4. Miksoma
- E. Kan hastalıkları
 - 1. Sickle cell hastalığı
 - 2. Hiperviskosite
 - 3. Trombositoz
- F. Sistemik inflamatuvar arteriyopatiler
 - 1. İnfeksiyonlar
 - 2. Lupus eritematozus
 - 3. Poliarteritis nodosa
 - 4. Behçet hastalığı
 - 5. Wegener granulomatozisi

II. İNTRAKRANİYAL NEDENLER

- A. Hemoraji
 - 1. Travma
 - 2. Spontan
 - 3. Subaraknoid
 - 4. Amiloid anjiyopati
- B. İntrakraniyal arteriyopatiler
 - 1. İnflamatuvar
 - a. Granulomatöz anjiitis
 - b. Devhücreli arterit
 - 2. Non-inflamatuvar
 - a. Amiloid anjiyopati
 - b. Moyamoya
 - c. CADASIL

Klinik Tablo

Etyopatolojik heterojenite nedeniyle VaD'ın klinik özelliklerini eksiksiz tanımlamak hemen hemen mümkün değildir. Bununla birlikte, tipik bir VaD'de serebrovasküler hastalığa

bağlı olarak gelişen akut bir başlangıç, olasılıkla tekrarlayan yeni vasküler süreçlere bağlı basamaklı bilişsel bozulma söz konusudur. Ani başlangıçlı bellek bozukluğu ile beraber geçici konfüzyon ve buna eşlik eden nörolojik bulgular gözlenir. Bilişsel işlevlerde 'yama' defisit profili gözlenir. Bellek bozukluğu erken dönemde Alzheimer hastalığındakinden daha hafiftir. Demansın ağırlaşması ile birlikte hızlı bir bozulma ortaya çıkar. Serbest geri çağırma belleği uzunca bir süre korunabilir. Mental hızda azalma ve apati gözlenebilir. Klinik tabloya depresyon eşlik edebilir. Yürüme ve çiğneme bozuklukları, düşmeler, psödobulber ve piramidal tutuluş bulguları, ortostatik hipotansiyon sıklıkla görülür. Konuşmanın akıcılığı bozulur. Bu durum, özellikle büyük arter hastalığı ya da beyin sapı tutuluşu olan olgularda daha da belirgindir. Olguda sıklıkla inme risk faktörleri (hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabetes mellitus gibi) vardır. Öyküde inme ya da geçici iskemik atak gibi serebrovasküler hastalığı telkin eden veriler ve buna ek olarak BBT (bilgisayarlı beyin tomografisi) ve MR (manyetik rezonans) gibi beyin görüntüleme çalışmalarında söz konusu bulguları açıklayabilecek vasküler lezyonlar gözlemlendiğinde tanı nisbeten kolaydır.

Klinik tablo bazen, yukarıda tanımlandığı şekilde tipik seyretmeyebilir. Örneğin, stratejik konumlu tek bir infarkt demansa yol açabilir. Bu infarktlar sıklıkla kaudat çekirdek başı, medial talamus, anguler girus, hipokampus ve kapsula internanın genusunun ventralinde yerleştiler. Bu olgularda sonradan düzelmeye sürece izlenebilir. Sıklıkla arteria karotis interna oklüzyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan distal alan (watershed) infarktlarında da, yaygın, multifokal ve bilateral tutuluş sonucu demans tablosu gelişebilir. Büyük arter hastalığına bağlı geniş hemisferik infarktlarda fokal nörolojik bulgular demansiyel sürece maskeleyebilir ve bu da tanıda karmaşaya yol açar. Benzer şekilde, geniş ve stratejik bölgeleri de tutabilen hemorajik lezyonlardan sonra da demansiyel tablolar gelişebilir. Bu olgularda çoğu kez ayrıntılı bilişsel değerlendirme yapmak oldukça güçtür.

Kronik bir VaD tipi olarak bilinen Binswanger hastalığının multi-*infarkt demanstan* ayrı bir klinik antite olarak alınıp alınmayacağı da tartışmalıdır. Klinik spektrumunun bir ucunda sadece beyin görüntüleme çalışmalarında gözlenen lezyonların (lökoaraiozis ve lakünler) bulunduğu asemptomatik ya da minimal düzeyde semptom veren olgular, bir ucunda ise psödobulber paralizi, emosyonel inkontinans, uni ya da bilateral kortikospinal ve kortikobulber traktus bulguları, yürüme bozuklukları, apati, abuli, idrar inkontinansı, rijidite gibi zengin klinik bulguların görüldüğü olgular bulunmaktadır.³ Bu olgular için, pratikte ender de olsa 'Binswanger tipi senil demans' ya da 'mikrovasküler iskemik lökoensefalopati' terimleri kullanılmaktadır.

Ayırıcı Tanı

VaD'in diğer demans tiplerinden ayırd edilmesinde, yukarıda tanımlanan tipik ve atipik klinik özelliklerin dikkatle gözönünde tutulması gerekir. Tanıda üç özellik üzerinde dikkatle durulmalıdır; 1) demansın varlığı, 2) anamnestik, klinik değerlendirme ve beyin görüntüleme çalışmaları ile serebrovasküler hastalığa ait kanıtların varlığı ve, 3) bu iki bozukluk arasında mantıksal bir ilişkinin varlığı.

Hachinski iskemik skoru, özellikle dejeneratif kökenli demanslardan ayırıcı tanı yapabilmek amacıyla klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skalada, VaD'a özgü olduğu düşünülen anamnestik ve klinik bulgu ve veriler bulunmaktadır⁷ (Tablo-2). Toplam 18 puan üzerinden yapılan bu değerlendirmede 7 ve üzerindeki skorlar VaD, 4 ve daha düşük skorlar ise dejeneratif demans lehine yorumlanır. Bununla birlikte, nöropatolojik verilere dayalı geçerlilik çalışmasında, farklı cutoff değerlerine göre, ancak %68-84 oranında VaD olgularını ayırt ettirebildiği gösterilmiştir.⁵ En önemli ekşiği beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen verilerin değerlendirmeye alınmamış olmasıdır. Bu yaklaşımla, farklı yazarlarca, görüntüleme çalışmalarından elde edilen verileri de kapsayan ya da daha kısa ve kolay uygulanabilir değişik versiyonları, sonradan uygulamaya sokulmuştur.^{10,16}

Tablo 2. Hachinski İskemik Skalası

| | Puan |
|--|-----------|
| 1. Ani başlangıç | 2 |
| 2. Adım adım kötüleşme | 1 |
| 3. Fluktuasyon gösteren gidiş | 2 |
| 4. Noktürnal konfüzyon | 1 |
| 5. Kişiliğin rölatif olarak korunması | 1 |
| 6. Depresyon | 1 |
| 7. Somatik yakınmalar | 1 |
| 8. Emosyonel inkontinans | 1 |
| 9. Hipertansiyon öyküsü* | 1 |
| 10. İnme öyküsü | 2 |
| 11. Aterosklerozun varlığı | 1 |
| 12. Fokal nörolojik semptomlar | 2 |
| 13. Fokal nörolojik bulgular | 2 |
| Toplam | 18 |
| * Hipertansiyon nedeniyle önceden antihipertansif tedavi alıyor olması ya da o sırada kan basıncının 170/110mmHg veya daha yüksek olması anlamındadır. | |

Tanı Kriterleri

VaD'in kesin ya da kesine yakın tanısı amacıyla farklı tanı kriterleri geliştirilmiştir: DSM-IV (Diagnostic Manual of Mental Disorders), NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, ICD-10 (International Classification of Diseases) ve ADDTC (State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers) kriterleri. Bu kriterlerin bazıları klinik pratikte katkı sağlamakta, bazıları ise çoklukla bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Olasılıkla multifaktöriyel etiopatoloji nedeniyle, genel olarak bu kriterlerin duyarlılığı yüksek, buna karşın özgüllüğü düşüktür. Bu bağlamda, DSM-IV¹ ve NINDS-AIREN¹⁵ kriterleri Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir. Bu kriterler, VaD'in Alzheimer hastalığından ayırıcı tanısını yüksek oranda yapabilirken, VaD'in mikst tip demanstan ayırt edilebilmesinde oldukça başarısız kalmaktadır. Örneğin, NINDS-AIREN kriterleri ile VaD tanısı alan olguların %29'unda¹⁵, ADDTC kriterlerine VaD tanısı alan olguların ise %54'ünde mikst tip demans tanınmıştır.⁴ Bu nedenle, özellikle vasküler ve dejeneratif patolojilerin birlikte olduğundan kuşku edilen olgularda tanı kriterleri dikkatle uygulanmalıdır.

Tablo 3. DSM-IV Kriterleri

| |
|---|
| A1. Bellek bozukluğu |
| A2. Aşağıdakilerden bilişsel işlev bozukluklarından biri ya da birden fazlası |
| Afazi |
| Apraksi |
| Agnozi |
| Yürütücü işlev bozuklukları |
| B. Madde A1 ve A2'deki her bozukluk sosyal ve mesleki işlevlerde bozulmaya yol açar. |
| C. Bozulma ile etiyolojik olarak sorumlu faktörler |
| Fokal nörolojik semptom ve bulgular |
| Serebrovasküler hastalığı düşündüren laboratuvar bulguları (örn. korteks ve beyaz cevheri tutan multipl infarktlar) |
| D. Deliryumun gidişi sırasında ortaya çıkmaması. |

Tablo 4. NINDS-AIREN Kriterleri

| |
|---|
| 1. Aşağıdaki dışlama kriterleri bulunmaksızın demansın varlığı. Bilinç bozukluğu, deliryum, psikoz, nöropsikolojik muayeneyi engelleyecek nitelikte ağır afazi veya duysal-motor değişiklikler, bilişsel değişiklikleri açıklayabilecek nitelikte sistemik veya beyin (Alzheimer hastalığı gibi) hastalıkları. |
| 2. Serebrovasküler hastalık. |
| 3. 1 ve 2 arasında aşağıdaki tarzda bir ilişki. a) Saptanabilen bir inmeyi izleyen 3 ay içinde başlayan demans b) Bilişsel işlevlerin ani bozulması veya bu bozuklukların dalgalanan tarzda basamaklı ilerleyişi. |
| Muhtemel vasküler demans tanısıyla uyumlu olacak klinik özellikler şunlardır: |
| 1. Erken dönemde yürüyüş bozukluğu. 2. Dengesizlik veya kendiliğinden düşmeler öyküsü. 3. Erken dönemde, ürolojik nedenlerle açıklanamayan idrara sık çıkma, acele etme veya diğer üriner belirtiler. 4. Psödobulber paralizi. 5. Kişilik veya "mood" değişiklikleri, abuli, depresyon, emosyonel inkontinans veya psikomotor retardasyon ya da yürütücü işlevlerde bozuklukları da içerecek şekilde diğer subkortikal bozukluklar. |
| Vasküler demans tanısı ihtimalini azaltan özellikler şunlardır: |
| 1. Beyin görüntülemesinde karşılık gelecek lezyonlar olmaksızın, bellek bozukluğu ve bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmanın erken dönemde mevcudiyeti. |
| 2. Bilişsel bozukluk dışında diğer fokal nörolojik bulguların bulunmaması. |
| 3. BBT veya MR'da serebrovasküler lezyonların bulunmaması. |

Beyin Görüntüleme Çalışmalarının Tanıya Katkısı

BBT ve MR gibi beyin görüntüleme çalışmaları VaD'ların tanınmasında adeta yeni bir dönem başlatmış ve tanıda vazgeçilmez birer tanı aracı olmuşlardır. BBT ve MR yukarıda tanımlanan VaD tiplerinde vasküler lezyonu (örneğin stratejik infarkt demansı, distal alan infarktına bağlı demans ya da geniş infarkt ve hemoraji olguları) ayrıntılı olarak gösterir.

Beyin görüntülemesinin gündeme getirdiği bir önemli konu da beyaz cevher iskemisi ve bu bağlamda lökoaraiosis kavramıdır. Lökoaraiosis BBT ve MR'ın klinik kullanıma girmesi ile güncellik kazanmıştır. Sözcük anlamı olarak beyaz cevherde dansite azalması anlamına gelir. Sadece beyaz cevherde, diffuz ya da bölgesel olarak görülebilen, sıklıkla simetrik yerleşimli, sınırları iyi belirlenmemiş, lateral ventriküllerin köşelerinde ve sentrum semiovalede lokalize olan, düşük dansiteli alanlardır. Lökoaraiosis terimi sadece radyolojik bir görünümü ifade eder ve diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak, demansın ortaya çıkışını kolaylaştıran bir faktördür. Lökoaraiosis normal yaşlı kişilerin yanı sıra, Alzheimer hastalığında ve vasküler demanslı olgularda oldukça yüksek oranlarda rastlanır. Lökoaraiosisin varlığının önemi burada ortaya çıkmakta, bu bulgu, o anki ya da sonradan gelişecek bilişsel işlev bozukluğunun önemli bir endikatörü olarak kabul görmektedir.¹⁴ Hatta, demanslı olmayan yaşlı kişilerde yapılan ayrıntılı değerlendirmelerde, lökoaraiosisli olgularda bellek, dikkat kapasitesi ve frontal lobla ilişkili bilişsel işlevlerde defisitlerin ortaya çıktığı gözlenmiştir.² İnme sonrası demans için bağımsız bir belirleyicidir.¹⁸ Bununla birlikte bulgu hiçbir klinik durum için (Alzheimer hastalığı, VaD ve normal yaşlılık) spesifik sayılmaz.

İnme geçiren ve/veya inme risk faktörlerine sahip olgularda lökoaraiosis yüksek oranda görülür. Bu risk faktörleri yaş, iskemik kalp hastalığı, karotis arter hastalığı, diyabetes mellitus ve arteriyel hipertansiyondur.^{11,13} VaD'la inme ve inme risk faktörleri arasındaki mantıksal ilişki gözönüne alındığında,⁶ lökoaraiosisin VaD gelişimine eğilim yarattığı söylenebilir.

Vasküler Lezyonlara Eşlik Eden Alzheimer Patolojisi

Klinik gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalar VaD ile Alzheimer hastalığı arasında bazı ortak özelliklerin bulunduğunu göstermiştir. Her ikisi de yaşlanma süreci ile artış gösteren bu iki patolojinin, bazı olgularda beraberce bulunarak demansiyel sendromun ortaya çıkışını kolaylaştırdığı düşünülür.¹⁴ Apolipoprotein E e4 alleli, hipertansiyon, ateroskleroz ve yaş iki patoloji için de ortak risk faktörüdür.¹² Alzheimer hastalarının önemli bir bölümünde, Alzheimer patolojisine ek olarak vasküler değişikliklerle (serebral infarkt, serebral amiloid anjiyopati, derin perforan arterlerde nonspesifik fibrohiyalin kalınlaşması, lakünler, karotis arterlerinde intima-media kalınlaşması) karşılaşmaktadır. Bir çalışmada, serebral infarkt varlığının Alzheimer hastalarındaki bilişsel bozukluğu daha da arttırdığı,¹⁷ bir başka çalışmada ise multi-infarkt demans tanısı alan olguların %20'sinde, mikst tip demans tanısı alan olguların ise %14'ünde Alzheimer hastalığının histopatolojik bulgularının mevcut olduğu gösterilmiştir.⁸

Özet ve Sonuç

VaD tanısında, etiyopatolojik heterojenite mutlaka gözönünde tutulmalıdır. Klinik tablonun her zaman tipik seyretmeyebileceği gözönünde tutularak, tanı ve ayırıcı tanı için geliştirilen duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük kriterler dikkatle kullanılmalıdır. BBT ve MR gibi beyin görüntüleme yöntemleri ve klasik nörolojik muayene tanı için önemli ipuçları sağlarlar. Klinik olarak VaD tanınan bir olguda, eşlik edebilen dejeneratif patolojilerin sanıldığından daha yüksek oranlarda bulunduğu gözönünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association - 1994:143-147.
2. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cog-

- nitive function in a population-based study. The Rotterdam Study. *Neurology* - 1994;44:1246-1252.
3. Caplan LR, Schoene WC. Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *Neurology* - 1978;28:1206-1215.
 4. Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* - 1992;42:473-480.
 5. Fischer P, Jellinger K, Gatterer G, Danielczyk W. Prospective neuropathological validation of Hachinski's Ischemic Score in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* -1991;54:580-583.
 6. Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke* - 1997;28:459-463.
 7. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* - 1975;32:632-637.
 8. Jellinger K, Danielczyk W, Fischer P, Gabriel E. Clinico-pathological analysis of dementia disorders in the elderly. *J Neurol Sci* - 1990;95:239-258.
 9. Leys D, Parnetti L, Pasquier F. Vascular dementia. In: *Current Review of Cerebrovascular Disease*, Fourth edition. Fisher M, Bogousslavsky J (ed). Philadelphia, Current Medicine - 2001: 157-168.
 10. Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* - 1983;14:399-401.
 11. Özeren A, Acartürk E, Koç F, et al. Silent cerebral lesions on magnetic resonance imaging in subjects with coronary artery disease. *Jpn Heart J* - 1998;39:611-618.
 12. Özeren A. Vasküler etmenler ve demans. *Aktüel Tıp* - 1999;4:555-560.
 13. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis. A review. *Stroke* - 1997;28:652-659.
 14. Pasquier F, Leys D: Why are stroke patients prone to develop dementia ? *J Neurol* - 1997;244:135-142.
 15. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology* - 1993;43:250-260.
 16. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* - 1980;7:486-488.
 17. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA* - 1997;277:813-817.
 18. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology* - 1994;44:1885-1891.
 19. Toole JF. *Cerebrovascular Disorders*, fifth edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins - 1999.