

İNTRASEREBRAL HEMORAJİ SONRASI VASKÜLER DEMANSIN ÖZELLİKLERİ

Hacer US ANAÇ, Lütfü HANOĞLU, Nazan KARAGÖZ, Ahmet ALTUNHALKA
Ümmühan ALTIN, Cahit KESKİNKILIÇ, Dursun KIRBAŞ

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Vasküler demans son yıllara kadar neredeyse yalnızca iskemik olayların bir sonucu olarak incelenmiştir. İntraserebral hemoraji sonrasında demansın sıklığı, gelişimini kolaylaştırıcı faktörler, klinik özellikleri, lezyon lokalizasyonu ile ilişkileri hakkında bilgi yoktur. Bu çalışmaya 84 primer intraserebral hemorajili hasta alındı. İntraserebral hematomdan 3 ay sonrasında olgular yeniden değerlendirildi ve test edilmeyi engelleyecek düzeyde ağır dizabilitesi, afazisi, depresyonu olan olgular dışlandılar. NINDS AIREN kriterlerine göre demans olan ve olmayan olgular iki gruba ayrıldılar. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri için Blessed sol yan skoru, demanslı hasta görüşme formu, kognitif muayene için Kısa mental durum, Drilled word span, gizli objeler testi, frontal testlerden oluşan bir batarya kullanıldı. NINDS-AIREN kriterlerine göre, 84 hastanın 20'sinde (% 23.8) vasküler demans saptandı. Her iki grup demografik özellikler, inme risk faktörleri, hematom hacmi, lokalizasyonu, ventrikül hacmi, sessiz lezyonlar, lökoareozis, atrofi, ventriküle açılma özellikleri ile karşılaştırıldılar. Kadınlarda demans erkeklerden anlamlı derecede fazlaydı. Demans grubunda yaş ortalaması yüksek, eğitim düzeyi düşüktü. Gruplar arasında ventrikül dilatasyonu, lökoareozis, sessiz lezyon, ventrikül içine kanama, hematom volümü açısından fark yoktu. Demans grubunda kortikal atrofi yüksek orandaydı. Bu çalışmada hematom sonrasında da iskemik lezyonlardaki gibi demans ortaya çıktığı görüldü.

Anahtar Sözcükler : vasküler demans, intraserebral hemoraji, risk faktörleri

FEATURES OF DEMENTIA RESULTING FROM INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE

Until recent years, vascular dementia had been described only as a consequence of ischemic lesions. No data is available about the incidence, precipitating factors, relationships with the lesion localisation and clinical features of the dementia after intra-cerebral haemorrhage (ICH). 84 patients with the first and primary ICH were included in this study. Three months after the ICH, patients were evaluated again, the patients with any type of disability, aphasia or depression severe enough to interfere with cognitive tests were also excluded. They were classified in two groups as with or without dementia according to the NINDS-AIREN criteria. A cognitive evaluation battery including following tests were applied to them, Blessed Dementia Scale and Strub's interview for evaluation daily activities, Short Test of mental Status, Drilled Word Span Test, Hidden Object Test, Verbal Fluency Test and frontal tests for cognitive evaluation. Twenty of 84 patients had dementia of vascular origin according to the NINDS-AIREN criteria. Two groups were compared with each other considering demographic properties, localization and volume of the haemorrhage, volume of the ventricles, existence of atrophy, silent additional lesions, leucoareosis, stroke risk factors. incidence of dementia between female patients were significantly high. In dementia group average age were significantly higher, educational level was significantly lower. Regarding existence of ventricular dilatation, leucoareosis, silent lesion, intra-ventricular bleeding, volume of the haemorrhage there were no difference between the groups. Existence of atrophy of the cortex was significantly higher on dementia group. This study showed that, dementia may appear following ICH as in ischaemic lesions.

Key Words: vascular dementia, intracerebral haemorrhage, risk factors

GİRİŞ ve AMAÇ

Klinik ve patolojik yaklaşım vasküler hastalıkların, Alzheimer Hastalığından sonra ikinci sıklıkta demansa neden olduğunu bildirmektedir. Bu oran %10-20 arasındadır. Vasküler demansların önemli kısmında, sıklıkla infarkt, bazen de hemorajilerle oluşan beyin hasarı demansa yol açarlar. Fokal beyin lezyonlarında, fonksiyonel defisit şiddeti, lezyonların natürü, sayısı, volümü ve lokalizasyonu tespit edilmelidir (1). Demans için beynin total volüm kaybı önemlidir.

Fakat bazı hastalarda küçük lezyonlar demansa neden olabilir. Stratejik konumlu küçük bir infarkt (2) ya da kortikal işlev bozukluğuna yol açabilen fonksiyonel doku kayıpları demansa neden olabilir (3). Demansı olan inme hastalarında dominant hemisfer infarktı sık, ak madde değişikliği fazla ve ventriküller geniştir (4). Vasküler demansta olası etyolojik mekanizmalar ve klinik özellikler çok çeşitlidir ve hastadan hastaya değişir. Nöropsikolojik muayene kortikal ve subkortikal vasküler demans arasındaki farkla ilgili bilgi verir (5). Yaşlılıkta en sık karşılaşılan iki demans

tipi olmaları ve tedavilerindeki farklı stratejiler vasküler demansla Alzheimer Hastalığının klinik bazda ayrılmalarını zorunlu hale getirmektedir. Vasküler demans, vasküler risk faktörleri, vasküler olay, sistemik ve serebrovasküler hastalık belirtileri kullanılarak ayrılır. Bu güne kadar vasküler demans tanısı için kullanılan pek çok kriter tanımlanmıştır. Bunlar; DSM-IV(6) ve ICD-10 (7), "Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers" ADDTC (8), "National Institute of Neurological Disorders and Stroke "and "Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences: NINDS-AIREN (9) kriterleridir. Ayrıca Hachinski, Rosen, Loeb ve Gandolfo iskemik skalası, Alzheimer Hastalığı tanısından vasküler etyolojiyi dışlamak için kullanılır (10). Hemorajik ya da iskemik çok sayıda vasküler mekanizma vasküler demansa yol açabilir. Ancak vasküler demans son yıllara kadar neredeyse yalnızca iskemik olayların bir sonucu olarak incelenmiştir. Son sınıflandırmalarda intraserebral hemoraji sonrası oluşan demansa kategori olarak yer verildiği görülmektedir (NINCS AIREN kriterleri). Ancak elimizde henüz bir takım hemorajik tabloların demansla sonuçlanabileceğine dair anektodal bilgiler dışında veri yoktur. Intraserebral hemorajiler tüm serebrovasküler olayların %10'unu oluşturduğu halde, intraserebral hemoraji sonrasında vasküler demansın sıklığı, gelişimini kolaylaştırıcı faktörler, klinik özellikleri, lezyon lokalizasyonu ile ilişkileri hakkında bilgi yoktur. Bu çalışma intraserebral hemoraji sonrasında gelişebilecek olan vasküler demansın özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Çalışmaya BİTAM (Bakırköy İnme Tedavi ve Araştırma Merkezi) tarafından kayıtlanan ve takip polikliniğinden izlenmekte olan inme öncesinde demansiyel semptomları ve daha önce bilinen serebrovasküler atak öyküsü olmayan primer intraserebral hemorajili 84 hasta seçildi. Intraserebral hematomdan 3 ay sonra olgular yeniden değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan olgulardan, test edilmeyi engelleyecek düzeyde ağır dizabilitesi, afazisi, depresyonu olanlar, infratentorial hematom olguları, yoğun alkol kullanan, bilinen sistemik hastalığı (vaskülit, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kanser, vb) olan ve test edilmeyi engelleyecek düzeyde görme, işitme bozukluğu

olan olgular dışlandılar. NINDS AIREN kriterlerine göre demans olanlar ve olmayanlar iki gruba ayrıldılar. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri için Blessed sol yan skoru ve demanslı hasta görüşme formu, kognitif muayene için Kısa mental durum testi, Drilled word span testi, gizli objeler testi, frontal testlerden (verbal akıcılık testi, Luria grafomotor testi, go-no-go, ters diziler, saat çizimi) oluşan bir batarya kullanıldı.

Akut dönemde yapılan çoğunlukla BT, daha az olarak MR incelemeleri nöroradyolog tarafından hematoma hacmi, ventrikül dilatasyonu, kortikal atrofi, lökoarozis ve sessiz lezyonlar dikkate alınarak değerlendirildi. Intraserebral hematoma sonrasında vasküler demans gelişen ve gelişmeyen olgular, demografik özellikleri, hematoma hacimleri, görüntülemelerinde atrofi, ventrikül dilatasyonu, lökoarozis, sessiz kalmış ek lezyonlar, inme risk faktörleri ve lezyon lokalizasyonları açısından kıkare, student's t, lojistik regresyon, mann whitney u ve fisher exact testi ile karşılaştırıldılar. İstatistik değerlendirme için SPSS for Windows 3.0 istatistik paket programı kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

84 intraserebral hematoma hastanın 20'sinde demans saptandı (% 23.8). Demans saptanan 20 hastanın 6'sı (%30) erkek, 14'ü (% 70) kadındı. Kadınlarda demans erkeklerden anlamlı derecede fazlaydı ($p < 0,02168$).

Tablo I : Hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Demans		Demans olmayan	
	n	%	n	%
Erkek	6	30,0	38	59,4
Kadın	14	70,0	26	40,6

Demans olan ve demans olmayan gruplarda, her iki cins açısından yaş anlamlı bir farklılık göstermedi. Kadınlarda yaştan bağımsız olarak demans daha fazla bulundu. Yaş ortalaması demans grubunda ($65,1500 \pm 11,431$), demans olmayan gruptan ($56,8281 \pm 11,260$) ($p < 0,005$), (t 2,87) yüksek idi. Eğitim durumu demans grubunda ($2,4500 \pm 3,069$), demans olmayan gruptan ($4,2813 \pm 3,769$) ($p < 0,0401$) anlamlı derecede düşüktü (tablo II).

Tablo II : Demans ve demans olmayan gruplarda yaş ve eğitim özellikleri

	Demans Ort+SS	Demans olmayan Ort+SS	t	p
Yaş	65,1500 ± 11,431	56,8281 ± 11,260	2,87	0,005**
Eğitim	2,4500 ± 3,069	4,2813 ± 3,769	-	0,0401*

Ventrikül dilatasyonu ve kortikal atrofi ileri yaşlarda (60 yaş üzeri) anlamlı derecede fazlaydı. Diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı açısından demans ve demans olmayan gruplar arasında fark görülmedi. Ancak hiperlipidemi demans olmayan grupta anlamlı derecede fazlaydı ($p < 0,029$)

Tablo III : Demans ve demans olmayan gruplarda inme risk faktörlerinin özellikleri

	Demans		Demans olmayan		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Hipertansiyon	17	85,0	59	92,2	-	0,286
Kalp hastalığı	3	15,0	17	26,6	-	0,228
Diabet	4	20,0	7	10,9	-	0,243
Hiperlipidemi	0	0	12	18,8	-	0,029*

Gruplar arasında ventrikül dilatasyonu, lokoariozis, sessiz lezyon, ventriküle açılma, hematoma hacmi ve kortikal atrofi açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo IV : Demans ve demans olmayan gruplarda görüntüleme özellikleri

	Demans		Demans olmayan		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Ventriküle açılma	6	30,0	14	21,9	-	0,456
Kortikal atrofi	9	45,0	15	23,4	3,47156	0,062
Ventr.dilatasy.	2	10,0	9	14,1	-	0,484
Lokoariozis	5	25,0	14	21,9	-	0,493
Sessiz lezyon	7	35,0	18	28,1	-	0,557
Hematoma hac.	29,23±26,2		21,03±18,9			0,494

Demans grubunda putaminal hematoma (%55) diğer lokalizasyonlara göre daha fazlaydı.

Tablo V: Demans ve demans olmayan gruplarda hematoma lokalizasyonu

	Demans		Demans olmayan	
	n	%	n	%
Talamus	8	40,0	28	37,8
Putamen	11	55,0	28	37,8
Lober	1	5,0	6	8,01
Kaudat			2	3,1

TARTIŞMA

İskemik inmelerin ardından gelişen vasküler demans birçok çalışmada değişik oranlarda (%13.6-39.1) bildirilmiştir (11,12,13,14,15,16). Bizim çalışmamızda intraserebral hematoma sonrasında, iskemik inmelerdeki oranlara benzer oranlarda (%23.8) demansiyel tabloların geliştiği görülmektedir. Yaşlı hastalarda inme sonrası demans gelişimi fazladır (4). Yaş artışı, inme (17,18) ve demans için (19,20,21) önemli bir risk faktörüdür. Yaş artışı, beyin fonksiyonel rezervinin düşmesine yol açar. Bunun yanı sıra, hastada o ana kadar tanınmamış bir demansiyel tablo inmeden sonra belirgin hale gelebilir. Diğer tüm serilerde olduğu gibi bizim çalışmamızda da ileri yaş, demans saptanan hastalarda anlamlı bulunmuştur. Hastalarımızda yaşla ilişkili olarak (60 yaş ve üzeri) ventriküler dilatasyon ve kortikal atrofi anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Yaş, demans riski açısından bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür. Cinsiyet, tüm serilerde yaşla birbirine bağlı görülmektedir. İntizari ve arkadaşlarının çalışmasında, inme sonrası demans için, kadın hastalar ve yaşlılarda risk yüksek görülmüştür (15). Buna karşın çalışmaların çoğunda erkeklerin kadınlardan daha fazla etkilendiği belirtilmiştir (22,23,24,25). Bizim çalışmamızda kadınlarda demans anlamlı derecede erkeklerden fazla bulunmuştur. Kadın ve erkek cinslerinde yaş farkı anlamlı olmadığı halde, kadınlardaki eğitim düzeyi düşüklüğünün demans oranını artıran bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Tatemichi ve arkadaşlarının hipotezine göre, düşük eğitim düzeyi beyin fonksiyonel rezervinin düşmesine ve inmenin kognitif etkisinin artmasına yol açmaktadır (20). Daha önceki çalışmalarda (18,19,13,20) vasküler demans tespit edilen hastalarda eğitim düzeyi düşük bulunmuştur. Bizim olgularımızda eğitim

düzeyi, demans grubunda (2,4500 ± 3,069), demans olmayan gruba göre (4,2813 ± 3,769) anlamlı derecede (p 0,0401) düşük bulunmuştur.

İskemik inmelerde, Tatemichi ve ark., diyabetin inme ve demans için risk faktörü olduğunu (20), Censori ve ark. ile Katzman ve ark., diyabetin vasküler demans gelişiminde önemli olduğunu belirtirken, Woo ve ark., inmeden 3 ay sonrası mental durum ile diyabet arasında ilişki bulunmamıştır (16). Çalışmamızda diyabet, demans grubunda (%20), demans olmayan gruba göre (%10,9) fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hipertansiyon intraserebral hemorajiye yol açan nedenlerden birisidir. Demansın gelişiminde hipertansiyonun yarattığı küçük damar hastalığı ve ak madde lezyonlarının önemli olduğu belirtilmiştir (26). Bizim çalışmamızda hipertansiyon olgularımızın %85,7'de (76/84) mevcuttu. Fakat demans ve demans olmayan gruplarda hipertansiyon açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hiperlipidemi ve kalp hastalığı demans gelişiminde aterosklerotik inme risk faktörüdür (27). Bizim olgularımızda kalp hastalığı ve hiperlipidemi demans olmayan grupta demans grubuna göre fazla bulundu.

Lökoariosis vasküler demans olgularında yüksek oranda görülmektedir (28). Hershey ve arkadaşları inme demansında ak madde lezyonlarını %88, demans olmayanlarda %61 oranında bulmuşlardır. Aynı şekilde Erkinjuntti vasküler demanslı hastaların %100 de ak madde lezyonları bildirmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda olgularımızın % 13,4'ünde BT veya MR' da lökoariosis görüldü. Lökoariosis saptanan olguların hepsine hipertansiyon eşlik etmekteydi. Demans grubu ile demans olmayan grup arasında lökoariosis açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun yanısıra sessiz infarktların demansla ilişkisi hala kesin değildir (29). Çalışmamızda sessiz lezyon demans için bağımsız bir risk faktörü bulunmamakla birlikte demans grubunda %35, demans olmayan grupta %28 oranında saptandı. Hipertansiyon ve onunla yakından bağlantılı durumlar olan lökoariosis ve sessiz lezyonlar iskemik olaylar sonrasında demans gelişimini araştıran serilerde genellikle bizim bulgularımızdan farklı olarak önemli bulunmuştur. Bu noktada bizim serimizin ağırlıklı olarak bazal ganglion bölgesi kanamalı hastalardan oluşması lökoariosis ve sessiz lezyonların olası risk faktörü olma etkilerini örtüyor olabilir.

Kortikal atrofi ve kognitif etkilenme arasındaki ilişki de açık değildir (4). Bizim çalışmamızda kortikal atrofi oranı istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmamakla birlikte demans grubunda (%45), demans olmayan gruba göre (%23,4) belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Yaşın artması ile kortikal atrofi oranının artması istatistiksel olarak anlamlılık göstermekteydi.

Tomlinson ve arkadaşları beyin dokusunda 50cc-100cc kaybı demans gelişimi için önemli bulmuşlardır (30). Bazı olgularda ufak hasarın stratejik lokalizasyonu önemlidir (31). Çalışmamızda hematoma hacmi demans grubunda demans olmayan gruba göre yüksek bulunmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Subkortikal demansta talamus ana yapılardan birini oluşturmakta, literatürde bilateral talamik lezyona sekonder talamik demansın geliştiği bildirilmekle birlikte, sol talamik lezyonlara bağlı bellek bozuklukları olan olgu bildirimleri de vardır. Çalışmamızda demans olgularımızdan 8 tanesinde talamus hematoma vardı. Talamus hematoma olan bir hasta dışında ki diğer olgularda stratejik lokalizasyon ile ilişkili olarak demans tablosunun gelişmiş olabileceği düşünüldü, fakat ilave dejeneratif süreçlerin ne kadar katkısı olduğu da açık değildir. Çalışmamızda ki demans olgularının büyük çoğunluğunda (11 olgu) tamamen lokalizasyonunda hematoma vardı. Bunların 6 tanesi sol, 5 tanesi sağ hemisfere lokalizeydi. Bu olgularımızda saptadığımız demans klinik tablosuna bir kısmında kritik volüm ve hematoma kitle etkisi ile kapsula interna ve limbik yapıların hasarı ve perfüzyon bozukluğunun neden olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada; primer intraserebral hematomlarda iskemik olaylar sonrasında görüldüğü ölçüde (%23,8) demansiyel tablolar geliştiği görülmüş, ileri yaş, kadın cinsiyeti ve düşük eğitim düzeyi intraserebral hemoraji sonrası demans gelişimi için bağımsız bir risk faktörüken, diğer demografik, klinik ve görüntüleme özellikleri demans gelişimi bakımından anlamlı bir farklılık göstermemiştir. İskemik inmeler sonrasında demans gelişimini araştıran literatürde en önemli risk faktörleri olarak bildirilen hipertansiyon, lökoariosis ve sessiz infarktlar bizim çalışmamızda risk faktörü olarak saptanmamıştır. Yine iskemik olaylarda önemli olduğu literatürde bildirilen görüntüleme özelliklerinden atrofi ve özellikle infarkt hacmi, bizim serimizde demans

gelişmeyen gruba göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Aynı biçimde iskemik inmeler temelinde belirtilmiş olan stratejik lokalizasyonlar içinde anlamlı bir özellik saptanmamıştır. Bütün bunlar intraserebral hemorajiler sonrasında ortaya çıkan vasküler demans tablolarının muhtemelen farklı özelliklerinin olduğunu ve daha geniş serilerle araştırmalarının gerektiğini göstermektedir. Olgularımızda önceden anamnez bulgularına dayanarak olası dejeneratif demansiyel süreçleri elemeye çalışmamıza rağmen, saptadığımız demans klinik tablosuna hematomun yanısıra ilave dejeneratif süreçlerin katkısı ya da sürmekte olan bir dejeneratif sürecin hemoraji ile ne ölçüde etkilendiği bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Tatemichi TK. How acut brain failure becomes chronic. A view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 1990; 40: 1652-1659
2. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia ? *J Neurol* 1997; 244: 135-142.
3. Meilke R, Herholz K, Grond M, et al . Severity of vascular dementia is related to volume of metabolically impaired tissue. *Arch Neurol* 1992; 49: 909-913.
4. Liu CK, Miller BL, Cummings JL, Mehninger CM, Goldberg MA, Howng SL, Benson DF. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992; 42: 138-143
5. Cummings JL. Subkortikal dementia: neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. *Br J Psychiatr* 1986; 149: 682-497.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed) (DSM-IV) . Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
7. The World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization, 1993
8. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. 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.
9. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, Moody MD, O'Brien MD, Yamaguchi T, Grafman J, Drayer BP, Bennet DA, Fisher M, Ogata J, Kökmen E, Bermoje F, Wolf PA, Gorelick PB, Bick KL, Pajeau AK, Bell MA, DeCarli C, Culebras A, Korezyn AD, Bogousslavsky J, Hartmann A, Scheinberg P. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. *Neurology*. 1993; 43: 250-260.
10. Verhey FRJ, Lodder J, Rozendaal N, Jolles J. Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia . *Neuroepidemiology* 1996; 15: 166-172
11. Liu HC, Tsou HK, Lin KN, Yan SH, Guo NW, Wang CL, Chiang BN. Evaluation of 110 cosecutive patients with demen-tias: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1991; 84 : 421-425
12. Erkinjuntti T, Sulkava R, Kavonen J, Palo J. Suspected dementia: evaluation of 323 consecutive referrals. *Acta Neurol* 1987; 67: 359-364.
13. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, Remien RH, Williams JBW, Mohr JP, Hauser WA, Figueroa M. Demantia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical featuers in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; 42:1185 – 1193
14. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, Hauser WA, Mayeux R. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longutudinal study. *Neurology*. 1994;44: 1885-1891.
15. Intizari D, Antonio DC, Giovanni P, Maria L, Paola V, Marco R, Stefano S, Paolo A, ilaria M, Giancarlo L, Augusto G. for the participants in the European Community Project Florence Stroke Registry. incidence and Determinants of Poststroke Dementia as Defined by an informant interview Method in a Hospital-Based Stroke Registry. *Stroke* 1998; 29:2087-2093.
16. Censori B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B, Partziguian T, Servalli MC, Cesana B, Belloni G, Mamoli A. Dementia after first stroke. *Stroke* 1996 ;27:1205 – 1210
17. Curb JD, Abbott RD, MacLean CJ, et al. Age-related changes in stroke risk in men with hypertension and normal blood pressure. *Stroke* 1996; 27: 819-824
18. Li Zhu, Laura Fratiglioni, Zhenchao Guo, Hedda Agüerotorres. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old. A population-based study. *Stroke* 1998; 29: 2094-2099
19. Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Li CY, Curb JD, Yano K, Rodriguez BL, Foley DJ, Blanchette PL, Havlik R. Characterization of risk factors for vascular dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 1999; 53: 337-343
20. Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen T, Stern Y, Sano M, Remien R, Williams JBW, Mohr JP, Mayeux R. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol* 1993; 33:568 - 575
21. White L, Petrovitch H, Ross GW, et al. Prevalence of demantia in older Japanese American men in Hawaii: the Honolulu Asia Aging Study. *JAMA* 1996; 276: 955-960
22. Gorelick PB, Brody J, Cohen D, Freels S, Levy P, Dollear W, Forman H, Harris Y. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: A case control analysis in predominantly African- American hospital based patients . *Arch Neurol* 1993; 50: 714-720
23. Kase CS. Epidemiology of multi-infarct dementia . *Alz Dis Assoc Disord* 1991;5: 71-76
24. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL, Sims P, Mortel KF. Aetiological cosiderations and risk factors for multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1988; 51: 1489- 1497.
25. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MB, Clarke M, John RM Copeland, Jean-François D, Knut E, Olle H, Heeren TJ, Jonker C, James L, Antonio L, Anthony H.M, Pekka K.M, Kevin M, O'Connor W, Arnaldo da Silva D, Raimo S, David W.K and Luigi A. for the EURODEM-Prevalence Research Group. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-824
26. Skoog ı, Lernfelt B, Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia . *Lancet* 1996; 347: 1141- 1145.
27. Gorelick PB. Status of risk factors for demantia associated with stroke. *Stroke* 1997; 28: 459-463.
28. Intizari D, Diaz F, Fox A. Vascular risk factors and leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 42-47.
29. Bornstein N.M, Gur A.Y, Treves T.A, Reider-Groswasser ı, Aronovich B.D, Klimovitzky S.S, Varssano D and Korczyn A.D. Do Silent Brain infarctions Predict the Development of Dementia After First Ischemic Stroke? *Stroke* 1996; 27: 904-905.

30. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. J Neurol Sci. 1970; 11:205 – 242

31. Olsson Y, Brun A, Englund E. Fundamental pathological lesions in vascular dementia. Acta Neurol Scand 1996: Suppl. 168: 31-38