



Vascular dementia: etiology, symptoms, diagnosis, treatment

Iveta Lasickaitė¹, Danielė Jukonienė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical academy, Faculty of Medicine

Summary

Vascular dementia is a syndrome that manifests with deterioration of at least two cognitive functions and negatively affects person's day to day life. Memory loss, difficulty reasoning and communicating, confusion as well as personality changes are the most common symptoms of dementia. Risk factors of vascular dementia are similar to those of cardiovascular disease (high arterial blood pressure, ischemic heart disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus, tobacco smoking, hypercholesterolemia and obesity). Latest research also show the impact of metabolic syndrome on impairment of cognitive functions. A distinctive feature of this dementia is that irreversible damage to certain areas of the brain remains after vascular events leading to focal neurological symptoms. The main cause of this condition is various cerebrovascular disorders, for instance, one large stroke in strategic brain region, multiple strokes or intracerebral hemorrhage. It has been established that elderly who have a history of stroke or other disease that affect blood flow to the brain are at a higher risk of developing cognitive impairment. Moreover, vascular dementia is the second most common type of dementia after Alzheimer's disease. However, the diagnostics of vascular dementia in clinical practice often faces difficulty because of comorbidity. There are also more than one established systems of diagnostic criteria which differ between each other. Nevertheless, even after the confirmed diagnosis of vascular dementia, opportunities of treatment are limited. Treatment of patients with KD involves three major strategies: correction of risk factors for cerebral blood flow disorders, improvement of cognitive function and management of comorbid (non-cognitive) symptoms. Regardless of these strategies the outcomes of the disease are usually poor. That is why prophylaxis that reduce the risk of the illness should be the main focus. In the case of diagnosed vascular dementia that focus shifts to the possibilities of slowing the progression of the condition but it is not possible to cure it.

Keywords: vascular dementia, cognitive functions, dementia syndrome

Kraujagyslinė demencija: etiologija, klinika, diagnostika, gydymas

Iveta Lasickaitė¹, Danielė Jukonienė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija, medicinos fakultetas

Santrumpa

Kraujagyslinė demencija (KD) – tai sindromas, pasireiškiantis bent dviem kognityvinių funkcijų pablogėjimu, sutrikdantis kasdienę žmogaus veiklą bei nulemtas smegenų kraujotakos sutrikimų. Sergant KD pažeidžiama daugelis aukštesniųjų smegenų žievės funkcijų: atmintis, mąstymas, orientacija, suvokimas, skaičiavimo įgūdžiai, sugebėjimas, mokytis, kalba, protavimas. Pacientai suvokia, kad serga, dėl to išgyvena, neretai būna depresiški, jaučia baimę. Taip pat būdingas ir emocijų labilumas (greitas, be priežasties susigraudinimas, po to – juokas). Sąmonės sutrikimai įprastai nėra pastebimi. Rizikos veiksniai, skatinantys KD, panašūs į širdies ir kraujagyslių sutrikimus sukeliančius rizikos veiksnius. Tai - arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga, prieširdžių virpėjimas, cukrinis diabetas, rūkymas, hipercholesterolemija, nutukimas. Paskutiniai tyrimai rodo svarbią metabolinio sindromo įtaką pažinimo funkcijų blogėjimui. Išskirtinis šios demencijos požymis yra tas, kad po kraujagyslinių įvykių lieka negrižtamų tam tikrų smegenų sričių pažeidimų, todėl būdingi ir židininiai neurologiniai simptomai. Ši demencijos sindromą sukelia įvairūs smegenų kraujotakos sutrikimai, pavyzdžiui, vienas didelis smegenų infarktas, dauginiai infarktai, intracerebrinis kraujavimas. Vyresnio amžiaus žmonėms, ypač turintiems tam tikrų rizikos veiksnių, po persirgto insulto ar kitų smegenų kraujagyslių ligų, pastebėtas polinkis atsirasti kognityvinių funkcijų sutrikimų. Būtent kraujagyslių pažeidimai yra antra pagal dažnumą priežastis po Alzheimerio ligos, nulemianti demencijos sindromo išsivystymą. Kita vertus, kraujagyslinės demencijos diagnostika klinikinėje praktikoje gali kelti sunkumų dėl neretai pasitaikančio komorbidiškumo, be to, yra sukurtos net kelios diagnostinių kriterijų sistemos, daugiau ar mažiau besiskiriančios tarpusavyje. Pacientų, sergančių KD, gydymas apima tris pagrindines gydymo strategijas: rizikos veiksnių, sukeliančių smegenų kraujotakos sutrikimus, koregavimas, kognityvinių funkcijų gerinimas bei gretutinių, su pažinimo funkcijomis nesusijusių, simptomų valdymas. Vis dėlto, net ir tiksliai diagnozavus kraujagyslinę demenciją, gydymo galimybės yra ribotos, todėl didžiausias dėmesys turėtų būti skiriamas profilaktikai, užkertančiai kelią ligos atsiradimui, o jau išsivysčius demencijai – jos progresavimo lėtinimui.

Raktažodžiai: kraujagyslinė demencija, kognityvinės funkcijos, demencijos sindromas

Ivadas

Demencija – tai sindromas, kuris įprastai išsivysto senyvo amžiaus žmonėms ir pasireiškia kognityvinių žmogaus smegenų funkcijų blogėjimu. Kognityvinės (pažinimo) funkcijos apima tokias smegenų veiklas, kurios susijusios su gautos informacijos analizavimu, perdirtimu, integravimu, gebėjimu išlaikyti ir atkurti informaciją (1). Tad trinkant šioms funkcijoms prastėja atmintis, sutrinka kalba, orientacija savyje, laike ar vietoje, taip pat atsiranda tam tikri elgesio pakitimai. Skiriamos kelios demencijos formos, atsižvelgiant į ligos eigą, simptomų pobūdį ir progresavimą, pažeidimus matomus atliekant vaizdinius galvos smegenų tyrimus. Viena iš labiausiai paplitusių demencijos formų po Alzheimerio ligos yra kraujagyslinė demencija (2). Jau seniai pastebėta, kad kraujagysliniai pažeidimai smegenyse lemia kognityvinių funkcijų blogėjimą senyvo amžiaus asmenims. Tačiau klinikinėje praktikoje dažnai susiduriama su tam tikrais sunkumais diagnozuojant šios kilmės demenciją dėl prieštaringai vertinamų diagnostinių kriterijų, taip pat diferencijuojant ją nuo kitų ligos formų, kadangi kraujagyslinių pakitimų gali būti ir sergant kitokios rūšies demencija, pvz. Alzheimerio liga. Tokiu atveju nėra visiškai aišku, kuri priežastis labiausiai lemia kognityvinių funkcijų sutrikimus (3). Šioje apžvalgoje plačiau aptariami kraujagyslinės demencijos ypatumai, remiantis naujausios literatūros duomenimis.

Epidemiologija

Remiantis įvairių šaltinių duomenimis, kraujagyslinė demencija sudaro 15-20% visų diagnozuojamų demencijų ir laikoma antra pagal dažnumo demencijos forma po Alzheimerio ligos. Su amžiumi didėjant insulto rizikai, atitinkamai didėja ir grėsmė išsivystyti kraujagyslinei demencijai. Praėjus 3 mėnesiams po persirgto insulto, demencija išsivysto apie 15-30% pacientų (4). Be to, pastebėta, kad valstybėse, kuriose didelis dėmesys skiriamas kraujagyslinių ligų prevencijai ir gydymui, demencijos paplitimas yra mažesnis (5).

Vis dėlto tokie epidemiologiniai duomenys gali būti nevisiškai tikslūs, kadangi įvairiuose tyrimuose gali būti naudojami šiek tiek skirtingi kraujagyslinės demencijos

diagnostiniai kriterijai, be to, būtina diferencijuoti tarp Alzheimerio ligos ir mišrių formų, kuomet randama kelioms ligoms būdingų pakitimų vienu metu. Nors mažesnio ar didesnio laipsnio kraujagyslių pažeidimų neuropatologinio tyrimo metu randama iki 80% pacientų, sergančių demencija, (1), tačiau manoma, jog tik apie 10% atvejų šių demencijų sukelia išimtinai tik kraujagyslinės priežastys (6). Būtent mišri demencijos forma, kuriai būdingi tiek neurodegeneraciniai Alzheimerio ligos požymiai, tiek kraujotakos sutrikimų sukelti pažeidimai, gali būti kur kas labiau paplitusi, nei šiuo metu manoma.

Etiopatogenėzė ir rizikos veiksniai

Kraujagyslinės demencijos priežastis – smegenų pažeidimai, kuriuos sukelia įvairios kilmės smegenų kraujotakos sutrikimai (1 Paveikslas). Šis sindromas gali išsivystyti tiek dėl būklių, sąlygojančių per mažą kraujo tėkmę į smegenis (pasikartojanti mikroembolizacija, aterosklerozės paveiktų kraujagyslių siaurėjimas ir užsikimšimas), tiek dėl intracerebrinių, povoratinklinių kraujosruvų, kurios formuojasi plyšus arterinės hipertenzijos ar amiloidinės angiopatijos pažeistoms kraujagyslėms, esant aneurizmoms ar arterioveninėms malformacijoms, po galvos traumų (3,7). Daugybiniai infarktai ar hemoragijos galvos smegenyse ilgainiui sukelia didelio neuronų kiekio žūtį ar aksonų praradimą, o tai nulemia pažintinių funkcijų blogėjimą, kadangi prarandami funkciškai reikšmingi smegenų audinio plotai. Pagrindiniai kraujagysliniai smegenų pažeidimai, sukeliantys kraujagyslinę demenciją yra lakuninė būklė (t.y. smulkiųjų kraujagyslių liga, kai įvyksta mažų penetruojančių kraujagyslių okliuzija ir nutrūksta kraujo tėkmė į jų maitinamas giliausias smegenų struktūras), dauginiai smegenų infarktai, vienas labai svarbios lokalizacijos infarktas (pvz., gumburo, juostinio vingio), Binswanger liga (šios ligos metu taip pat pažeidžiamos smulkiosios kraujagyslės dėl besivystančios arteriosklerozės ir tromboembolijų) (8,9).

Ar sutrikus smegenų kraujotakai išsivystys demencija labiausiai lemia tai, kokia smegenų dalis buvo pažeista kraujagyslinio įvykio metu, kokio dydžio yra pažeidimas bei jų skaičius.

Tam tikri rizikos veiksniai gali turėti įtakos demencijos išsivystymui. Iš nekoreguojamų rizikos veiksnių minėtini amžius, lytis bei genetinės ypatybės (šeiminė anamnezė ir savitieji genetiniai veiksniai) (10). Vyresnio amžiaus bei vyriškos lyties asmenys turi didesnę riziką susirgti kraujagysline

demencija. Kiti rizikos veiksniai, koreguojamieji, gali būti valdomi keičiant gyvenimo būdą ar vartojant vaistus: arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga, hipercholesterolemija, rūkymas, cukrinis diabetas, nutukimas, prieširdžių virpėjimas (11,12,13).



Tokie pat rizikos veiksniai būdingi ir Alzheimerio ligai.

Paveikslas 1. Kraujagyslinės demencijos patofiziologija (1).

Klinika

Būdingiausias visų demencijų požymis yra trumpalaikės ir ilgalaikės atminties suprastėjimas. Paprastai pasireiškia ir dar bent vienas ar keli kiti požymiai. Kraujagyslinės demencijos atveju klinikiniai požymiai gali varijuoti, priklausomai nuo pažeidimo lokalizacijos bei mechanizmo. Palyginus su Alzheimerio liga sergančiais asmenimis, atmintis kraujagysline demencija sergantiems pacientams sutrinka ne taip smarkiai. Šiam sindromui labiau būdingi dėmesio, koncentracijos, elgesio sutrikimai, emocijos tampa labilesnės (nuotaikos kitimas gali būti toks greitas, jog ligonis negeba jos valdyti), gali atsirasti depresijos simptomų, miego sutrikimų. Išskirtinis šios demencijos požymis yra tas, kad po kraujagyslinių įvykių lieka negrįžtamų tam tikrų smegenų sričių pažeidimų, todėl būdingi ir židininiai neurologiniai simptomai (pvz., hemiparezė, dizartrija) (14).

Atsižvelgiant į tai, kokios kraujagyslės pažeistos – smulkios ar stambios - skiriami du klinikinio sindromo pasireiškimo variantai. Esant smulkiųjų kraujagyslių ligoms,

labiau nukenčia pozievio struktūros, tokios kaip gumburas, pamato branduoliai, baltoji medžiaga (15). Todėl šiam variantui būdingesni piramidinės sistemos pažeidimo simptomai, pseudobulbarinis sindromas, dėmesio, elgesio sutrikimai, emocijų labilumas. Esant stambiųjų kraujagyslių ligoms pažeidžiamos gana didelės smegenų sritys, apimančios ir žievę, tad būdinga sensomotorinė židininė neurologinė simptomatika, afazija, apraksija, galima apatiška elgsena (16).

Diagnostika

Kaip ir bet kurios kitos ligos atveju, diagnozuojant kraujagyslinę demenciją, svarbu surinkti išsamią paciento ligos anamnezę. Reikėtų įtarti šią demencijos formą, jeigu kognityvinių funkcijų blogėjimo pradžia susijusi laiko atžvilgiu su prieš tai buvusiu smegenų kraujotakos sutrikimu. Kita vertus, tam tikrais atvejais nedideli insultai gali nepasireikšti jokiais simptomais ir gali būti aptinkami tik atlikus vaizdinius galvos smegenų tyrimus, pvz. magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) (17). Taip pat svarbus

nuodugnus fizinis ištyrimas skirtas galimos grįžtamosios demencijos priežastims nustatyti ir tolimesniam sėkmingam ligonio gydymui. Ligonių, sergančių kraujagysline demencija, kaip ir kitų demencijų atveju, atrankai naudojamas M. F. Folstein ir S. E. Folstein protinės būklės mini tyrimas (angl. Minimal mental state examination, MMSE) ir laikrodžio piešimo testas (angl. Clock Drawing Test). Šiais testais įvertinamos kognityvinės funkcijos. Kasdieninės veiklos tyrimas skirtas ligonio savarankiškumui įvertinti. Standartizuotai įvertinti naudojama Blessed demencijos skalė (angl. Blessed Dementia Scale) (18). Sergant kraujagysline demencija, atliekami tokie pat laboratoriniai tyrimai, kaip ir sergant Alzheimerio liga. Skirtingai nuo Alzheimerio ligos, nėra jokių biocheminių kraujagyslinės demencijos žymenų. Diagnozuojant kraujagyslinę demenciją, svarbūs struktūrinės neurovizualizacijos metodai – KT ir MRT (2 Paveikslas). Šie tyrimo metodai leidžia identifikuoti kraujotakinę demencijos sindromo priežastį. Jei atliekant KT ar MRT nenustatoma kraujagyslinės ligos požymių, KD diagnozė yra labai abejotina. Tiriant KT ar MRT ligonius, sergančius kraujagysline demencija, dažnai stebima pavienių stambių ar

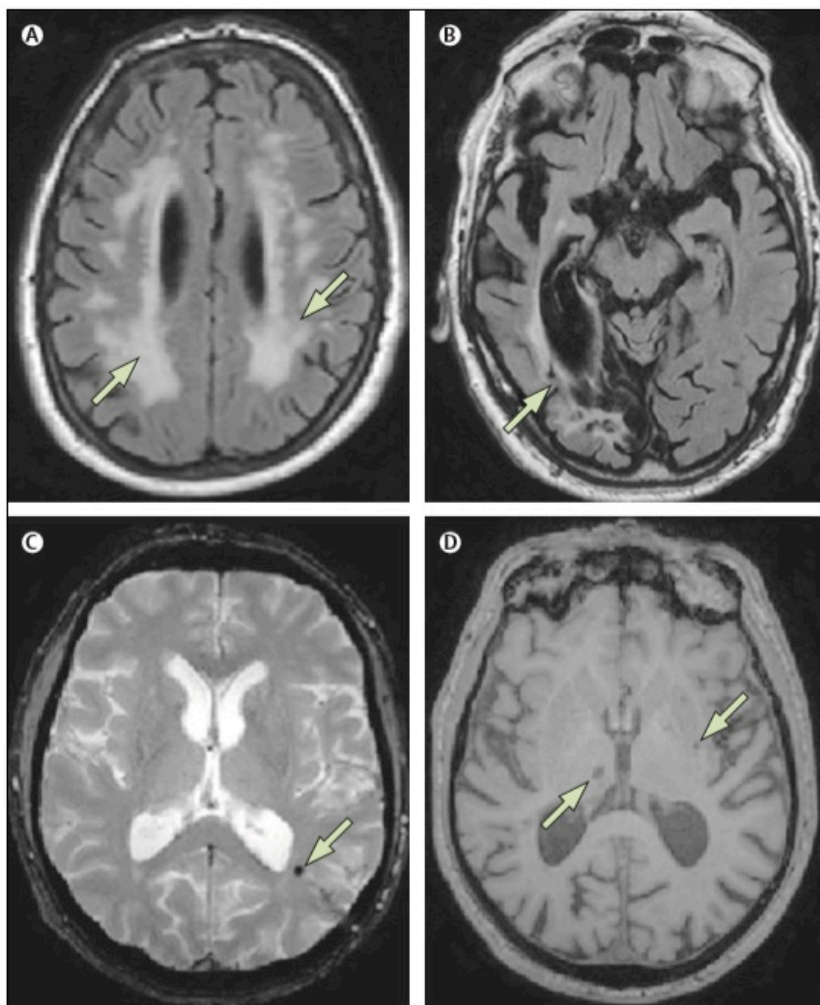
abipusių dauginių smegenų pusrutulių ir limbinės sistemos infarktu, dauginių lakūnų ar periventrikulinės baltosios medžiagos difuzinių pažeidimų. Moksliniuose tyrimuose plačiau aprašoma ir pozitronų emisijos tomografijos (PET) reikšmė KD diagnostikai. PET matuojamas, vaizduojamas ir palyginamas biologinių metabolinių procesų intensyvumas ir regioninė kraujotaka, taip pat dažniausiai ir CNS, stebimi pokyčiai, veikiant įvairiems veiksniams (19, 20).

Susisteminti paciento ištyrimo duomenis ir nustatyti diagnozę padeda kraujagyslinės demencijos diagnostikos kriterijai. Keblumų kelia tai, kad jų yra net keletas – ADDTC, NINDS-AIREN (1 Lentelė), TLK-10, DSM-5. Yra atlikta nemažai tyrimų, siekiant minėtus kriterijus įvertinti ir palyginti, tačiau apskaičiuota, kad NINDS-AIREN kriterijai turi geriausią jautrumo ir specifiškumo santykį, lyginant su kitais diagnostiniais kriterijais (16). Todėl būtent NINDS-AIREN kriterijai yra plačiausiai naudojami. Jais remiantis, skiriamos trys KD kategorijos: tikra, tikėtina ir galima. Tikra demencija diagnozuojama tik po skrodimo atlikus histopatologinį smegenų audinio tyrimą.

NINDS-AIREN diagnostiniai kriterijai:

1. Tikėtina kraujagyslinė demencija:
 - 1) Demencijos sindromas ne dėl delyro, psichozės, afazijos ar sensomotorinio sutrikimo
 - 2) Smegenų kraujagyslių liga, kuriai būdingi židininė neurologinė simptomatika ir kraujotakos sutrikimo požymiai matomi atliekant vaizdinius galvos smegenų tyrimus
 - 3) Demencija pasireiškianti per 3 mėnesius nuo buvusio insulto arba staigus kognityvinių funkcijų pablogėjimas arba svyruojantis laipsniškas blogėjimas.
2. Požymiai, atitinkantys tikėtinos KD diagnozę: anksti atsiradę eisenos sutrikimai, dažni griuvimai, šlapimo nelaikymas, pseudobulbarinis paralyžius, asmenybės ir nuotaikos pokyčiai, pakitusios vykdomosios funkcijos
3. KD mažai tikėtina, jeigu nenustatomi židininiai neurologiniai simptomai ir nėra kraujagyslinės kilmės pažeidimų atliekant galvos smegenų KT ar MRT.
4. Galima kraujagyslinė demencija gali būti diagnozuojama ir neturint atliktų smegenų vaizdinių tyrimų bei nesant akivaizdaus ryšio tarp demencijos ir prieš tai buvusio insulto.
5. Tikra kraujagyslinė demencija nustatoma tada, kai yra visi kriterijai, atitinkantys tikėtinos KD diagnozę bei atlikus neuropatologinį tyrimą aptinkami smegenų kraujagyslių ligos požymiai, tačiau nėra kitoms demencijų rūšims būdingų radinių (pvz., plokštelių, sudarytų iš β amiloido).

Lentelė 1. NINDS-AIREN diagnostiniai kriterijai (25).



Paveikslas 2. A – išplitę (>25%) baltosios medžiagos pažeidimai, B – didelis žievinis infarktas, C – mikrohemoragija, D – dauginiai lakuniniai infarktai (4).

Gydymas

Pacientų, sergančių KD, gydymas apima tris pagrindines gydymo strategijas: rizikos veiksnių, sukeliančių smegenų kraujotakos sutrikimus, koregavimas, kognityvinių funkcijų gerinimas bei gretutinių (su pažinimo funkcijomis nesusijusių) simptomų valdymas.

Smegenų kraujagyslių ligos rizikos veiksnių koregavimas. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas profilaktikos priemonėms, siekiant išvengti smegenų kraujagyslių ligos progresavimo, pakartotinių insultų. Gydymo tikslas yra kraujagyslių rizikos veiksnių koregavimas. Būtina yra hipertenzijos kontrolė, kad sistolinis kraujo spaudimas

neviršytų 135 – 150mmHg. Tad labai svarbu stebėti kraujo spaudimą, vengti maisto produktų, kurie didina kraujospūdį bei pagal poreikį vartoti antihipertenzinius vaistus (21). Remiantis mokslo įrodymais, visuotinai priimta, kad kraujospūdžio mažinimas yra efektyviausias kraujagyslių rizikos veiksnių koregavimo būdas. Sergant KD, turi būti užtikrintas optimalus kraujagyslių rizikos veiksnių koregavimas, įskaitant antitrombocitinius vaistus, kuriuos dažniausiai pamiršta išrašyti šeimos gydytojas. Embolizacijos prevencijai vartojamas antikoaguliantas varfarinas, (INR 2,0-4,5) ar aspirinas (iki 325 mg/d) (22). Sergant cukriniu diabetu svarbi griežta gliukozės kontrolė. Gliukuotas hemoglobinas HbA1C) turi neviršyti 7,0%. Tad svarbu vartoti geriamuosius vaistus reguliariai, o vartojant insuliną nepamiršti susileisti prieš kiekvieną valgį išvengiant hiperglikemijos. Dislipidemija nustatoma, kai bent vienas lipidogramos rodiklis neatitinka

normos reikšmių. Sienkiant palaikyti gliukozę normos ribose, bei išvengti hipercholesterolemijos patartina laikytis Viduržemio jūros dietos (13).

Kitas be galo svarbus rizikos veiksnys yra rūkymas, kurio būtina atsisakyti sergant demencija ar širdies ir kraujagyslių ligomis. Tyrimai rodo, kad metus rūkyti reikšmingai sumažėja kognityvinės funkcijos blogėjimo rizika. Antsvoris ir nutukimas yra svarbūs kognityvinės funkcijos pablogėjimo ir demencijos rizikos veiksniai. Tačiau sunku atskirti būtent nutukimo įtaką KD nuo atsparumo insulinui ar kitų metabolinio sindromo komponentų įtakos kognityviniams nuosmukiui (16).

Pažinimo funkcijų gerinimas.

Acetilcholinesterazės inhibitorių (šiuo metu yra įrodymų apie donepezilio naudą) galima skirti pacientams, kuriems nustatyta mišriosios demencijos (Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos) požymių, arba sergant Alzheimerio liga įvyksta galvos smegenų insultas, po kurio pablogėja ligos eiga. Dar nepakanka įrodymų, kad pacientams, sergantiems kraujagysline demencija, būtų veiksmingas memantinas. Taip pat dažnai gydytojai rekomenduoja vartoti dviskiauti ginkmedį (lot. *Ginkgo biloba*), nootropus (piracetamas ir pramiracetamas), vitaminą E, selegiliną ir kt (23,24).

Kitų (su pažinimo funkcijomis nesusijusių) simptomų valdymas. Esami elgesio ir psichologiniai sutrikimai koreguojami taip pat kaip ir sergant Alzheimerio liga. Blogėjant kognityvinėms funkcijoms žmogus patiria didžiulį psichologinį stresą, nes tampa užmaršus, nesugeba apsitarnauti ar atsakyti į paprastus klausimus, todėl kiek įmanoma stengiamasi pritaikyti aplinką taip, kad žmogus jaustųsi kuo patogiau, pvz., užduočių paprastinimas, išorinių dirgiklių mažinimas ir kt. Taip pat koreguojamos kitos būklės, bloginančios pažinimo funkcijas (pvz., gretutinių ligų gydymas, medikamentų, galinčių bloginti pažinimo funkcijas, nutraukimas) (24).

Diskusija

Nors abejonių nekelia tai, jog smegenų kraujotakos sutrikimai gali pabloginti asmens kognityvines funkcijas ir šiuolaikiniai neurovizualiniai diagnostikos metodai (KT, MRT) suteikia galimybę gana nesunkiai

diagnozuoti išeminius ar hemoraginius pakitimus po buvusių insultų, tačiau kraujagyslinės demencijos diagnozė dažnai vis tiek kelia abejonių. Tiksliai nustačius, jog demencijos sindromą pacientui lėmė būtent kraujagyslinės, o ne neurodegeneracinės, metabolinės ar kitos priežastys, būtų galima tikslingai imtis priemonių, gerinančių smegenų perfuziją, atkuriančių normalią kraujotaką ir užtikrinančių ligos progresavimo stabdymą. Šiam tikslui pasiekti visų pirma svarbu sukurti kuo tikslesnius ir visuotinai naudojamus diagnostinius kriterijus, ieškoti ir tirti biologinius markerius bei imtis kitų įmanomų priemonių, leidžiančių diferencijuoti skirtingos kilmės demencijas vieną nuo kitos.

Išvados

Kraujagyslinė demencija vystosi dėl dauginių pažeidimo židinių smegenyse. Jai būdingas pažinimo funkcijų praradimas, dėmesio, koncentracijos, elgesio sutrikimai, emocijų labilumas (16). Kognityvinių funkcijų sutrikimo priežastys sergant KD yra smegenų kraujotakos patologija, o ne neurodegeneraciniai, uždegiminiai, metaboliniai ar kiti pažeidimai. Skirtingai nuo daugelio kitų demencijos rūšių, sergamumą kraujagysline demencija galima sumažinti taikant profilaktikos priemones, taip sustabdant ligos progresavimą (14). Todėl ypač svarbu anksti diagnozuoti KD ir nustatyti ją sukėlusį kraujotakos sutrikimą.

Literatūros sąrašas

1. Smith E. E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clinical Science*. 2017;131(11):1059–1068.
2. Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics*. 2014;14:196–201.
3. Kalara R. N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018;134:226–239.
4. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a

- randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2255–63.
5. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circulation Research*. 2017;120(3):573–591.
 6. Royden Jones H.R, Jr., Srinivasan J, Allam G, Baker R. *Netter's Neurology* 2nd edition. Netter Clinical Science. 2011;768.
 7. Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Experimental Neurology*. 2015;272:97–108.
 8. Ueno M, Chiba Y, Matsumoto K, Murakami R, Fujihara R, Kawauchi M, Nakagawa T. Blood-brain barrier damage in vascular dementia. *Neuropathology*. 2015;36(2): 115–124.
 9. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202:329–35.
 10. Ikram M. A, Bersano A, Manso-Calderón R, Jia J.P, Schmidt H, Middleton L, Adams H. H. H. Genetics of vascular dementia – review from the ICVD working group. *BMC Medicine*. 2017;15(1).
 11. De Bruijn RFAG, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2014;12:130.
 12. Fischer C.E, Qian W, Schweizer T.A, Millikin C.P, Ismail Z, Smith E.E, et al. Lewy bodies, vascular risk factors, and subcortical arteriosclerotic leukoencephalopathy, but not Alzheimer pathology, are associated with development of psychosis in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer Dis*. 2015;50:283–295.
 13. Appleton J. P, Scutt P, Sprigg N, Bath P. M. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clinical Science*. 2017;131(14):1561–1578.
 14. O'Brien J. T, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet*. 2015;386(10004):1698–1706.
 15. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria R. N, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clinical Science*. 2017;131(19):2451–2468.
 16. Kalaria R. N, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(5):915–925.
 17. Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak R. K, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Research Reviews*. 2017;34:15–29.
 18. Biessels G. J. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2016;1862:869-877.
 19. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke*. 2014; 45:3008–18.
 20. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black S.E, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG Statement. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2014;28: 206–21.
 21. Gooch J, Wilcock D. M. Animal Models of Vascular Cognitive Impairment and Dementia (VCID). *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2016;36(2):233–239.
 22. Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, Kalaria R. N. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias. *Journal of Neurochemistry*. 2018; 144(5):617–633.
 23. Vijayan M, Reddy P. H. Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: Molecular Links. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;54(2):427–443.
 24. Farooq M. U, Min J, Goshgarian C, Gorelick P. B. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017; 31(9):759–776.

25. Khan A, PhD, Kalaria R.N, PhD, Corbett A, PhD. Ballard C, MRCPsych,MD. Update on Vascular Dementia. *Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2016;29(5):281-301.