

VASKULÄR KOGNITIV STÖRNING ETT SPEKTRUM AV SJUKDOMAR

Utbildning i konsten att bedöma kognitiv status behövs för att komma till rätta med underdiagnostiken av vaskulär kognitiv störning, den vanligaste formen av kognitiv nedsättning.



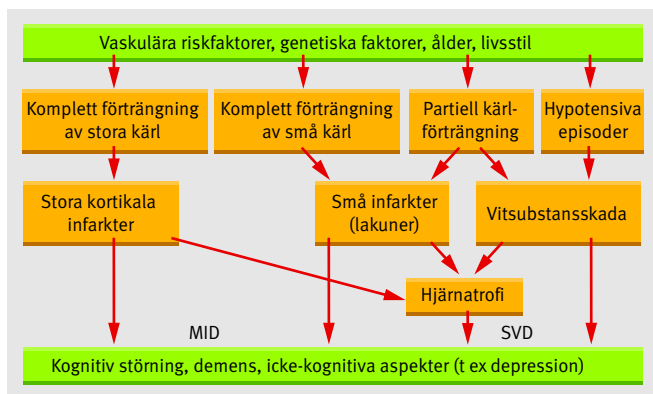
ANDERS WALLIN, professor, sjukhuset, Mölndal
 överläkare, Minnesmottagning- anders.wallin@neuro.gu.se
 en, Sahlgrenska Universitets-

Vaskulär kognitiv störning (vascular cognitive impairment; vascular cognitive disorder) [1, 2] behöver få mer uppmärksamhet, eftersom den är potentiellt behandlingsbar. Den innefattar olika typer och svårighetsgrader av kognitiv nedsättning till följd av störningar i blodtillflödet till hjärnan. När den kognitiva nedsättningen är påtaglig och leder till svårigheter i det dagliga livet används beteckningen vaskulär demens. I västvärlden anses vaskulär demens vara den näst vanligaste formen av demenssjukdom. Vaskulär kognitiv störning, som alltså innefattar vaskulär demens, beräknas drabba ca 5 procent av befolkningen över 65 år och är därigenom den vanligaste formen av förvärvad kognitiv nedsättning hos vuxna [3, 4]. Det är en heterogen sjukdomsgrupp som kan uppträda ensam eller tillsammans med andra neurologiska sjukdomar, t ex Alzheimers sjukdom. Heterogeniteten avser såväl kärl- och vävnadsförändringar som mekanismer och symtombilder.

Klassificering av vaskulär demens

Neuropatologiskt klassificeras vaskulär demens i storkärls-, småkärls-, ischemisk-hypoxisk och hemorragisk demens. Vid storkärlsdemens uppträder vanligen multipla eller strategiska kortikala infarkter och vid småkärlsdemens subkortikala lakuner och vitsubstansskada. Subkortikal småkärlsdemens benämns ibland subkortikal vaskulär demens, subkortikal vitsubstansdemens, Binswangers sjukdom eller lakunär demens. Blandad subkortikal-kortikal småkärlssjukdom förekommer också (t ex vid hypertoni och amyloid angiopati). Med ischemisk-hypoxisk demens avses diffusa anoxiska encefalopati och selektiv vävnadskänslighet på grund av kärlanatomins utformning. Hemorragisk demens innefattar subduralhematom, subaraknoidblödning och intracerebrala blödningar.

De kliniskt mest iögonenfallande formerna av vaskulär demens är subkortikal vaskulär demens och strokerelaterad demens (multiinfarktdemens). Hur dessa former uppkommer och samspelar framgår av Figur 1 [5, 6]. Blandad demens, dvs Alzheimers sjukdom plus vaskulär demens av subkortikal typ och/eller stroketyp, är också vanligt och kan komplicera bilden (Figur 2). Vaskulär lindrig kognitiv störning, som kan uppträda hos patienter med flera olika sorters kärlsjukdomar, t ex hjärtinsufficiens, är ett vanligt men ofta oidentifierat för-



Figur 1. Schematisk bild över subtyper av vaskulär demens – från riskfaktor till symtom. MID = multiinfarktdemens, SVD = subkortikal vaskulär demens. Modifierad efter O'Brien [6].

stadium till vaskulär demens. Exempelvis uppvisar upp till hälften av patienterna med hjärtinsufficiens tecken på kognitiv störning [7].

Genetisk bakgrund

De gener som ligger bakom vaskulär kognitiv störning kan indelas i sådana som predisponerar för cerebrovaskulär sjukdom och sådana som bestämmer vävnadens förmåga att reagera på kärlskada [8]. Det har gjorts en del framsteg avseende genetisk predisposition för högt blodtryck och stroke. Därutöver finns flera monogenetiska sjukdomar, varav CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) och HCHWA-D (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type) har studerats mest utförligt.

CADASIL är en småkärlssjukdom med lakunära stroke-episoder, vitsubstansskada, migrän och demens. Den orsakas av en mutation på notch3-genen, som har betydelse för den glatta kärlmuskulaturens utveckling och differentiering [9]. HCHWA-D är en sjukdom med cerebral blödning och demensutveckling. Den orsakas av en mutation på genen för amyloidprekursorprotein (APP), som leder till cerebral amy-

SAMMANFATTAT

Vaskulär kognitiv störning, som potentiellt är behandlingsbar, är den vanligaste formen av förvärvad nedsättning av den kognitiva förmågan. Trots detta förblir störningen ofta oidentifierad i sjukvården. **Även om det finns** lovande resultat av farmakologisk behandling saknas allttjämt godkända preparat.

Förbättrad kunskap om diagnostik och mekanismer möjliggör läkemedelsprövningar på specifika subtyper. **Livsstilsåtgärder** för att förhindra att den kognitiva störningen förvärras rekommenderas även om det allttjämt saknas evidens för sådana åtgärder.

loid angiopati, dvs inlagring av amyloid i leptomeningeala och kortikala kärlväggar [10]. Kunskapen om gener som reglerar vävnadens förmåga att svara på kärlskada är mer bristfällig. Det finns hållpunkter för att vitsubstansvävnadens status, de så kallade alzheimergenerna, dvs gener för preseniliner, APP och apolipoprotein E, och vissa icke-alzheimergener, t ex alfa-fibrinogengenen, kan spela en roll för vävnadens förmåga att hantera ischemi [8].

Risikfaktorer

Högt blodtryck, diabetes, hjärt-kärlsjukdom, rökning, hyperkolesterolemi och hyperhomocysteinemi är riskfaktorer för cerebrovaskulär sjukdom och följaktligen också för vaskulärt betingad kognitiv störning, även om det inte alltid klarlagts om det föreligger ett direkt samband mellan den enskilda vaskulära faktorn och kognitionsnedsättningen [11]. Omfattande alkoholanvändning, fetma och begränsad fysisk aktivitet har också visat sig leda till ökad risk för cerebrovaskulär sjukdom [11]. Det har också föreslagits att det är antalet vaskulära riskfaktorer snarare än den enskilda faktorn som förutspår utvecklingen av kognitiv nedsättning [12].

Symtom och förlopp

Symtomvariationen är stor på grund av kärl- och vävnadsskadornas varierande lokalisation. Tidigt i förloppet förekommer exekutiva svårigheter, dvs störningar av initiativ/motivation, planering och kontroll av målinriktade handlingar samt mental förlångsamning. Dessa symtom kan uppträda innan demenssyndromet utvecklas [13]. I samband med hjärnfarkter och lakuner får sjukdomen ett trappstegsförlopp, där försämringen ofta omfattar också neurologiska symtom i betydelsen sidoskillnad mellan höger och vänster sida.

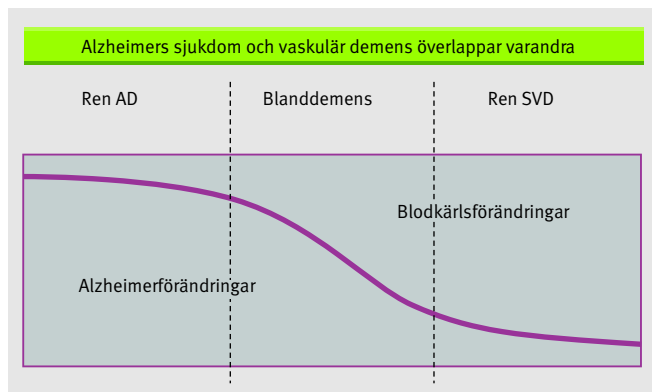
Vid mer renodlad subkortikal vaskulär demens är förloppet mer kontinuerligt, och man ser en gradvis försämring, som vid primärdegenerativa sjukdomar. Förutom exekutiva svårigheter är personlighetsförändring, psykomotorisk förlångsamning, motoriska störningar av parkinsonstyp, förlångsamt rörelsemönster och stelhet i extremiteterna karakteristiska för den subkortikala varianten [14, 15] även om det har hävdats att symtombilden är mer ospecifik [16]. Minnesstörning uppträder under hela sjukdomsförloppet men är inte lika framträdande som de övriga symtomen.

Depressiva symtom är vanligt förekommande vid vaskulär demens. Det finns hållpunkter för att det finns en särskild depressionsvariant till följd av den hjärnskada som uppträder vid den subkortikala varianten av vaskulär demens [17].

Hjärnabbildning

Anatomisk hjärnabbildning (framför allt datortomografi, DT, och magnetisk resonanstomografi, MR) är en alltmer använd undersökningsmetod när man misstänker kognitiv nedsättning och demens. Den är inte längre ett verktyg enbart för att utesluta olika intrakraniella processer, såsom hjärntumörer och subduralhematom, utan används för att påvisa cerebrovaskulär sjukdom som sannolik orsak till kognitiv störning och demens. Hjärnabbildning bidrar också till bestämning av subtyper av vaskulär demens (blödning vs ischemi, kortikal vs subkortikal, strategisk infarkt vs multiinfarkt, storkärls- vs småkärlssjukdom) och ger på så sätt kunskap om de vaskulära sjukdomsprocesserna.

Hos patienter med cerebrovaskulär sjukdom har rapporterats samband mellan demens och grad av vitsubstansskada, grad av cerebral atrofi, vänstersidiga lesioner, bilaterala lesioner samt strategisk lokalisation [18, 19]. Samband mellan vitsubstansskada och kognitiv nedsättning av exekutiv typ



Figur 2. Alzheimers sjukdom (AD) och vaskulär demens (subkortikal vaskulär demens, SVD) överlappar varandra. Gränserna (streckade vertikala linjer) mellan blanddemens och AD respektive SVD är flytande.

respektive funktionsnedsättning har också påvisats [20-22]. Det finns också belägg för att vitsubstansförändringarna progredierar över tiden [23]. I en studie visade det sig att samtidig förekomst av hippocampus- och kortikal atrofi förklarade utvecklingen av demens hos patienter med subkortikal vaskulär demens [24].

Vid SPECT-/PET-undersökning av patienter med vaskulär demens påvisas i typiska fall en asymmetrisk störning av blodflödet i hjärnan. EEG visar förlångsammad grundaktivitet och tecken på fokal störning.

Laboratorieundersökningar

Det finns ett starkt samband mellan förhöjda nivåer av homocystein och kärlsjukdom. Förhöjningen har också visat sig ha samband med kognitiv nedsättning men inte specifikt med vaskulärt betingad nedsättning. Det finns ospecifika samband mellan hemostasstörningar respektive inflammatoriska reaktioner och vaskulär kognitiv nedsättning [25].

Blod-hjärnbarriärens integritet kan mätas genom bestämning av kvoten cerebrospinalvätska (CSF)/serum för albumin. Nedsatt blod-hjärnbarriärfunktion förekommer hos patienter med vaskulär demens, särskilt subkortikal vaskulär demens [26]. Den nedsatta funktionen återspeglar troligen störningar i de små penetrerande kärlen.

Sulfatid är en glykosfingolipid som är ansamlad i myelin. Den uppfattas vara en markör för pågående demyelinisering. I två studier har noterats förhöjda nivåer i spinalvätska hos patienter med subkortikal vaskulär demens [27, 28].

Tau är ett cytoskelettprotein som bidrar till att stabilisera nervcellernas mikrotubuli. Förhöjd CSF-koncentration av tau återspeglar pågående neuronal eller axonal degeneration. Flera studier har påvisat förhöjda nivåer av tau hos patienter med alzheimer [29], medan nivåerna har befunnits vara normala hos patienter med subkortikal vaskulär demens [30]. Fosforylerat tau (fosfo-tau) har också en tendens att bilda proteinaggregat, som bygger upp större neurofibriller som är karakteristiska för alzheimer. Flera studier har påvisat en markant ökning av fosforylerat tau i likvor vid alzheimer, medan nivåerna är normala vid vaskulär demens [29].

Neurofilament, som anrikats i stora myeliniserade neuron, är en annan cytoskelettprotein. Neurofilament består av tre olika proteiner med olika molekylvikt, varav NFL (neurofilament light subunit) har kunnat uppmätas i CSF. Hos patienter med subkortikal vaskulär demens har uppmätts en kraftigt ökad koncentration av CSF-NFL [31], och ökningen

har befunnits ha samband med förekomsten av vitsubstansförändringar [32]. Hos patienter med renodlad alzheimer utan vaskulära sjukdomstecken har CSF-NFL befunnits vara normalt, vilket tyder på att NFL-ökningen hos patienter med subkortikal vaskulär demens inte återspeglar alzheimerpatologi utan i stället den axonala skada som är karakteristisk för vaskulär demens.

Ett annat protein som primärt har associerats till alzheimer är β -amyloid 1-42 (A β 42). A β 42 ansamlas i senila plack, vilket leder till förändringar i CSF-koncentrationen av A β 42 [29]. Flera alzheimerstudier har påvisat en sänkning av koncentrationen av A β 42. I en studie har halten av A β 42 befunnits vara sänkt hos patienter med subkortikal vaskulär demens, vilket tyder på att metabolismen av β -amyloid är störd också hos patienter med vaskulär demens [33].

Kunskap om neurokemiska markörer för sjukdomsprocesser i hjärnan kan ge ledtrådar till patofysiologisk förståelse av vaskulär demens och dess subtyper [5, 6] (Figur 1). Hittills genomförda studier, som är betydligt färre än på patienter med alzheimer, talar för att patienter med subkortikal vaskulär demens har nedsatt blod-hjärnbarriärfunktion, tecken till pågående demyelinisering, åtminstone sent i sjukdomsförloppet, axonal degeneration av icke-alzheimertyp och störningar i amyloidmetabolismen. Resultaten ger stöd för uppfattningen att subkortikal vaskulär demens är en homogen entitet som är patofysiologiskt skild från alzheimer.

Kunskap om neurokemiska markörer kan också ha betydelse för förståelsen av blanddemenstillstånden (Figur 2). Hos exempelvis en patient med kliniskt karakteristisk alzheimerbild som samtidigt visar tecken på vaskulära lesioner enligt hjärnabbildning och vaskulärt inslag kliniskt, t ex plötslig symtomdebut, stegvist förlopp, sjukhistoria talande för stroke eller fokalneurologi, talar ett karakteristiskt alzheimermönster med förhöjda nivåer av tau och fosfo-tau och sänkta nivåer av betaamyloid i spinalvätska för diagnosen blanddemens.

Diagnostik

Det i dag sannolikt mest använda kriteriesystemet för identifiering av vaskulär demens är AIREN-kriterierna [34], med vars hjälp man framför allt identifierar patienter med stroke-relaterad demens där det finns ett tydligt samband mellan strokeepisoden och den kognitiva nedgången. Med hjälp av dessa kriterier fångas endast en begränsad del av vaskulär demensgruppen. De s k Erkinjunttikriterierna för subkortikal vaskulär demens [14] används anmärkningsvärt nog endast i begränsad omfattning trots att subkortikal vaskulär demens antagligen är den vanligaste formen av vaskulär demens. Etablerade kriterier för det lindriga stadiet av vaskulär kognitiv störning saknas alltså.

När man i praktiken diagnostiserar vaskulär kognitiv störning inklusive demens får man i stället använda sig av ett vägningsförfarande (vad som talar för och vad som talar emot, Figur 3). Basen för den kliniska diagnostiken av vaskulär kognitiv störning är läkarundersökningen, där man i typfallen finner hållpunkter för generaliserad kärlsjukdom med en någorlunda homogen symtombild bestående av exekutiva svårigheter, personlighetsförändring och gångrubbning (subkortikal småkärlsdemens, vaskulär lindrig kognitiv störning) alternativt varierande kvarstående tecken på kognitiv oförmåga efter stroke (storkärlsdemens, vaskulär lindrig kognitiv störning). Hjärnabbildning, särskilt med DT eller MR, bidrar till diagnostiken, men det är inte möjligt att ställa diagnosen vaskulär kognitiv störning enbart med hjälp av bildanalys. Laboratorieundersökningar kan också bidra till diagnostiken. Neuropsykologiska test kan vara till hjälp för att objektivt

Vaskulär demens – diagnos	
Fynd som talar för vaskulär demens	Fynd som talar emot vaskulär demens
Sjukhistoria och statusundersökning <ul style="list-style-type: none"> • Flera vaskulära sjukdomar med komplikationer • Plötslig debut, stegvis förlopp • Exekutiv störning och personlighetsförändring tidigt i förloppet • Fokala neurologiska tecken (vid försämring) 	Sjukhistoria och statusundersökning <ul style="list-style-type: none"> • Minnesnedsättning och parietala symtom (oförmåga att tolka sinnesintryck och praktiska svårigheter) tidigt i förloppet
Bildgivande tekniker <ul style="list-style-type: none"> • Vitsubstansskada/lakuner • Kortikala infarkter (vid försämring) • Blodflödesnedsättning anterior 	Bildgivande tekniker <ul style="list-style-type: none"> • Medial temporal atrofi • Blodflödesnedsättning posterior
Laboratorieundersökningar <ul style="list-style-type: none"> • Albuminkvot ↓ • Normalt sp-tau och p-tau; sp-NFL ↑ 	Laboratorieundersökningar <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation (sp) • sp-tau ↑ sp-p-tau ↓

Figur 3. Undersökningsfynd som används för att ställa eller ifrågasätta diagnosen vaskulär demens. I vänster kolumn har listats kliniska, hjärnabbildnings- och laboriefynd som talar för vaskulär demens och i högerkolumnen fynd som talar emot renodlad vaskulär demens. Vid positiva utfall i både vänster och höger kolumn kan blanddemensdiagnos övervägas.

Förklaringar: sp = spinalvätska, tau = total-tau, p-tau = fosfo-tau, NFL = neurofilament light subunit, uppåtriktad pil = förhöjd nivå.

»En anledning till underdiagnostiken kan vara att symtombilden är lågmäld med apati och minskad mental hastighet och därför inte uppmärksammas ...«

påvisa exekutiva, uppmärksamhetsrelaterade eller andra svårigheter tidigt i sjukdomsförloppet. Använder man sig av vägningsförfarandet enligt Figur 3 kan man på ett relativt enkelt sätt identifiera patienter som uppvisar kognitiv nedsättning till följd av olika former och grader av vaskulär sjuklighet.

Omvårdnad

Personer med vaskulär demens har ofta problem med stresskänslighet, vilket hänger samman med störningar av exekutiva funktioner. Den psykomotoriska förlångsammningen kan ibland vara så påtaglig att den påverkar kommunikationsförmågan om man inte ger sig tillräckligt med tid. De motoriska störningarna ger ofta försämrade gångförmåga. Det är därför viktigt att stimulera gångförmågan så att förmågan att förflytta sig bibehålls.

Läkemedelsbehandling

Det finns ännu ingen tillräckligt effektiv, godkänd farmakologisk behandling av vaskulär kognitiv störning. Avsaknad av behandling för en så pass vanlig sjukdom som vaskulär kognitiv störning är ovanligt i medicinen och innebär särskilda påfrestningar för patienter, vårdgivare och sjukvårdspersonal. De finns flera orsaker till detta förhållande. De amerikanska och europeiska läkemedelsverkens skepsis till vaskulär demens som en angripbar hjärnsjukdom har bidragit till att bromsa utvecklingen inom området. Förhållande-

vis få behandlingsstudier har genomförts. Man har då använt utvärderingsinstrument som är anpassade efter alzheimer, som har en annan symtombild än den som är karakteristisk för vaskulär kognitiv störning, dvs man har inte mätt det som man måste mäta om man ska kunna konstatera effekt. Man har också inkluderat heterogena patientgrupper, varför eventuella effekter troligen har kamouflerats. En del efteranalyser av studierna talar för att så är fallet. Om man i stället genomför behandlingsstudier med kända eller nya preparat på fenotypiskt homogena patientgrupper, där man kan anta att en och samma mekanism ligger bakom sjukdomsbilden, kan man förvänta sig mer framgångsrika resultat.

Memantin, en NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorantagonist, ett preparat som potentiellt förhindrar ischemisk skada, har prövats i två sexmånadersstudier på patienter med vaskulär demens. Poolade data från dessa studier har visat att memantin har effekt på kognition och beteende men inte på allmän funktionsförmåga [35]. Av kolinesterashämmarna har donepezil visat sig ha effekt på kognition, beteende och global förmåga i två sexmånadersstudier med poolade data [36]. För kolinesterashämmarna rivastigmin och galantamin saknas evidens för effekt [37, 38]. För andra preparattyper, såsom nimodipin (kalciumkanalblockerare), cytidindifosfokolin (CDP-kolin; cellmembrankomponent) och propentofyllin (blockerar adenosinupptag, hämmar fosfodiesteras) finns hållpunkter för begränsade effekter [39-41].

Risikfaktorsanering

Det är välkänt att patienter med högt blodtryck i medelåldern löper risk att utveckla kognitiv svikt senare i livet. Det finns emellertid inga övertygande hållpunkter från randomiserade, kontrollerade studier för att blodtryckssänkning förhindrar utvecklingen av kognitiv nedsättning och demens hos patienter utan tidigare tecken på cerebrovaskulär sjukdom [42]. En

del studier har visat att diabetes i medelåldern har samband med nedsatt kognitiv förmåga senare i livet. Men det finns inga övertygande bevis för att blodsockerkontroll förhindrar utvecklingen av kognitiv nedsättning och demens hos patienter med typ 2-diabetes [43]. Trots att salicylsyra har visat sig användbart vid behandling av stroke finns det ingen evidens för att acetylsalicylsyra påverkar kognitionen och förbättrar prognosen vid vaskulär demens [44].

Sammanfattningsvis saknas evidens för att vaskulär riskfaktorsanering har direkta kognitionsbevarande effekter. Det behövs fler interventionsstudier inom området. Av detta följer inte att det är betydelselöst att behandla vaskulära sjukdomar eller påverka livsstilsfaktorer hos den enskilde patienten. Det finns goda skäl att tro sådana åtgärder kan ha positiva effekter på den kognitiva förmågan på ett indirekt sätt, t ex genom att förhindra stroke.

Konklusion

Trots att vaskulär kognitiv störning är vanligt, moderna diagnostiska hjälpmedel finns att tillgå och alltmer fokus ligger på åldersrelaterade hjärnsjukdomar förblir tillståndet alltför ofta odiagnostiserat. En anledning till underdiagnostiken kan vara att symtombilden är lågmäld med apati och minskad mental hastighet och därför inte uppmärksammas på samma sätt som sjukdomar med ett mer dramatiskt presentations sätt. Den enskilt viktigaste faktorn för att komma till rätta med underdiagnostiken torde vara utbildning i konsten att bedöma kognitiv status. När det är lika självklart att undersöka minne/inlärning, snabbhet/uppmärksamhet, visuospatial förmåga, språk och exekutiv förmåga som att mäta blodtryck och Hb kommer patienterna att kunna diagnostiseras och följaktligen också erbjudas behandlingsalternativ.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular cognitive impairment investigators of the canadian study of health and aging.* *Neurology.* 2000;54:447-51.
- O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:724-33.
- Pressler SJ. Cognitive functioning and chronic heart failure: A review of the literature (2002-July 2007). *J Cardiovasc Nurs.* 2008;23:239-49.
- Leblanc GG, Meschia JF, Stuss DT, Hachinski V. Genetics of vascular cognitive impairment: the opportunity and the challenges. *Stroke.* 2006;37:248-55.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996;383:707-10.
- Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, et al. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science.* 1990;248:1124-6.
- Sorrentino G, Migliaccio R, Bonavita V. Treatment of vascular dementia: the route of prevention. *Eur Neurol.* 2008;60:217-23.
- Nordlund A, Rolstad S, Klang O, Lind K, Hansen S, Wallin A. Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology.* 2007;21:706-12.
- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:23-30.
- Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002;1:426-36.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:915-22.
- Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone.* 2001;3:40-51.
- Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, et al. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: The LADIES study. *Arch Intern Med.* 2007;167:81-8.
- Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, Pantoni L, Markus HS, Wallin A, et al. White matter lesion progression: A surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology.* 2004;63:139-44.
- Wallin A, Pirttila T. Biomarkers in vascular dementia. In: Wahlund, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice.* Cambridge: Cambridge University Press; 2009. pp 77-92.
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2:605-13.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology.* 1993;43:250-60.
- Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD004395.
- Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD000147.
- McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD004034.