
Vasküler Demans

Uz. Dr. Özlem ERDEM*, Prof. Dr. Leyla MEMİŞ*

Demans dünya nüfusunun özellikle ileri yaş grubunda gittikçe artan sayıdaki bireyde görülmekte ve büyük bir sosyoekonomik yüke neden olmaktadır. Hafıza ve yüksek kortikal fonksiyonların progresif kaybı ile karakterlidir. 65 yaş üzerindeki popülasyonun ortalama %15'i demansdan etkilenmekte ve 80 yaş ve üzerindeki grubun %15-20'si kortikal fonksiyonlarındaki ağır bozulma nedeni ile özel bakıma gereksinim duymaktadır. Demans, ölüm nedenleri içinde kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve serebrovasküler hastalıklardan sonra dördüncü sırada yer almaktadır (Tarkowski ve ark. 1999).

Demans, etiyolojisi komplike, heterojen bir sendrom olup; epidemiyolojik çalışmalarda %15-35 oranı ile **vasküler demans (VD)**, Alzheimer hastalığından (AH) sonra ikinci en sık neden olarak görülmektedir (Tarkowski ve ark. 1999). Yaşla birlikte görülme sıklığı da artan VD, erkeklerde daha sıktır ve sıklığı coğrafi değişkenlik göstermektedir (Rocca ve ark. 1991).

Vasküler hastalıklara bağlı olarak demans gelişimi ilk olarak yaklaşık yüz yıl kadar önce tanımlanmıştır (Dearmond ve Stanley 1997). Bu kadar uzun zamandan beri önemi bilinmekle birlikte

günümüzde VD'nin etiyolojisi ve tanı kriterleri çok açık değildir (Dearmond ve Stanley 1997, Tarkowski ve ark. 1999). Bu tanımlama belirsizlikleri VD'nin insidans ve prevalansını öngörmede karışıklıklara neden olmakla birlikte tanı ve tedaviyi de etkilemektedir.

Klinik olarak kullanılan tanı kriterlerinden biri **Hachinski iskemik skoru (HIS)** olup, orijinal veya modifiye formlarında, 1975 yılından beri kullanılmakta ve multipl enfarktüsle demansların tanısında temel metod olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni tanı kriterleri arasında **ADDTC** (Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers) kriterleri, **NINDS-AIREN** (National Institute of Neurological disorders and Stroke- Association Internationale pour la recherche et l'Enseignement en Neurosciences) ve **DSM-IV** (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition) sayılabilir. 1994 yılında yapılan bir konsorsiyumda bu kriterlerin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (Chui ve ark. 2000). Chui ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu 4 sınıflamayı karşılaştırarak, kriterleri kullananlar arasındaki güvenilirliği araştırmışlardır. **Modifiye HIS** veya **DSM-IV** kriterleri ile vasküler demans tanısı en yüksek sıklıkta konurken, **orijinal HIS** ve **ADDTC** ile daha az, **NINDS-AIREN** kriterleri ile ise en az olarak bulunmuştur. Ayrıca VD için olan kriterlerin birbirleri ile değiştirilemez olduğunu gör-

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

müşlerdir. Seçilen kritere bağlı olarak VD'nin prevalansı önemli oranda değişmektedir. Geleneksel HIS kriterleri yeni kriterlere göre kullananlar arasında daha güvenilir olarak bulunmuştur (Chui ve ark. 2000). Ancak multipl enfarktüsli demans olan hastaların değerlendirilmesinde HIS'nin yaklaşık %20 olguda yanlış tanıya yol açtığı bildirilmektedir. Hem AH hem de felç veya Levy cisimli demans (mikst demans) olan hastalarda klinik özelliklerin VD'yi taklit edebileceği unutulmamalıdır.

Karşılaşılan bir diğer problem de görüntüleme yöntemleri ile ilgilidir. Etkili ve noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile demans olmayan yaşlı hastalarda, VD'nin öncü lezyonları olarak düşünülen diffüz beyaz cevher vasküler zedelenmesi, beklenenden daha sık olarak bulunmaktadır (Dearmond ve Stanley 1997).

Demans olgularında hem vasküler hastalığın hem de AH'nin sıklıkla birlikte olması (%0-32) tanı güçlüğüne neden olan bir faktör olarak tanımlanmaktadır (Dearmond ve Stanley 1997).

VD'nin klinik şiddeti ile patolojisi arasında ilişki olmaması ve heterojen vasküler patolojilerin sınıflandırılması ve derecelendirilmesindeki güçlükler nedeni ile VD tanısı için patolojik kriterler de tam olarak belirlenmemiştir.

Genel olarak VD tanısı için gereken klinik kriterler; demansın ani başlaması ve klinik seyirinin epizodik ilerleme veya dalgalanmalar göstermesidir. Hipertansiyon ve koroner veya serebrovasküler hastalık bulgularının olması, önceden geçirilmiş felç ya da geçici iskemik atak öyküsü veya fokal nörolojik bulgular ve radyolojik olarak enfarktüs veya diffüz beyaz cevher vasküler hastalığının gösterilmesinin tanıyı destekleyen bulgular olduğu düşünülebilir. Tanı konulmadan önce diğer demans nedenlerinin de ayırılması gerekir. AH ile karşılaştırıldığında VD'li hastalarda hafıza kayıplarının daha az olduğu, buna karşılık frontal lob fonksiyon kaybının ve apati gibi subkortikal patolojiyi yansıttığı düşünülen semptomların daha fazla olduğunu söyleyen yayınlar vardır (Chui ve ark. 1992, Roman ve ark. 1993). Ayrıca demansın klinik progresyonu ve süresi AH'den daha değişkendir.

Yürüme güçlükleri, idrar inkontinansı, parkinson benzeri özellikler ve psödobulbar bulgular en sık

görülen bulgulardır. Klinik, görüntüleme ve patolojik kriterlerin birlikte değerlendirilmesi araştırma çalışmalarında VD tanısına yardımcı olmaktadır.

RADYOLOJİK BULGULAR

Özellikle SPECT gibi serebral kan akımı ile ilgili yapılan çalışmalarda yaşlı hasta grubunda ve demanslı hastalarda önemli bilgiler elde edilmektedir. Ventrikül boyutu, kortikal atrofinin yaygınlığı, iskemik ve hemorajik lezyonların sayısı ve boyutu, CBF'de değişiklikler ve vasküler kökenli diffüz beyaz cevher zedelenmesi normal hastalarda yaşlanma sırasında ve demans gelişimi boyunca görülebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile demanslı hastalarda saptanabilen 3 ana tip vasküler lezyon vardır:

- Enfarktüsler: Esas olarak gri cevheri etkileyen iskemik lezyonlardır,
- Lakünler: Esas olarak derin gri cevheri etkileyen küçük iskemik nekroz odaklarıdır,
- Lökoariozis: Derin hemisferik beyaz cevherdeki iskemiye gösteren sinyal değişiklikleridir.

Bu üç tip lezyon hem tek başına hem de kombine halde bulunabilir. Bu bulguların hiçbiri VD için karakteristik olmayıp hem felçli hastalarda hem de normal ileri yaş grubunda görülebilir. Bununla birlikte normal yaşlı hastalarda bu lezyonların daha az sayıda ve daha az yaygınlıkta olduğu bilinmektedir (Dearmond ve Stanley 1997).

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA DEMANS MEKANİZMASI

Yapılan çeşitli çalışmalarda demans gelişimi beyin cevherinin kritik volüm kaybı ve lezyon sayısı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Demans gelişiminde olasılıkla en önemli faktör zedelenmenin öğrenme fonksiyonlarıyla ilgili beyin bölümüne (özellikle limbik bölge, assosiyasyon yolları ve assosiyasyon yollarını birleştiren beyaz cevhere) yaygınlık göstermesidir (Ellison ve ark. 1998).

VASKÜLER DEMANSIN MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

VD patolojisi oldukça değişkenlik göstermekle birlikte, geliştiği lezyonlara göre sınıflama yapılabilir (Ellison ve ark. 1998):

A. Küçük damar hastalıkları:

- Beyaz cevherin iskemik dejenerasyonu,
- Beyaz cevherde kribriiform atrofi,
- Subkortikal nükleus ve beyaz cevherde laküner enfarktüs,
- Korteksin granüler atrofi.

B. Büyük damar hastalıkları:

- Çok yaygın veya multifokal enfarktüs,
- Kritik yerleşimli enfarktüsler.

C. Hipoperfüzyon lezyonları:

- Hipokampal sklerozis,
- Laminar kortikal nekrozis.

D. Nadir lokal vasküler bozukluklar:

- CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy),
- Serebral amiloidozis,
- Serebral vaskülitis,
- Antifosfolipid antikor sendromu.

Bir başka sınıflama ise nedenlerine göre yapılmaktadır:

- Kortikal vasküler demans: Esas olarak serebral korteksi etkileyen enfarktüse bağlı gelişir,
- Subkortikal vasküler demans: İskemik beyaz cevher zedelenmesine bağlı gelişir,
- Laküner demans: Multifokal enfarktüse bağlı gelişir.

KÜÇÜK DAMAR HASTALIKLARI

VD ile birlikte en sık görülen bulgu küçük damarları etkileyen hiyalen arteriosklerosis ve arteriosklerozdur. Ateroskleroz hem intrakranial hem de ekstrakranial arterleri etkileyebilir. Ateroskleroz gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, diabetes mellitus, sigara öyküsü, hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları ve trunkal obezite sayılabilir. Bu lezyonlara en sık eşlik eden klinik durumlar ise hipertansiyon ve diabetes mellitusdur (Ellison ve ark. 1998). Buna ek olarak minör faktörler olarak adlandırılan, yetersiz fiziksel aktivite, A tipi kişilik davranışı ile

rekabetçi, stresli yaşam biçimi, oral kontraseptif kullanımı, hiperürisemi, yüksek karbonhidrat alımı, hiperhomosisteinemi gibi daha belirsiz ve ölçümü güç risk faktörleri de vardır (Cotran ve ark. 1999).

Ateroskleroz; *aterom* denilen lümeneye doğru büyüyen, alttaki media tabakasını zayıflatan ve bir dizi komplikasyona yol açan intimal plaklarla karakterlidir. Her arter etkilenebilmekle birlikte esas hedef aort ile koroner ve serebral arterlerdir. En sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan beyin enfarktüsü ya da felcin esas nedeni serebral damarların aterotrombotik hastalığıdır.

Aterosklerozun patogenezi için pek çok hipotez öne sürülmüştür. Son yıllarda öne sürülen teori ise "zedelenmeye karşı cevap" hipotezidir. Buna göre:

- Endotel geçirgenliğinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozukluğu bulguları ile sonuçlanan genellikle hafif, fokal, kronik endotel zedelenmesi oluşması,
- Esas olarak yüksek kolesterol içerikli düşük dansiteli lipoproteinler (DDL) veya modifiye DDL'ler ve aynı zamanda çok düşük dansiteli lipoproteinler olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine sızmasının artması,
- Bu zedelenme odaklarında endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, T lenfositler ve intima ya da medianın düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücre- sel etkileşimin olması,
- Ekstrasellüler matriks oluşumu ile birlikte intima- madaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu.

Ateromların yaşamın ilk yıllarında *yağlı çizgilenmeler* olarak başladığına inanılır. Bu subendotelial lezyonlar 1 mm'lik yumuşak, sarı intimal renk değişikliği olarak başlar, giderek büyür, kalınlaşır ve yüzeyden kabarıklık hal alırken, damarın uzun eksenine boyunca uzanarak 1-3 mm genişlikte ve 1.5 cm'ye varan uzunluktaki tipik yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Histolojik olarak yağlı çizgiler hem makrofajlardan hem de düz kas hücrelerinden köken alan vakuollü sitoplazmalı köpüksü hücrelerin intimal agregatlarıdır. Yağlı çizgiler tam gelişmiş ateromların öncü lezyonu olmakla birlikte bazıları gerileyebilir. Ateromatöz plaklar aterosklerozun belirleyici lezyonudur. Plakların en büyük çapı birkaç santimetreye ulaşır. Lipid içeriklerine göre parlak sarıdan griye değişen renkte, hafif kabarıklık intimal

lezyonlardır. Plakların esas olarak üç komponenti vardır; vasküler düz kas hücreleri, kan kökenli monosit/makrofaj ve seyrek lenfositlerden oluşan hücreler, bağ doku fibrilleri, matris ve lipidler.

Aterosklerotik plakların histolojisini değerlendirmede elastik tabaka, fibröz doku ve düz kası ayırmada yardımcı olan elastik boyasından veya immunohistokimyasal olarak aktin antikorundan yararlanılabilir. Komplike plaklar kolesterol yarıkları, belirgin makrofajlar, eski kanama bulguları (hemosiderin) ve kalsifikasyon içerebilir.

Genel olarak çapı 250 µm veya daha az olan damarları etkileyen hastalıklar küçük damar hastalıkları olarak tanımlanır (Ellison ve ark. 1998). Bu lezyonlara bağlı olarak gelişen nöropatolojik bozukluklar şunlardır:

- **İskemik Beyaz Cevher Dejenerasyonu:**

Makroskopik olarak beyin genellikle normaldir veya ağırlığı hafif azalmıştır. Atrofi bulgusu dışardan bakıldığında çok azdır. Ana serebral arterler genellikle aterosklerotiktir. Lateral ve üçüncü ventriküller orta derecede dilatedir. Kesit yapılırken serebral beyaz cevher genellikle yumuşak olarak hissedilir. Kesit yüzü hafif granüler görülür ve küçük çökmelere bağlı çukurlaşmış olabilir. Tipik olarak bu değişiklikler derin frontal ve temporal beyaz cevherde en belirgindir. Beraberinde eşlik eden laküner enfarktüsler genellikle bazal ganglia, talamus, pons ve daha az olarak hemisferik beyaz cevherde bulunur. Örnekleme yapılırken dikkat edilmesi gereken bir nokta; sadece 1-2 cm'lik subkortikal beyaz cevher alanının örneklenmemesi gerekliliğidir. Bu durumda derin beyaz cevher hastalıklarının gözden kaçabileceği unutulmalıdır.

Mikroskopik olarak arterioloskleroz ve ateroskleroz bulguları vardır. Küçük damarların duvarlarında düz kas kaybı ve yerini kollajenin alması ile karakterli hiyalinizasyon görülür. Beyaz cevherde miyelin boyası ile yama tarzında solukluk, akson kaybı, oligodendrosit sayısında azalma ve hafif astrositik gliosis görülür (Ellison ve ark. 1998).

Vasküler etiyolojili diffüz beyaz cevher zedelenmesi "**Binswanger hastalığı**" (**BH**) olarak adlandırılır: Kliniğin tam olarak oturduğu olgularda

genellikle subakut nörolojik semptom ve bulguların eşlik ettiği birkaç yıldan beri var olan mental bozukluk öyküsü vardır. En sık 50-70 yaşları arasındaki hipertansif olgularda görülür ve kadın erkek oranları eşittir. Gösterilmiş patogenetik faktörler arasında iskemi, hipoksi, sınır zonu enfarktüsü ve hidrosefali sayılabilir (Ellison ve ark. 1998).

BH'de beyin ağırlığı beyaz cevherde belirgin atrofi olmasına rağmen genellikle normal sınırlar içindedir. Ana serebral arterlerde oldukça ağır ateroskleroz vardır. Yapılan koronal kesitlerde lateral ve üçüncü ventriküller hemen daima belirgin bir şekilde genişlemiştir. Hemisferik beyaz cevherde renk değişikliği vardır, serttir veya serpilmemiş gibi enfarktüs odakları izlenir. Ancak bazı olgularda beyaz cevher tamamen normal görülebilir. Aynı zamanda çoğu olguda derin gri cevher ya da ponsda lakünler vardır ve bazıları az miktarda kortikal nekroz gösterebilir. Serebral hemisferlere uygulanan kesilerde beyaz cevher değişiklikleri tam olarak gösterilebilir. Miyelin solukluk genellikle serebrum, bazen de frontal yada parieto-okspital bölgede belirgindir. Bilateral dağılım gösterir ve her zaman olmamakla birlikte genellikle simetriktrir. Subkortikal bölgelerde miyelin daha fazla korunmuştur. Enfarktüs alanlarının dışında da akson dansitesi azalmıştır. Ek olarak oligodendrositler de azalmıştır ve astrositozis veya fibriler gliosis değişikidir. Serebral beyaz cevherin tersine serebellar beyaz cevher tam olarak korunmuştur. Etkilenen serebral beyaz cevher ve derin gri cevherdeki arterioller tipik olarak hipertansiyonda sıklıkla görülen kalınlaşmış hiyalinize duvarlara sahiptir. Aynı zamanda gliotik, incelmış gri veya beyaz cevherle çevrili oldukça genişlemiş perivasküler boşluklar içerir. "**Kribriiform değişiklik**" olarak adlandırılan bu bulgu yaşlı hipertansif olgularda, multipl enfarktüsü olan VD'li olgularda ve hem AH hem de vasküler hastalık bulguları olan olgularda da saptanabilmektedir.

BH'de kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal bağlantıların fonksiyonlarının kesintiye uğraması demansın varlığını açıklayan bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Dearmond ve Stanley 1997).

- **Beyaz Cevherin Kribriiform Atrofisi:**

Perivasküler boşlukların dilatasyonuna bağlı olarak beyaz cevherde çok sayıda toplu iğne başı büyü-

lüğünde delikler görülür. Bu değişiklikler en sık olarak anterior temporal ve frontal bölgelerde saptanır.

Mikroskopik olarak hiyalinize damarlar dilate perivasküler boşluklar ile çevrelenmiştir. Özel boyalarla miyelin soluk görülür ve astrositik gliozis vardır (Ellison ve ark. 1998).

• **Subkortikal Nükleus ve Beyaz Cevherde Laküner Enfarktüs:**

Lakünler ve beyaz cevher patolojileri serebral küçük damar hastalıklarının en önemli lezyonlarından (Schmidt R ve ark. 2000). Lakünler 1 mm-2 cm arasında değişen çaplarda olup, küçük iskemik nekroz odaklarına bağlı olarak gelişen küçük subkortikal kavitelere (Dearmond ve Stanley 1997). Bundan daha büyük lezyonlar enfarktüs olarak adlandırılır. Lezyon içinde, gri cevherdeki nöronlar ve beyaz cevherdeki aksonlar hemen tamamen kaybolmuştur. Lakünler subkortikal bölgede, bazal ganglionlarda, talamus, serebral beyaz cevher ve ponsda daha sık olarak görülür. Genellikle birden fazladır ve büyük enfarktüsler veya diffüz beyaz cevher zedelenmesi gibi diğer serebrovasküler hastalıklarla birlikte görülür.

Laküner evre hipertansiyonla yakından ilgilidir. Bu nedenle kanlanma özelliğinden dolayı derin gri cevher bölgesi lakün gelişimi için riskli bir bölgedir. Beyaz cevherde etkilenen bölgeler ilk korteksi geçen uzun penetran arterler ile beslenir ki bu damarlar, uzamış hipertansiyonda sık olarak görülen kalınlaşma ve hiyalinizasyona hayli duyarlıdır.

Korteks ve subkortikal dokuda mikroenfarktüsler demanslı hastalar yanı sıra normal yaşlı hastalarda da sık görülen bir bulgudur. Nöronların ve aksonların kaybolduğu, fokal gliozis olan küçük skarlar oluştururlar.

• **Granüler Kortikal Atrofi:**

Kognitif azalmaya eşlik edebilecek, kısmen daha nadir görülen bir bulgudur.

Makroskopik olarak serebral korteksin etkilenen bölgesi 1-2 mm çaplı çökmelerle çukurlaşmış olarak görülür.

Mikroskopik olarak bu görünüme çok sayıda kortikal mikroenfarktüs neden olmaktadır (Sonni-

nen ve ark. 1984). Genellikle altta yatan patoloji küçük damarların hiyalen arteriosklerozudur. Ancak küçük damarları tutan diğer patolojiler de bu tarzda lezyona neden olabilir. Bunun en bilinen örneği antifosfolipid antikör sendromunun eşlik ettiği mikrovasküler trombüzdür (Ellison ve ark. 1998).

BÜYÜK DAMAR HASTALIKLARI

Küçük damar hastalığı ve büyük damar aterosklerozunun birlikte görülmesi sık rastlanan bulgulardır.

Makroskopik olarak aterosklerozun şiddeti farklı damarlarda önemli oranda değişkenlik gösterir. Aortik veya koroner arterlerdeki aterosklerozun derecesi ve yaygınlığı serebral damar tutulumunu öngörmeye yardımcı değildir. Sıklıkla vertebral arterlerin başlangıç yeri ve karotis bifurkasyonu aterosklerozun en şiddetli olduğu yerlerdir. İntrakranial ateroskleroz ise Willis poligonu dallarında ve vertebrobaziler sistemde en şiddetlidir. Aterosklerozun bazal damarlardaki yaygınlığı ve yerleşimi en iyi Willis poligonu çıkartılarak gösterilebilir (Ellison ve ark. 1998).

Mikroskopik olarak küçük damar hastalığında da görülen aterom plakları mevcuttur. Sağlam bir endotel ile birlikte fibromusküler intimal hiperplazi ve vasküler duvarın değişen oranlarda incilmesi erken ve asemptomatik vasküler lezyonlar olup, genellikle rastlantısal olarak otopside saptanır.

• **Multipl Enfarktüslü Demans:**

Yüzyılın başlarında demansın büyük oranda ana serebral arterlerdeki aterosklerotik daralmalara bağlı olarak kronik kan akımı yetersizliği sonucunda geliştiği kabul görmekteydi. Ancak serebral kan akımı ve metabolizma ile ilgili yapılan son çalışmalarda bu görüşün doğru olmadığı gösterilmiştir (Brown ve Frackowiak 1991). Otopsi olgularının ortalama %17'sinde genellikle çok sayıda ve bilateral enfarktüs demanstan sorumlu iken yaklaşık %10 vakada VD ve AH bulguları birlikte saptanmıştır (Dearmond ve Stanley 1997).

VD'ye neden olan enfarktüsler boyut ve yaş olarak değişkendir. Serebral korteksi, beyaz cevheri, bazal ganglia ve talamusu değişen kombinasyonlarda etkilerler. Özellikle orta ve posterior serebral arterin beslediği alanlarda enfarktüs daha siktir. Eski lezyonlar kistik hale gelebilir ve lokal ventrikül dilatasyonuna neden olabilir.

yonları ile birliktelik gösterir. Blessed ve arkadaşlarının (1968) yaptığı çalışmada demanslı felçli hastalarda iskemik nekrozun total volümü, demanslı olmayan felçli hastalardan daha çok bulunmuştur. Felçli hastalarda bilateral enfarktüsler ve baskın hemisferin daha fazla tutulması demans için risk faktörüdür ve hem radyolojik hem patolojik çalışmalarda klinik olarak VD tanısı almış hastalarda sık görülen özelliklerdir (Jayakumar ve ark. 1989). Tersine büyük intrakranial aterosklerozun yaygınlığı, beyin ağırlığı ve ventriküler genişlemenin yaygınlığı demans olan ve olmayan felçli hastalar arasında farklı değildir.

Özellikle kortikal alanlarla ilişkili birden fazla felçlerin demans gelişimi için zemin hazırladığı düşünülmektedir. Ancak bu konuda infarktın volümü ile demansın ağırlığının korelasyonu gibi bazı problemler vardır (Markesbery 1991). Kısmen küçük ve tek enfarktüsler eğer önemli bir lokalizasyonda ise bazı yüksek mental fonksiyonlarda azalmaya neden olabilmektedir. Bu durum 1993'deki VD kriterlerine göre VD'nin bir formu olarak kabul edilmekle birlikte (Roman ve ark. 1993) bazı kaynaklarda demansın çok "sınırlı yetersizlikler" olarak adlandırılmaktadır (Dearmond ve Stanley 1997). Nadir görülmeyle birlikte akinetik mutizm yapan mesensefalik enfarktüsler ve amnezik durum yapan bilateral talamik enfarktüsler veya temporal lob enfarktüsler bu tip stratejik tek enfarktüs demanslara örnek olarak verilebilir.

Multipl enfarktüslere bağlı gelişen demanslarda, çoğu vakada enfarktüse neden olan lezyon aterosklerozdur. İntrakranial ya da ekstrakranial kan damarlarında gelişen ateroskleroz lokal trombus veya emboliye yol açar. Serebral emboliye neden olabilecek kalp hastalıkları (atrial fibrilasyon yada myokard enfarktüsü gibi) ise enfarktüsün ikinci sık görülen nedenidir. Ancak bir çok hastalık enfarktüse neden olabilir ki, bunlar arasında berry anevrizma rüptürü, orak hücreli anemi, trombüse yol açan hematolojik komplikasyonlar, sistemik lupus eritematozus, çeşitli arterit formları ve hem idiopatik hem de infektif bazı herediter serebrovasküler hastalıklar sayılabilir (Mas ve ark. 1992, Sonninen ve Savantous 1987).

HİPOPERFÜZYON LEZYONLARI

Serebral hipoperfüzyona neden olan lezyonlar

hipokampus ve sınır zonu bölgesinde iskemik zedelenmeye neden olabilirler.

• **Hipokampal sklerozis (HS):**

HS epilepsi ile birliktelik gösteren ve üzerinde çok yoğun olarak çalışılan patolojik bozukluklardan birisidir. Ancak etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan son çalışmalarda HS ve temporal lob epilepsili olguların kontrol gruplarına göre interlökin-1 β geninde pleomorfizmle kuvvetli birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Bu pleomorfizmin bir proinflatuar sitokin olan interlökin-1 β 'nin yapımını arttırdığı ve buna bağlı olarak nöronal zedelenmenin artabileceği üzerinde durulmaktadır (Berkovic ve Jackson 2000).

Bunun dışında HS klinik olarak bir çok farklı demans tipinde görülebilen nöropatolojik bir bulgudur. AH, Lewy cisimli demans ve frontotemporal demans gibi primer dejeneratif demans olgularında, VD'de, bilateral medial temporal lob hipoksik iskemisinde, multipl serebral enfarktüslerde ve lökoensefalopatilerde saptanabilir. Yaşa bağlı gelişen demanslarda (80 yaş ve üzerinde) olguların %7.4-26'sında görülmekle birlikte demanslı genç hastalarda da bulunabilir (Ala ve ark. 2000).

HS'de, klasik olarak hipokampusun hassasiyetinden dolayı serebral hipoksik iskemi birliktelik gösterir. Kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı olarak gelişen hipotansiyon veya hipoksi ataklarının neden olabileceği düşünülmekle birlikte çoğu olguda böyle bir öykü saptanamamaktadır. Bir çok olguda nedenin iskemik olmaktan çok dejeneratif olduğu kabul edilmektedir. Çok az sayıda olguda HS demansın nöropatolojik tek bulgusu olduğundan 'pür demans' olarak adlandırılmaktadır.

Makroskopik olarak hipokampus belirgin olarak kalınlaşmıştır.

Mikroskopik olarak ise hipokampusa yoğun nöronal kayıp ve eşlik eden astrositik gliozis vardır.

• **Laminar kortikal nekroz:**

Laminar nekroz, genellikle lamina 3 ve 5 olmak üzere, orta kortikal tabakaları etkiler. Çok nadir olarak tam kat kortikal nekroz görülebilir. Nekroz genellikle sınır zonunda belirgindir (Ellison ve ark. 1998).

- **Sınır zonu enfarktüsleri:**

Genellikle ileri yaş grubundaki, şiddetli aterosklerozu olan, uzamış hipotansiyon atağı ve serebral kan akımında azalma atağı geçiren (örneğin operasyon sırasında veya kardiyak arrest sonrası) hastalarda görülür. Özellikle kafa travması sonrası gelişen ileri derecede artmış intrakranial basınca bağlı olarak gelişebilen bir komplikasyondur.

Enfarktüs genellikle kama şeklinde olup, tabanı pial yüzeydedir. Serebral hemisferler içinde simetrik olabilir ve genellikle nekrotik dokuya geri akım olmasına bağlı olarak hemorajik görünümündedir (Ellison ve ark. 1998).

NADİR LOKAL VASKÜLER BOZUKLUKLAR

- **CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy):**

İlerleyici subkortikal demanslara yol açan ve tekrarlayan iskemik felçlere neden olan, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Diğer belirgin semptomları arasında olguların %30'unda görülen aura ile birlikte migren ve mood bozuklukları sayılabilir (Joutel ve ark. 2000).

Genellikle beşinci veya altıncı dekatta başlar ve santral sinir sisteminde belirgin olmak üzere sistemik vaskülopati söz konusudur. Beyinde arteriopatı esas olarak küçük serebral arterleri etkiler ve damar düz kas hücrelerinin sonunda kaybolmasına neden olan belirgin değişikliklere yol açar (Ellison ve ark. 1998).

Makroskopik olarak kortikal ve subkortikal atrofi vardır. **Mikroskopik olarak ise** subkortikal beyaz cevherde miyelin kaybı, astrositozis ve lakünler görülür. Küçük arterlerde ise fibrozis izlenir ve media tabakasında eozinofilik, PAS (periodic acid-Schiff) pozitif, amiloid negatif granüler materyal depolanması söz konusudur. Derideki arterioller gibi periferik arterlerde de benzer depolanma vardır.

CADASIL olan hastalarda 19. kromozomun kısa kolunda *Notch 3* geninde mutasyon vardır ve otozomal dominant geçiş söz konusudur. Ancak Joutel ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda CADASIL'i kuvvetle düşündüren bulgular olmasına karşın aile

öyküsü saptanamamıştır. Yapılan genetik çalışmalarda *Notch 3* geninde heterojen Arg182Cys mutasyonu saptanmıştır. De novo, kalıtsal olmayan mutasyonlar nedeni ile aile öyküsünün olmaması CADASIL tanısını ekarte ettirmemelidir (Joutel ve ark. 2000).

CADASIL Binswanger hastalığı ile benzer bulgular göstermekle birlikte ailesel özelliği ve damar duvarında biriken anormal materyalin varlığı ayırıcı tanısında en önemli bulgulardır.

- **Serebral Amiloid Anjiopatı (CAA):**

Serebral amiloid anjiopatı, serebral korteks ve leptomeninglerde arteriollerin media tabakasında β -amiloid peptid birikimi olarak tanımlanır. Bunun sonucunda arterial duvar belirgin olarak zayıflayarak damar rüptürü ve lobar hemorajiler ortaya çıkar. Meydana gelen hemorajiler hemen daima serebraldir. Primer travmatik olmayan serebral hemorajilerin en sık ikinci nedenidir ve olguların ortalama %10-15'ini oluşturur (Ellison ve ark. 1998). En sık AH, Down sendromu ve yaşlılıkla birlikte. Daha az olarak ağır CAA iskemik beyin lezyonları ve granümatöz anjitis ile birlikte gösterir (Vinters 2001). Damar duvarında biriken A β - peptid 4 kD ağırlığında olup, amiloid prekürsör protein (APP) adı verilen daha büyük bir prekürsör proteinden köken alır. Amiloid ile yüklü kan damarları boyunca kan akımının kısmen azalması ilerleyici demansa da neden olabilir. CAA'lı olgularda sık görülen A β -içeren senil plaklar aynı zamanda AH'de önemli bir patolojik bulgudur.

Serebral amiloidoze eşlik eden mikroanjiopatiler mikroanevrizmalar, hyalinosis, değişen derecelerde inflamasyon, fibrinoid nekroz ve nadiren trombüs varlığı ile karakterlidir. Görülen mikroanevrizmalar hematoksilen eozin kesitlerde hipertansiyonda görülen mikroanevrizmalardan ayrılmaz.

CAA'nın daha nadir ailesel - yöresel formları tanımlanmıştır (Grabowski ve ark. 2001):

- *Hereditär sistatin-c amiloid anjiopatı (HCCAA) veya Icelandic CAA*; otozomal dominant geçiş gösteren, genç erişkinlerde ya da orta yaşlılarda beyin kanaması ile ilişkili, biyokimyasal olarak da A β -CAA'dan farklı olan bir formdur. HCCCA kodon 68'de glutaminin leusin ile tek nükleotid yer değiştirmesi sonucu sistatin C'nin mutant formunun damarlarda birikimi ile karakterizedir.

- *Dutch CAA*: Otozomal dominant olarak geçen, beyin arteriollerinde amiloid birikimi sonucu orta yaşlı ve yaşlı hastalarda beyin kanamasına neden olan bir CAA formudur. Nöröpillerdeki amiloid ve preamiloid birikimi Alzheimer hastalığına göre daha azdır. Amiloid prekürsör proteinin (APP) 693. kodonunda mutasyon sonucu oluşur; biriken amiloid A β proteini ile ilişkilidir.

- APP'nin 692. ve 694. kodonunda mutasyon sonucu CAA'nın demans ile beraber beyin kanamasına neden olan bir formu da tanımlanmıştır.

• **Serebral Vaskülitler:**

A. Santral Sinir Sisteminin Primer Anjiitisi:

Muhtemel multifaktöryel bir orijine sahiptir. Otoantijenlere veya virüslere karşı beklenmedik bir yanıtla bağlı olabilir. Bazı vakalarda etiyolojide varisella-zoster virusünün rol aldığı ve hepatit C vakaları ile birliktelik olabileceği gösterilmiştir. Oldukça nadir olup her yaşta, en sık ise 40-60'lı yaşlar arasında görülür. Sedimentasyon hızı dev hücreli arterit ve diğer sistemik vaskülitlerin tersine sıklıkla normaldir.

Makroskopik ve mikroskopik özellikleri sistemik dev hücreli arterite benzer. Willis poligonu ve dallarını da içeren parankimal kan damarları çevresinde ve leptomeninkslerde yaygın granülo-matöz inflamasyon vardır. Granülomlarda dev hücreler bulunabilir ve fibrinoid nekroz sık görülen bir bulgudur (Ellison ve ark. 1998).

B. Büyük Arterleri Etkileyen Anjiitis ve Vaskülitis:

Santral sinir sistemini besleyen ana arterleri etkileyen iki tip arterit tablosu vardır:

a. Dev Hücreli Arterit (Temporal Arterit)

İlk kez 1890 yılında Hutchinson tarafından tanımlanmıştır. Karotis, vertebral arterler ve onların ana dalları gibi büyük ve orta boydaki arterleri tutarlar. Ancak aorta ve onun ana dalları da etkilenir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insidansı 50 yaşın üzerindeki popülasyonda yılda 15-30/100 000 olarak bulunmaktadır (Weidner 2001).

Dev hücreli arteritin nedeni bilinmemektedir. Hastaların birinci derece akrabalarında da görülebilmesi, beyaz ırkda daha sık olması ve HLA

- DR4 ile birlikteliğinin sık olması genetik eğilimi düşündürmektedir. Farklı coğrafi bölgelerde farklı oranlarda görülmesi iklim veya diğer coğrafi faktörlerin etkili olabileceğini göstermektedir. Görülme sıklığının 50 yaşından sonra artması ve kadınlarda daha sık görülmesi yaş ve belki de hormonal değişikliklerin katkısını düşündüren verilerdir. Üzerinde durulan bir başka görüş ise arter duvarındaki elastik komponente karşı anormal granülo-matöz reaksiyon olduğu şeklindedir (Weidner 2001).

Klinik olarak görülebilen semptomlar arasında halsizlik, ateş, baş ağrısı, çenede kladikasyon, görme kaybı, saçlı deride hassasiyet (bazen nekroz ile birlikte) ve polimyalgia romatica sayılabilir. Polimyalgia romatica vakaların %75'inde görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle oldukça yüksektir ancak %1-2 vakada normal veya hafifçe yüksektir.

Amerikan Romatoloji Koleji'nin (ACR) dev hücreli arterit tanısı için 1990 yılında getirdiği kriterler şunlardır (Hunder ve ark. 1990):

1. Hastalığın başlangıç yaşı 50 yaşın üzerinde olması,
2. Yeni başlamış lokalize baş ağrısı varlığı,
3. Temporal arterde hassasiyet veya temporal arter pulsasyonlarında azalma,
4. Eritrosit sedimentasyon hızınının 50 mm/saat üzerinde olması,
5. Arteriel biyopsi örneğinde mononükleer hücre hakim infiltrasyon veya multinükleer dev hücrelerle karakterli granülo-matöz inflamasyonla karakterli destrüktif arterit tablosunun olması.

İnflamatuvar lezyon tutulan damar boyunca düzensiz olarak dağılım gösterdiği için bir çok örnek almak gerekir. **Mikroskopik olarak** aktif granülo-matöz inflamatuvar olay vardır. Dev hücreler eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Genellikle internal elastik laminada lokalizedir. Daha az sıklıkta media tabakasındaki yoğun granülo-matöz inflamasyon adventisyaya yayılım gösterebilir. Bazen inflamasyon kan damarında obstrüksiyona veya damar duvarında zayıflamaya bağlı rüptüre neden olabilir. İnternal elastik lamina sıklıkla fragmantedir ve histokimyasal olarak gümüş boyası ile

görülebilir. Olguların yaklaşık %50'sinde nötrofil ve eozinofil içeren lenfomononükleer hücrelerin ege-
men olduğu mikst inflamasyonla karakterli panar-
terit tablosu da görülebilir.

b. Takayasu Arteriti:

Aorta ve ana dallarının (proksimal koroner ve renal arterler de dahil) ve elastik pulmoner arter-
lerin kronik, nonarteriosklerotik inflamatuvar
hastalığıdır. Nedeni bilinmemektedir. Tüm dünya-
da görülmele birlikte doğu ülkelerinde daha sıktır.
Tipik olarak 15-45 yaş arasındaki genç kadınları
etkiler. İnsidansı yılda ortalama 2.6/1.000.000
olarak bildirilmektedir.

Nabızsızlık hastalığı ve aortik ark sendromu en sık
klinik bulgularıdır. Obliteratif lezyonlar sık olmakla
birlikte, %20 olguda özellikle aorta olmak üzere
etkilenen damarda anevrizmal hastalık görülebilir.
Ateş, miyalji, artralji, kilo kaybı ve anemi gibi non-
spesifik semptomlar sıktır (Weidner 2001).

Amerikan Romatoloji Koleji'nin (ACR) Takayasu
arteriti tanısı için 1990 yılında getirdiği kriterler
şunlardır:

1. Hastalığın başlangıcının 40 yaşından önce
olması,
2. Ekstremitelerde kladikasyon olması,
3. İki kol arasında sistolik kan basıncının 10 mm
Hg'dan daha fazla farklı olması,
4. Subklavian arter veya aorta üzerinde şişkinlik,
5. Tüm aortada ve primer dallarında arteriografik
olarak daralma veya tıkanma bulguları,
6. Proksimal üst ya da alt ekstremitelerin büyük
arterlerinde tıkanma.

Bu 6 kriterden 3 ya da daha fazlasının olması
Takayasu arteriti tanısında %90.5 sensitif, %97.8
spesifiktir.

Mikroskopik olarak erken evrede aorta ve dal-
larında media ve adventisya tabakalarında
granülomatöz inflamasyon görülür. Değişen hızlar-
da hastalık ilerleyerek intimal hiperplazi, medial
dejenerasyon ve adventisyal fibrozis ile karakterli
sklerotik evreye gelir. Aorta ve tutulan arterlerde
segmental daralma iskemiyeye yol açabilir. Takayasu
arteritinin bir özelliği kronolojik gelişimi sırasında
farklı evrelerde farklı histopatolojik değişiklikler

içermesidir. Erken ya da aktif evresinde biyopsi
tanısaldır; transmural inflamasyon ve yama tarzın-
da medial muskuloelastik tabakanın yıkımı ile bir-
likte granülomatöz arterit görülür. İnflamatuvar
hücreler predominant olarak lenfositlerdir ve medi-
ada sınırlıdır. Değişen sayılarda dev hücre ola-
bilir. Tedavi sonrası uzun dönemden sonra hastalık
yeniden aktive olursa, aynı aktif hastalık tablosu
görülebilir. İlerleyici intimal ve adventisyal fibrozis,
az sayıda lenfositositik infiltrasyon ve mediada
aşırı skar iyileşmekte olan ve iyileşmiş arteriti gös-
terir (Weidner 2001).

C. Diğer Vaskülitler:

a. Poliarteritis nodoza: Küçük ve orta boy
arterleri etkileyen segmental nekrotizan sistemik
vaskülit tablosudur. Hemen her organ tutula-
bilmekle birlikte akciğer tutulumu çok nadirdir.
Başlangıçta idiopatik bir hastalık olarak kabul
edilmekle birlikte, son çalışmalarda poliarteritis
nodozaya eşlik eden bazı antiteler tanımlanmıştır
(anti-nötrofilik sitoplazmik antikor pozitifliği
(ANCA), enfeksiyonlar (özellikle Hepatit B ve C)
ve özellikle sistemik lupus eritematozus ve roma-
toid artrit gibi bağ doku hastalıkları). Klinik olarak
kilo kaybı, ateş, nonspesifik kronik inflamasyon
bulguları (anemi, sedimentasyon hızında artma
gibi) mevcuttur. Yıllık insidansı 2-3/100 000 000
olarak bildirilmektedir. Görülme yaşı 10-80 yaş
gibi geniş bir aralığa sahip olmakla birlikte erişkin-
lerde sıktır. Erkeklerde 2 kat daha fazla görülür.
Santral sinir sistemi tutulumunu gösteren bulgular
görme bozuklukları ve fokal nörolojik defektlerdir.

Mikroskopik olarak vasküler zedelenme temel
histolojik bulgudur. Venler ve büyük elastik arterler
nadiren etkilenirler. İnflamatuvar olay arterin hücre-
sel ve yapısal komponentinde nekrotizan hasara
neden olur. Etkilenen organda iskemiyeye, infarkt ve
hemoraji görülür. Karakteristik histopatolojik gö-
rüntüsü fibrinoid arterittir. Fibrinoid lezyonlarda
arterin yapısal ve hücresel komponentleri, endote-
lial ve düz kas hücreleri, elastik lamina ve kollajen
zedelenmesi görülür. Arter duvarında fibrin ve nö-
trofilden zengin proteinöz madde birikir. Akut nek-
rotizan lezyonlara ek olarak aynı anda onarım
başlar; myointimal veya fibroblastik hücreler fibri-
noid matriks içinde proliferer olurken kronik infla-
matuar hücreler nötrofillerin yerini alır (Bonsib
2001).

b. Churg-Strauss sendromu (Allerjik anjiitis ve granülomatozis): Allerjik rinit ve/veya astma ile birlikte periferik kanda eozinofili ile karakterli sistemik vaskülit tablosudur. Vaskülit Wegener granülomatozisine çok benzer. Bazı araştırmacılar Churg-Strauss sendromunun atopili hastalarda Wegener granülomatozisi veya poliarteritis nodozayı temsil ettiğini düşünmektedir. Gastrointestinal sistem ve kalp tutulumu sık olmasına karşın, böbrek tutulumu ve tıkaçıcı anevrizmal orta boy damar lezyonları nadirdir. Olguların çok büyük bir yüzdesinde damar lezyonlarında IgE immün kompleks birikimi saptanabilir. Santral sinir sistemi tutulumu ise olguların %20-40'ında görülebilir. Birçok hastada ANCA pozitifliği mevcuttur. Histolojik olarak tutulan küçük ve orta boydaki arterlerde, kapillerler ve venüllerde fibrinoid nekroz ve eozinofilik granülomatöz inflamasyon vardır (Magro ve Crowson 2001).

c. Wegener Granülomatozisi: Godman ve Churg tarafından 1954 yılında ileri sürülen tanısız klasik Wegener triadına göre Wegener granülomatozisi şöyle tanımlanmaktadır:

- Üst ve/veya alt solunum yollarında nekrotizan granülomatöz inflamasyon,
- Hem arter hem de venleri tutan sistemik veya fokal nekrotizan vaskülit,
- Fokal nekrotizan glomerülit.

Ancak bu klasik triad her zaman olmayabilir. Alışılmadık başlangıç klinik bulguları arasında fasial paksi, hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği, üretral divertikulum, granülomatöz mastit, subaraknoidal kanama ve trakeal stenoz sayılabilir. Santral sinir sistemi, olgularının yaklaşık %8'inde tutulur ve makroskopik olarak aşırı nekroz içerdiği için beyin absesine benzer. Histolojik olarak ise fibrinoid nekroz, küçük arter ve venlerde inflamatuvar hücreler ve belirgin dev hücre içeren granülomlar vardır (Eunhee ve Colby 2001).

d. Lenfomatoid Granülomatozis: Primer santral sinir sistemi lenfoması ve vaskülit arasında

geçiş lezyonu olduğu düşünülen tartışmalı bir antitedir. Olguların %10-15'inde santral sinir sistemi tutulumu vardır. Serebral (intraparankimal) arter ve arteriollerde anjiodestrüktif lezyonlar ve sıklıkla fibrinoid nekrozun eşlik ettiği atipik lenfositlerin transmural infiltrasyonu ile karakterizedir (Ellison ve ark. 1998).

• **Antifosfolipid Antikor Sendromu:**

Fosfolipidlere bağlanan antikorlar tekrarlayan venöz ve arteriel trombozları da içeren çeşitli tromboembolik olaylarla birliktelik gösterirler. Bu olayların yaklaşık %20'si serebral dolaşımı etkiler. Antifosfolipid antikorları viral enfeksiyonlar sırasında ya da sonrasında veya klorpromazin alan hastalarda düşük seviyelerde genellikle geçici bir bulgu olarak saptanabilir. Ancak bu durumlar tromboembolik olaylar için bir risk taşıyacak düzeyde değildir. Bunun dışında sistemik lupus eritematozuslu olguların %30-50'sinde ve bazı diğer otoimmün hastalıkları olan olgularda antifosfolipid antikorlar yüksek seviyelerdedir ve trombotik hastalıklar için önemli bir risk oluştururlar. Optik atrofi, sistemik enfarktüsler (örneğin miyokardial enfarktüs), tekrarlayan fetal kayıplar (plasentada mikrotrombüsle birlikte) ve livedo retikularis, antifosfolipid antikor sendromlu olgularda hiperkoagülasyona bağlı olarak görülebilen diğer klinik tablolarıdır.

Fosfolipidlere bağlanan antikorlara ek olarak venöz veya arteriel trombozis, trombositopeni veya tekrarlayan düşüklere bir veya birden fazlasının olması antifosfolipid antikor sendromu olarak tanımlanmaktadır. SLE gibi hastalıkların komplikasyonu dışında gelişen olgulara primer antifosfolipid antikor sendromu adı verilmektedir ve erkeklerde daha sık olarak görülmektedir. Orta yaş grubunda tekrarlayan küçük damar trombozlarına bağlı felçler en sık klinik tablodur ve vasküler demansa ilerleyebilir.

Makroskopik olarak serebral damarlar trombüs tarafından tıkanmıştır ve enfarktüs oluşumuna neden olur (Ellison ve ark. 1998).

KAYNAKLAR

Ala T, Beh GO, Frey WH (2000) Pure hippocampal sclerosis, a rare cause of dementia mimicking Alzheimer disease. *Neurology*, 54:843-848.

Berkovic SF, Jackson GD (2000) The hippocampal sclerosis whodunit: Enter the genes. *Ann Neurol*, 47;5:557-558.

Blessed DG, Tomlinson BE, Roth M (1968) The associations between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*, 114:797-811.

Bonsib SM (2001) Poliarteritis nodoza. *Semin Diag Pathol*, 18;1: 14-23.

Brown WD, Frackowiak RSJ (1991) Cerebral blood flow and metabolism studies in multi-infarct dementia. *Alz Dis Assoc Disord*, 5:131-143.

Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D ve ark. (1992) Criteria for the diagnosis of ischaemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 42:473-480.

Chui HC, Mack W, Jacks J ve ark. (2000) Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Arch Neurol*, 57:191-196.

Cotran RS, Kumar V, Collins T (1999) Blood vessels, Robbins Patologic Basis of Disease. 6. Baskı, WB Saunders Company, s.498-509.

Dearmond SJ, Stanley BP (1997) Vascular dementia, Greenfield's Neuropathology. Graham DI, Lantos PL (Ed), 6. Baskı, s.204-213.

Ellison D, Love S, Chimelli L ve ark. (1998) Vascular dementia, Neuropathology. 1. Baskı, Mosby, s.31.30-31-34.

Eunhee SY, Colby TV (2001) Wegener's Granulomatosis. *Semin Diag Pathol*, 18;1:34-46.

Hunder GG, Bloch DA, Michel BA ve ark. (1990) The ACR criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*, 33:1122-1128.

Jayakumar PN, Taly AB, Shanmugam V ve ark. (1989) Multi-infarct dementia: A computed tomographic study. *Acta Neurol Scand*, 73:292-295.

Joutel A, Dodick DD, Parisi JE ve ark. (2000) De novo mutation in the Notch 3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol*, 47:388-391.

Magro CM, Crowson AN (2001) The cutaneous neutrophilic vascular injury syndromes: A review. *Semin Diagn Pathol*, 18;1:47-58.

Markesbery WR (1991) Comments on vascular dementia. *Alz Dis Assoc Disord*, 5:149-153.

Mas JL, Dilouya A, de Recondo J (1992) A familial disorder with subcortical ischaemic strokes, dementia and leukoencephalopathy. *Neurology*, 42:1015-1019.

Rocca WA, Hofman A, Brayne C ve ark. (1991) The prevalence of vascular dementia in Europe: Facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol*, 30:817-824.

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T ve ark. (1993) Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43:250-260.

Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F (2000) Vascular risk factors in dementia. *J Neurol*, 247:81-87.

Sonninen V, Savontaus ML (1987) Hereditary multi-infarct dementia. *Eur Neurol*, 27:209-215.

Sonninen V, Savontaus ML, Oks J (1984) Hereditary multi-infarct dementia: Clinical, genetic and neuroradiological studies of one family. *Acta Neurol Scand*, 69(Suppl 98):289-290.