

The Relationship between Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Impairment after Minor Stroke

Bing Zhao, Renliang Zhao*

The Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: *15764236948@163.com

Received: Apr. 5th, 2020; accepted: Apr. 22nd, 2020; published: Apr. 29th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the effects of cerebral small vessel disease (CSVD) on cognitive impairment after minor stroke. **Methods:** The patients with minor stroke were collected from October 2017 to September 2019 in the Department of Neurology, affiliated Hospital of Qingdao University, and the CSVD score and cognitive impairment score were carried out. The patients were divided into cognitive impairment group and non-cognitive impairment group. Logistic regression analysis was used to screen the independent risk factors of cognitive impairment in 3 months after onset. **Results:** Multivariate logistic regression analysis showed that years of education, number of PVS, WMH Fazekas scores, and the total burden of CSVD were independent risk factors for cognitive impairment in 3 months after minor stroke. **Conclusions:** Years of education, number of PVS, WMH Fazekas scores and the total burden of CSVD are independent risk factors for cognitive impairment after minor stroke.

Keywords

Minor Stroke, Cerebral Small Vessel Disease, Cognitive Impairment

脑小血管病与轻型卒中后认知障碍的关系

赵冰, 赵仁亮*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛
Email: *15764236948@163.com

收稿日期: 2020年4月5日; 录用日期: 2020年4月22日; 发布日期: 2020年4月29日

*通讯作者。

摘要

目的: 探究脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)对轻型卒中后认知障碍的影响。**方法:** 收集2017年10月到2019年9月期间在青岛大学附属医院神经内科就诊的轻型卒中患者, 进行CSVD评分及认知障碍评分, 将发病3个月的患者分为认知障碍组和非认知障碍组, 采用logistic回归分析筛选发病3个月时认知功能障碍的独立危险因素。**结果:** 多因素logistic回归分析显示, 教育年限、PVS数量、脑白质高信号Fazekas评分、CSVD总体负担是轻型卒中后3个月认知障碍的独立危险因素。**结论:** 综上所述, 教育年限、PVS数量、WMH Fazekas评分、CSVD总体负担是轻型卒中后3个月认知障碍的独立危险因素。

关键词

轻型卒中, 脑小血管病, 认知障碍

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、神经影像、病理综合征[1]。脑小血管病的磁共振影像学表现有新发小的皮质下梗死(Recent Small Subcortical Infarct, RSSI)、可能为血管起源的脑白质高信号(White Matter Hyperintensity of Presumed Vascular Origin, WMH)、脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)、血管周围间隙(Perivascular Space, PVS)、可能为血管起源性腔隙(Lacune of Presumed Vascular Origin, Lacune) [2]。CSVD 是老年人中最常见的脑血管疾病, 也是一种全身性、全脑性的慢性重大疾病, 为老龄化社会带来沉重的疾病负担。CSVD 不仅可以引起急性症状, 如腔隙性脑梗死、脑出血等, 占症状性卒中的 20%, 同时也可隐匿起病, 如痴呆、步态障碍、尿潴留及情绪障碍等[3]。20%~40%的老年性痴呆与 CSVD 相关[4]。轻型卒中患者常合并不同程度的 CSVD, CSVD 会影响卒中后认知障碍的形成及预后[5] [6]。

2. 对象和研究方法

2.1. 研究对象

前瞻性收集 2017 年 10 月到 2019 年 9 月期间在青岛大学附属医院神经内科就诊的轻型卒中患者 221 例患者作为研究对象。本研究入选患者资料获得受试者的知情同意, 并在我院伦理委员会备案。

纳入标准: 1) 轻型卒中中定义为美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≤ 3 分的急性缺血性脑卒中[7], 并经颅脑 CT 或颅脑磁共振证实; 2) 年龄 ≥ 18 岁, 临床资料完整, 发病至就诊时间 ≤ 7 天; 3) 意识清楚, 无精神疾病史, 无药物依赖史; 4) 患者与家属充分知情, 同意签署确认书。**排除标准:** 1) 接收溶栓或血管内治疗的患者; 2) 有神经系统其他疾病(如颅内感染、帕金森病、癫痫、脑肿瘤、脱髓鞘病、遗传变性病等)的患者; 3) 合并其他影响认知功能的疾病(如阿尔兹海默病、癫痫等)和服用药物或酗酒影响认知功能者; 4) 功能性精神异常, 包括焦虑、抑郁状态的患者; 5) 有其他严重的心、肝、肾及血液系统等内科疾病的患者; 6) 因各种原因(语言障碍、听力障碍、视力

障碍、运动障碍等)不能完成神经心理学检测的患者; 7) 因心脏起搏器、支架置入、右臂恐惧症等不能行头部磁共振检查者; 8) 合并心肺、肝肾功能障碍者; 9) 随访缺失;

2.2. 基线资料收集

所有患者在收入院后由两名经验丰富的神经内科医师明确轻型卒中诊断。详细记录患者基线资料: ① 患者的一般情况: 姓名、性别、年龄、BMI、受教育年限; ② 脑血管病危险因素: 高血压、收缩压、舒张压、糖尿病、血脂水平、缺血性心脏病、同型半胱氨酸水平、吸烟、饮酒; ③ 常规实验室检查: 甘油三酯、血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL)、同型半胱氨酸及空腹血糖。④ 影像学资料记录: 入院 7 天完善颅脑磁共振检查, 记录小血管病分布情况; ⑤ 入院完善蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行认知功能评估。

2.3. CSVD 总体负担评分

根据 Staals 等[8]提出的 CSVD 总体负担评分法包括: 早期融合的深部 WMH (Fazekas score 2/3) [9] 或不规则的已延伸到深部白质的脑室旁 WMH (Fazekas score 3) 评为 1 分; ≥ 1 个腔隙(<15 mm)评为 1 分; ≥ 1 个 CMBs (<5 mm)评为 1 分; 中-重度基底节区 PVS (半定量量表 2~4 分级) [10] 评为 1 分。CSVD 总评分为 0~4 分, 评分越高, 表示 CSVD 病情程度越重。

2.4. 影像学检查方法

全部入组患者均完善颅脑 MRI, MRA 检查及头颈部 CTA 检查。

2.5. 神经心理学评估

所有研究对象入组时应用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行认知功能评估, 总分共 30 分, ≥ 26 分为认知正常, <26 分为存在认知损害, 若受教育年限 ≤ 12 年者, 则加 1 分, 总分越高, 说明认知功能越好[11]。

2.6. 统计学分析

所得数据应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析, 计量资料符合正态分布的用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布的用中位数及四分位数间距表示, 组间比较, 用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 应用单因素 logistic 回归分析筛选轻型卒中后认知障碍的危险因素, 应用多因素 logistic 回归分析确定轻型卒中后认知障碍的独立危险因素, $P < 0.05$ 有临床意义。

3. 结果

3.1. 研究对象基线资料

根据纳入排除标准共入组轻型卒中患者 221 例, 根据纳入排除标准共入组轻型卒中患者 221 例, 随访 3 个月后, 3 例失去联系, 4 例未完成相关量表检查, 3 例出现焦虑抑郁症状, 2 例死亡, 最终 209 例顺利完成随访。患者的年龄为 41~79 岁, 平均年龄 61.65 ± 9.75 岁, 其中男性患者 130 例(62.20%), 女性患者 79 例(37.80%), 随访 3 个月后, 共有 127 名患者出现认知障碍, 将轻型卒中后发病 3 个月的患者分为认知障碍组与非认知障碍组, 进行组间临床资料的比较, 两组间在年龄、受教育年限、CMB 数量、Lacune 数量、PVS 数量及 WMH Fazekas 评分方面差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of basic data of patients between cognitive impairment and non-cognitive impairment
表 1. 认知障碍及非认知障碍组基线资料比较

变量	随访 3 个月			P 值
	认知障碍(127)	非认知障碍(82)	检验值	
人口统计学因素				
年龄($\bar{x} \pm s$)	62.72 \pm 9.76	59.63 \pm 9.79	-2.23	0.027
性别(男)(n, (%))	77 (60.6%)	53 (64.6%)	0.340	0.560
受教育年限($\bar{x} \pm s$)	5.98 \pm 4.03	7.18 \pm 4.28	0.059	0.041
BMI (M(IQR))	24.22 (22.33~26.23)	24.18 (23.03~26.46)	-0.673	0.501
血管危险因素(n, (%))				
吸烟(n, (%))	48 (37.79%)	35 (42.68)	0.497	0.481
饮酒(n, (%))	43 (33.4%)	30 (36.6)	0.163	0.686
高血压(n, (%))	77 (60.6%)	44 (53.7%)	0.993	0.319
收缩压($\bar{x} \pm s$)	154.72 \pm 23.715	149.2 \pm 21.46	-1.705	0.09
舒张压($\bar{x} \pm s$)	88.04 \pm 13.56	84.33 \pm 13.92	-1.911	0.057
糖尿病(n, (%))	25 (19.7)	22 (26.8)	1.459	0.227
空腹血糖(M(IQR))	5.09 (4.55~6.35)	5.53 (4.76~7.92)	-1.964	0.05
HDL(M(IQR))	1.17 (1.03~1.33)	1.15 (0.98~1.39)	-0.226	0.821
LDL(M(IQR))	2.59 \pm 0.81	2.74 \pm 0.91	1.228	0.221
甘油三酯(M(IQR))	1.50 (1.01~3.41)	1.55 (1.15~2.88)	-0.629	0.529
总胆固醇($\bar{x} \pm s$)	3.66 \pm 1.77	3.86 \pm 1.67	0.808	0.420
缺血性心脏病(n, (%))	13 (10.2%)	13 (15.8%)	1.443	0.230
同型半胱氨酸(M(IQR))	11.7 (10.1~15.4)	11.46 (9.54~13.24)	-1.564	0.118
卒中类型				
大动脉(n, (%))	41 (32.3%)	26 (31.7)	0.008	0.931
小动脉(n, (%))	85 (66.9)	55 (67.1)	0.000	0.983
心源性(n, (%))	1 (1.21%)	1 (0.78%)	0.098	0.754
CSVD 分布特征				
CMBS 数量(M(IQR))	3 (1~6)	1 (0~1)	-8.611	0.000
PVS 数量(M(IQR))	10 (6~14)	7 (5~9)	-4.014	0.000
Lacune 数量(M(IQR))	1 (0~1)	0 (0~0)	-6.666	0.000
WMH Fazekas 评分(M(IQR))	3 (2~4)	1 (1~2)	-7.566	0.000
CSVD 总体负担(M(IQR))	2 (2~3)	1 (0~1)	-11.051	0.000

注: BMI 体重指数; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白; CMB: 脑微出血; PVS 血管周围间隙; Lacune 腔隙; WMH: 可能为血管起源的脑白质高信号; CSVD 脑小血管病。

3.2. 轻型卒中后认知障碍的危险因素筛查

将表 1 中的变量纳入单变量 logistic 回归分析, 结果显示, 轻型卒中发病后 3 个月认知障碍与年龄、教育年限、皮质梗死灶、WMH Fazekas 评分、PVS 数量、Lacune 数量、CMBs 数量以及 CSVD 总体负担均存在显著相关性($P < 0.05$); 进一步的多变量 logistic 回归分析显示, 教育年限、PVS 数量、WMH Fazekas 评分、CSVD 总体负担是轻型卒中后 3 个月认知障碍的独立危险因素(见表 2)。

Table 2. Risk factors analysis of cognitive impairment after minor stroke
表 2. 轻型卒中后认知障碍危险因素分析

变量	随访 3 个月	
	OR 值(95%可信区间)	P 值
单因素二元 logistic 回归分析		
年龄	1.033 (1.003~1.063)	0.028
受教育年限	0.932 (0.870~0.998)	0.042
收缩压	1.011 (0.998~1.024)	0.091
舒张压	1.021 (0.999~1.042)	0.060
同型半胱氨酸	1.052 (0.996~1.110)	0.069
CMBs	2.932 (2.068~4.158)	0.000
PVS	1.136 (1.064~1.214)	0.000
Lacune	3.281 (1.948~5.525)	0.000
WMH Fazekas 评分	1.768 (1.445~2.163)	0.000
CSVD 总体负担	24.262 (10.425~56.463)	0.000
多因素 logistic 回归分析		
教育水平	0.830 (0.707~0.974)	0.023
PVS	1.179 (1.040~1.337)	0.010
WMH Fazekas 评分	1.417 (1.153~1.743)	0.001
CSVD 总体负担	26.713 (8.262~86.373)	0.000

注: CMB 脑微出血; PVS 血管周围间隙; Lacune 腔隙; WMH 可能为血管起源的脑白质高信号; CSVD 脑小血管病。

4. 讨论

4.1. 轻型卒中后认知障碍的危险因素

轻型卒中后认知障碍的发生是一个隐匿且漫长的过程, 在疾病进展的中后期进行干预治疗, 特别是发生痴呆后再开始治疗, 虽可能延缓认知功能减退进程, 但已有的损害大多是不可逆的, 因此预防应为最重要的手段。目前已知的 PSCI 的危险因素有 1) 人口学因素: PSCI 与教育、年龄密切相关: 年龄 > 65 岁, PSCI 发病率升高, 教育水平与认知下降呈负相关[12] [13]; 2) 既往史及个人史: 无症状性脑小血管病[14]、高血压、糖尿病、心血管疾病、卒中病史、肥胖、代谢综合征、吸烟、饮酒及饮食结构等[15] [16]; 3) 卒中位置、复发性: 研究表明, 基底节[17]、内囊、丘脑、胼胝体[18]、角回[19]处梗死灶更容易出现卒中后认知障碍; 复发性脑卒中患者较首发脑卒中患者, 认知障碍的发生率更高[12] [20]。本研究结果表明, 在对轻型卒中患者进行的长期 3 个月的随访研究结果表明, 受教育年限、PVS 数量、WMH Fazekas 评分、CSVD 总体负担均为轻型卒中后 3 个月认知障碍的独立危险因素。

4.2. CSVD 总体负担对轻型卒中后认知障碍影响的相关研究

CSVD 多数为隐匿起病、缓慢进展, 且临床缺乏特异性表现[21]。多项研究表明, CSVD 是轻型卒中后认知障碍发生及进展的重要预测因素[22], 既往研究多探究单一 CSVD 磁共振特征对轻型卒中后认知障碍的影响, 本研究表明, CSVD 总体负担是轻型卒中后认知障碍的独立危险因素, 而其单一 CSVD 表现, WMH Fazekas 评分、PVS 数量、CMBs 数量也均为轻型卒中后认知障碍的独立危险因素, 与其他随访研究结果基本相符。Uiterwijk 等[23]在纳入 130 名高血压患者进行 5 年的长期随访研究, 结果表明,

CSVD 总体负担是高血压患者远期认知障碍的危险因素。Liang 等[24]对 451 名首发缺血性卒中中进行随访研究发现, CSVD 总体负担越高代表全脑慢性损伤程度越重, 且其与发病 1 年后认知水平下降密切相关, 主要影响认知域为定向力、计算力以及语言复述能力。Staals 等[25]的一项大型研究表明, CSVD 总体负担与健康老年人群的认知下降显著相关, 即使排除 WMH 影响后, 这种显著相关性仍存在。Del [26]等在一项纳入 331 名 60 岁老年人研究中表明, CSVD 总体负担与卒中后认知障碍具有显著相关性。研究表明, 各种 CSVD 存在相似的发病机制, 颅内 CSVD 表现往往不是单一存在[27] [28], 而本研究表明, WMHFazekas 评分、CMBs、PVS 等均与轻型卒中后认知下降具有显著的相关性, 因此多种神经影像学特征合并存在的脑小血管病可能提示更广泛的脑微结构损伤, 而 CSVD 总体负担可以结合多种 CSVD 影像学表现, 代表了大脑的整体损害程度, 对预测轻型卒中后认知障碍有更重要的意义。

综上所述, CSVD 总体负担与轻型卒中后认知障碍密切相关, 可作为轻型卒中后认知障碍的独立预测因素。

5. 文章的局限性

本研究患者在随访过程中, 未能复查颅脑磁共振, 不能完全排除 CSVD 进展对认知造成的影响; 另外, 影响认知的海马体积、皮质萎缩程度、淀粉样变均未排除影响, 仍需大量临床试验进一步探究。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
- [2] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [3] Pantoni, L. (2010) Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *The Lancet Neurology*, **9**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- [4] Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., *et al.* (2011) Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **42**, 2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- [5] Norrving, B. (2015) Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *Journal of Stroke*, **17**, 94-100. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.94>
- [6] Charidimou, A., Pantoni, L. and Love, S. (2016) The Concept of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: A Road Map on Key Definitions and Current Concepts. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **11**, 6-18. <https://doi.org/10.1177/1747493015607485>
- [7] Fischer, U., Baumgartner, A., Arnold, M., *et al.* (2010) What Is a Minor Stroke? *Stroke*, **41**, 661-666. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572883>
- [8] Staals, J., Makin, S.D., Doubal, F.N., *et al.* (2014) Stroke Subtype, Vascular Risk Factors, and Total MRI Brain Small-Vessel Disease Burden. *Neurology*, **83**, 1228-1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
- [9] Helenius, J. and Henninger, N. (2015) Leukoaraiosis Burden Significantly Modulates the Association Between Infarct Volume and National Institutes of Health Stroke Scale in Ischemic Stroke. *Stroke*, **46**, 1857-1863. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009258>
- [10] MacLulich, A.M., Wardlaw, J.M., Ferguson, K.J., *et al.* (2004) Enlarged Perivascular Spaces Are Associated with Cognitive Function in Healthy Elderly Men. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **75**, 1519-1523. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.030858>
- [11] Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bedirian, V., *et al.* (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, **53**, 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- [12] 胡昔权, 窦祖林, 万桂芳, 等. 脑卒中患者认知功能障碍的发生率及其影响因素的探讨[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25(4): 219-222.

- [13] Elbaz, A., Vicente-Vytopilova, P., Tavernier, B., *et al.* (2013) Motor Function in the Elderly: Evidence for the Reserve Hypothesis. *Neurology*, **81**, 417-426. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d8761>
- [14] 江俊莹, 付文君, 周杰, 等. 无症状性脑小血管病影像学表现与脑卒中后认知功能障碍的相关性[J]. 中国临床神经科学, 2018, 26(1): 74-79.
- [15] 程颜梅, 刘伟, 孔会铎. 脑卒中后认知功能障碍的危险因素[J]. 医学信息, 2014(12): 663-664.
- [16] 陈娇, 赵仁亮, 徐艳国, 等. 短暂性脑缺血发作和轻型卒中患者的认知功能损害研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(4): 338-342.
- [17] Narasimhalu, K., Wiryasaputra, L., Sitoh, Y.Y., *et al.* (2013) Post-Stroke Subjective Cognitive Impairment Is Associated with Acute Lacunar Infarcts in the Basal Ganglia. *European Journal of Neurology*, **20**, 547-551. <https://doi.org/10.1111/ene.12032>
- [18] Biesbroek, J.M., Weaver, N.A. and Biessels, G.J. (2017) Lesion Location and Cognitive Impact of Cerebral Small Vessel Disease. *Clinical Science*, **131**, 715-728. <https://doi.org/10.1042/CS20160452>
- [19] Benson, D.F. and Cummings, J.L. (1982) Angular Gyrus Syndrome Simulating Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, **39**, 616-620. <https://doi.org/10.1001/archneur.1982.00510220014003>
- [20] Zhao, L., Biesbroek, J.M., Shi, L., *et al.* (2018) Strategic Infarct Location for Post-Stroke Cognitive Impairment: A Multivariate Lesion-Symptom Mapping Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **38**, 1299-1311. <https://doi.org/10.1177/0271678X17728162>
- [21] Chen, X., Wang, J., Shan, Y., *et al.* (2019) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Markers and Clinical Implication. *Journal of Neurology*, **266**, 2347-2362. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9077-3>
- [22] Kim, B.J. and Lee, S.H. (2015) Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome. *Journal of Stroke*, **17**, 101-110. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.101>
- [23] Uiterwijk, R., Van Oostenbrugge, R.J., Huijts, M., *et al.* (2016) Total Cerebral Small Vessel Disease MRI Score Is Associated with Cognitive Decline in Executive Function in Patients with Hypertension. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **8**, 301. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00301>
- [24] Liang, Y., Chen, Y.K., Liu, Y.L., *et al.* (2019) Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated with Accelerated Poststroke Cognitive Decline: A 1-Year Follow-Up Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **32**, 336-343.
- [25] Wardlaw, J.M., *et al.* (2015) Total MRI Load of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Ability in Older People. *Neurobiology of Aging*, **36**, 2806-2811. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024>
- [26] Del Brutto, V.J., Ortiz, J.G., *et al.* (2018) Total Cerebral Small Vessel Disease Score and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults. Results from the Atahualpa Project. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **33**, 325-331. <https://doi.org/10.1002/gps.4747>
- [27] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)
- [28] Jiang, Y., Wang, Y., Yuan, Z., Xu, K., Zhang, K., Zhu, Z., *et al.* (2019) Total Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Related to Worse Performance on the Mini-Mental State Examination and Incident Dementia: A Prospective 5-Year Follow-up. *Journal of Alzheimer's Disease*, **69**, 253-262. <https://doi.org/10.3233/JAD-181135>