

# Fisiopatología de la hidrocefalia idiopática de presión normal (*parte 2*): flujo sanguíneo cerebral, isquemia de la sustancia blanca profunda

---

Oscar Solís Salgado<sup>1</sup>, Mauricio Ayala González<sup>2</sup>, José Luis López Payares<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Neurocirujano Pediatra, Adscrito al Servicio de Neurocirugía y Neurocirugía Pediátrica, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE "Centenario de la Revolución Mexicana", Zapata Morelos. Profesor titular de la materia de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Chamizal #31 Frac. Insurgentes Col. Chamilpa C.P. 62210. Tel: 777-25-76-832, 01 777-3-18-17-00. Correo electrónico: oscar.sol73@yahoo.com.mx.

<sup>2,3</sup>Neurocirujano Pediatra, Adscrito al Servicio de Neurocirugía y Neurocirugía Pediátrica, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE "Centenario de la Revolución Mexicana", Zapata Morelos. Profesor titular de la materia de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos<sup>1</sup>; Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

## Resumen

---

En el desarrollo de la hidrocefalia idiopática de presión normal (HIPN), existen múltiples factores involucrados para que se establezca la enfermedad, uno de estos que la literatura mas apoya es la alteración en el flujo sanguíneo cerebral y la isquemia de la sustancia blanca profunda, estas modificaciones pueden ser originadas por eventos previos de una enfermedad cerebrovascular, angiopatía amiloidea, y arterias medulares (arterias perforantes de la sustancia blanca profunda) escleróticas. Mirando estos cambios detenidamente veremos que por lo general son regionales y que se acentúan principalmente en los vasos de los ganglios basales y periventriculares (sustancia blanca profunda). A su vez, estos cambios en el flujo regional traerán consecuencias como edema, acumulación de productos de desecho como el beta-amiloide ( $\beta$ a), contribuyendo a una hipoxia crónica. Una de las preguntas que más se pueden discutir en este tema es sobre si los cambios en el flujo sanguíneo son la causa de estos trastornos o simplemente son un epifenómeno. Otros autores mencionan que otro factor simultáneo a la falla del desecho de productos tóxicos como el  $\beta$ -amiloide, son daños a la Unidad Neurovascular (UNV), este daño es con frecuencia visto en la enfermedad de Alzheimer y de ahí una de las razones por las cuales existe una comorbilidad con la HIPN.

---

*Palabras clave:* hidrocefalia idiopática de presión normal, isquemia de sustancia blanca profunda, flujo sanguíneo cerebral, deposito de  $\beta$ -amilode.

Aceptado: 27 agosto 2015

## Pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus (part 2): cerebral blood flow, ischemia of the deep white matter

### Abstract

In the development of the Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH), there are multiple factors involved in the disease establishment, one of them that the literature most supports is the alteration in brain blood flow and the ischemia of the deep white matter, These changes can be caused by a previous events of cerebrovascular disease, amyloid angiopathy, and sclerotic medullary arteries (perforating arteries of the deep white matter). Looking carefully we will see that these changes are usually regional and emphasize mainly in the vessels of the basal ganglia and periventricular (Deep White Matter). In turn, these changes in regional flow will bring us consequences as edema, accumulation of waste products such as beta-amyloid ( $\beta$ a), contributing to chronic hypoxia. One of the questions that can be discussed in this issue is whether the changes in blood flow are the cause of these disorders or simply an epiphenomenon. Other authors refer to another simultaneous failure of toxic waste products such as  $\beta$ a factor are Neurovascular damage (NVU) Unit, this damage is often seen in Alzheimer's Disease and hence one of the reasons why there comorbidity with iNPH.

*Key words: idiopathic normal pressure hydrocephalus, deep white matter ischemia, cerebral blood flow,  $\beta$ -amyloid deposition*

Fisiopatología de la Hidrocefalia Idiopática de Presión Normal (parte 2): Flujo sanguíneo cerebral, isquemia de la sustancia blanca profunda.

Son muchos los cambios fisiopatológicos en el desarrollo de la hidrocefalia idiopática de presión normal (HIPN); estos eventos incluyen:

1. Aumento en la resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>2</sup>.
2. Alteración en el sitio de absorción de LCR (a nivel de la sustancia blanca profunda, de mayor importancia que en las granulaciones aracnoideas)<sup>3,4</sup>.
3. Flujo hiperdinámico de LCR a nivel del acueducto de Silvio<sup>5</sup>.
4. Reducción de la compliancia del sistema venoso en el espacio subaracnoideo<sup>6,7</sup>.

5. Presión normal del LCR pero con aumento de la presión del pulso de LCR (6-8 veces por arriba de lo normal)<sup>8</sup>.

6. Reducción general en el flujo sanguíneo cerebral (FSC)<sup>9</sup>.

Las teorías actuales de HIPN toman el hallazgo de una reducción global en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) como punto de partida para explicar la fisiopatología de esta condición. Una de las condicionantes con mayor peso en la etiopatogenia de la HIPN son la disminución del flujo sanguíneo cerebral y la isquemia a nivel de la sustancia blanca profunda (ISBP). La mayoría de estas teorías interpretan la reducción del FSC encontrado en la HIPN como un evento secundario al grado de dilatación ventricular<sup>9</sup>.

Se ha destacado el hallazgo que la enfermedad vascular cerebral asociada a isquemia realmente causa la dilatación ventricular al dañar la sustancia blanca profunda (SBP). Se ha informado que la isquemia cerebral puede existir en la SBP de pacientes con HIPN, entre el límite de las ramas perforantes de la arteria cerebral media y las ramificaciones piales medulares profundas (ramas piales medulares profundas)<sup>10</sup>, y esto lleva a la pérdida de tejido.

Las arterias medulares son pequeñas arterias y arteriolas en la sustancia blanca del cerebro, que se originan de ramas de la superficie cerebral de la arteria cerebral anterior, media y posterior y penetran la corteza cerebral perpendicularmente en las fibras U subcorticales, cambian su dirección hacia la parte más cercana de los ventrículos laterales<sup>11</sup>.

Las principales ramas miden de 100 a 200  $\mu$ m de diámetro y penetran a la sustancia blanca y gradualmente disminuyen de diámetro. Son arterias terminales sin anastomosis<sup>12</sup>. Los cambios patológicos de las arterias medulares parecen diferentes de aquellos de arterias perforantes en los ganglios de la base y el tálamo o de las arterias corticales. En las arterias medulares el depósito de amiloide no se observa, y la angionecrosis es vista, el principal cambio esclerótico de las arterias medulares es el engrosamiento fibroglial de la pared. El índice esclerótico de las arterias medulares se incrementa con la edad. El envejecimiento parece ser el factor más influyente, induciendo esclerosis de las arterias medulares.

Fukuda<sup>13</sup>, reporta que la presión sanguínea fue positivamente correlacionada con la severidad de lesiones en la SBP, observadas en TC e IRM. La hipertensión puede de esta manera acelerar el proceso patológico en las arterias medulares del cerebro senil. Las arterias medulares escleróticas no son específicas de la encefalopatía arterioesclerótica subcortical, pero son comúnmente vistas en las personas adultas con hipertensión, se puede decir que las arterias medulares escleróticas están asociadas con cambios difusos de la SBP, lo cual es consistente con encefalopatía arterioesclerótica subcortical.

Con el envejecimiento, las arteriolas en la SBP se cierran, dando lugar a la ISBP, que se obser-

va con mayor frecuencia en pacientes con HIPN. Por último, también se ha sugerido que la isquemia es un epifenómeno, que ocurre secundario al estancamiento de péptidos vasoactivos. Los mecanismos de control vascular cerebral son vitales para mantener la estabilidad neurovascular que involucra terminales nerviosas, pie de los astrocitos y la microvasculatura cerebral<sup>14,15</sup>.

La enfermedad cerebrovascular acelera no solo el proceso patológico que conduce a la demencia sino que incrementa la posibilidad que los individuos con lesiones por Alzheimer muestren demencia. La enfermedad cerebrovascular puede ser la principal causa de degeneración neuronal y demencia, cuando sobrepasa las reservas cerebrales en individuos que están comprometidos por cambios neurodegenerativos relacionados a una patología de Alzheimer.

#### Hipoperfusión e hipoxia

El flujo sanguíneo está regulado por la actividad neuronal local y el metabolismo<sup>16</sup>, fenómeno conocido como acoplamiento neurovascular<sup>15</sup>. Las arterias piales e intracerebrales controlan el incremento local del FSC que ocurre durante la actividad cerebral, la cual es denominada "hiperemia funcional". El acoplamiento neurovascular requiere de una circulación pial intacta, para que las células de músculo liso vasculares (CMLVs) y pericitos respondan normalmente a estímulos vasoactivos<sup>15,17,18</sup>.

En relación a la constricción mediada por CMLVs y vasodilatación de arterias cerebrales, estudios recientes han mostrado que los pericitos modulan el diámetro capilar cerebral a través de la constricción de la pared vascular y obstruyen el flujo capilar durante la isquemia<sup>18,19</sup>. Los astrocitos regulan la contractilidad de las arterias intracerebrales<sup>20,21</sup>. La progresiva reducción del FSC tiene serias consecuencias para las neuronas. La hipoperfusión breve a moderada, denominada oligemia, afecta la producción o síntesis de proteínas requeridas para la plasticidad sináptica que media la memoria y el aprendizaje<sup>15</sup>. La reducción del FSC y la hipoxia de moderada a severa afectan la síntesis de ATP, disminución de la actividad de la ATPasa (Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>) y

la capacidad de las neuronas para generar potencial de acción<sup>14</sup>. En resumen, la reducción del FSC puede originar:

- a. Reducción e incremento del pH.
- b. Alteración en el balance de electrolitos y gradiente de agua.
- c. Desarrollo de edema.
- d. Lesión de la sustancia blanca.
- e. Acumulación de glutamato y productos tóxicos ( $\beta$ -amiloides y tau hiperfosforilada) en el cerebro.

La unidad neurovascular (UNV), liga la actividad neuronal con el flujo sanguíneo. Controla el intercambio de proteínas de importancia biológica que interactúan entre el cerebro y la periferia<sup>22</sup>.

La arterioesclerosis cerebral, la constricción focal y la rigidez de la pared vascular resulta de un incremento de las fibras de colágena y matriz extracelular, resultando en pérdida de la distensibilidad o elasticidad que afecta la perfusión cerebral<sup>14</sup>. La prevalencia como la severidad de la tortuosidad de los vasos terminales en la SBP, contribuye al estado de hipoxia crónica<sup>23, 24</sup>, lo cual se atribuye al incremento de la incapacidad a largo plazo observada en los adultos mayores<sup>25</sup> y en resumen la angiopatía amiloide cerebral (AAC), los microsangrados y la arterioesclerosis<sup>26,27</sup> afectan la perfusión neocortical, en la población neuronal circundante y en el campo distal arterial. Cuando los cambios vasculares están asociados con procesos neurodegenerativos, los resultados empeoran.

Los cambios patológicos relacionados con la edad en los elementos celulares de la UNV, consisten en necrosis focal del endotelio cerebral, acumulación de componentes de la matriz extracelular dentro de la membrana vascular cerebral, disminución en la densidad mitocondrial endotelial, incremento de las vesículas pinocíticas, pérdida de uniones estrechas, pérdida del plexo nervioso perivascular, cambios en los astrocitos y en la terminal astrocítica o pie astrocítico y degeneración de la trama microvascular; estos cambios son observados más intensamente en sujetos de cerebros con enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>28</sup>.

Los cambios microvasculares implican anomalías

en el modelo de la microvasculatura cerebral y ruptura de la UNV. Cambios en la dinámica de las células de soporte dentro de la UNV como astrocitos, microglia y pericitos pueden desencadenar mecanismos reactivos o compensatorios<sup>29</sup>. Se ha demostrado que las anomalías microvasculares conducen a falla en la eliminación de  $\beta$ -amiloides ( $\beta$ A) por parte de la UNV. Este deterioro en la eliminación de  $\beta$ A y los productos de glicación, conducen a angiogénesis aberrante, remodelación de la microvasculatura y una eventual disfunción arterial. La microglia está equipada para percibir las denominadas "señales de daño" tales como la agregación de proteínas en la EA, y responder a cambios en neuronas saludables<sup>30</sup>.

Factores inflamatorios y neurotóxicos derivados del endotelio en conjunto aportan una vía molecular entre la disfunción metabólica vascular, la lesión neuronal e inflamación en la enfermedad de Alzheimer y posiblemente en otras enfermedades inflamatorias<sup>31,32</sup>.

Factores de riesgo Vascular (Demencia y Neurodegeneración)

Recientes avances indican que los riesgos de demencia son modificados por eventos perinatales, nivel de educación, ingesta de nutrientes, grado de actividad física y nivel cognitivo y social, varios de estos factores impactan en trastornos vasculares de presentación en el adulto, incluyendo la lesión vascular, hipertensión arterial, aterosclerosis, fibrilación auricular, diabetes mellitus, dislipidemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia, hiperhomocitemia y obesidad<sup>33</sup>. El riesgo elevado de eventos vasculares subsecuentes en adultos mayores con deterioro cognitivo sugiere que la enfermedad cerebro vascular juega un rol directo en el deterioro cognitivo. Estos hallazgos apoyan la importancia de la enfermedad microvascular más que los infartos macroscópicos como el sustrato crítico en la demencia.

Existe una fuerte relación entre disfunción cognitiva o enfermedad cerebro vascular en presencia de microinfartos<sup>34</sup>. Son más comunes en los ancianos,

particularmente en pacientes con demencia vascular (Dva), EA y enfermedad cerebro vascular. En la mayoría de los casos se observan múltiples microinfartos. La presencia de microinfartos fue correlacionada con enfermedad de vasos pequeños representados por infartos lacunares<sup>35,36</sup> y leucoaraiosis, visto en estudios neuropatológicos y en TC e IRM cerebral<sup>37</sup>. La asociación de microinfartos con AAC también ha sido descrita<sup>38,39,40</sup>.

Enfermedad de vasos pequeños, así como la AAC, puede causar perfusión cerebral local marginal<sup>41</sup>. Los microinfartos serán relacionados a episodios de isquemia focal intermitente como resultado de la perfusión cerebral marginal. También se observa microinfartos en regiones cerebrales irrigadas por vasos cerebrales grandes y en algunos estudios asociados con infartos macroscópicos<sup>37,42,43,44,45</sup>. Los microinfartos están asociados con disfunción cognitiva y demencia.

La mayor importancia clínica de la combinación neurodegenerativa y neurovascular está enfatizada por el hallazgo que la demencia empeora por la coexistencia con ambas características neuropatológicas en EA y en adultos mayores con variantes de EA. El problema con la colocación de la isquemia en el centro de la causalidad de HIPN es que no todos los pacientes tienen isquemia.

#### Flujo Sanguíneo Regional e HIPN

Una reducción significativa en el FSC, en el cerebro y cerebelo, se han observado en pacientes con HIPN comparada con grupos controles<sup>46</sup>. Un análisis regional revela que las estructuras de la sustancia gris profunda del tálamo, putamen y cabeza del núcleo caudado, tienen en promedio FSC semejante comparado con controles. Algunos autores sugieren que la disminución en el FSC puede predominantemente involucrar la región frontal. Es probable que el trastorno de la circulación de LCR per se, no sea el único proceso patológico; sin embargo, algunos procesos afectan las propiedades viscoelásticas del parénquima cerebral y este mismo puede jugar un rol<sup>47,48,49</sup>. Los hallazgos de los estudios sugieren que el FSC promedio en la SBP incluyendo aquellos de la

región frontal de pacientes con HIPN no difiere del grupo control, sin embargo el FSC promedio para el tálamo, putamen y la cabeza del núcleo caudado están significativamente disminuidos. Se ha demostrado que el FSC disminuido en el tálamo de pacientes con HIPN, puramente idiopática, se correlaciona con un incremento en el deterioro clínico. En suma, el FSC en el putamen de estos pacientes fue correlacionado con un nivel pobre de función. La disminución del FSC en los ganglios de la base y el tálamo pueden contribuir al déficit cognitivo en HIPN. El estriado recibe aferencias corticales diversas. Otras vías de los ganglios de la base y el tálamo se proyectan a la corteza frontal. La interrupción de las vías frontoestriatales es una explicación para el déficit cognitivo en la enfermedad de Parkinson y puede explicar el déficit cognitivo del lóbulo frontal observado en HIPN.

La vinculación histológica entre HIPN y la ISBP ocurrió una década después de que la HIPN se describiera por primera vez por Koto<sup>50</sup>. Se ha demostrado que en pacientes sanos se aumenta el flujo sanguíneo cerebral regional en respuesta a Diamox (es decir, la prueba de provocación con acetazolamida); en pacientes con HIPN no lo hace. Este hallazgo implica que ya existe un estado de isquemia, con máxima dilatación de las arteriolas, el cual no puede responder más al desafío de un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Bradley considera en sus estudios, que los pacientes con HIPN siempre han tenido disminución en la reabsorción de LCR, pero esta reabsorción nunca ha sido suficiente para causar hidrocefalia comunicante sintomática<sup>49,50,51</sup>. Un equilibrio precario entre la producción y reabsorción de LCR puede haber existido en estos pacientes durante décadas. Bradley menciona que con la edad avanzada, la ISBP puede empujarlos a un desequilibrio y alterar este mecanismo. Con la obliteración de las arteriolas profundas en la sustancia blanca debido a la arteriosclerosis, también se esperaría que las venas y capilares de drenaje se cerraran parcialmente a medida que disminuye el FSC regional. Debido a que este cierre también disminuye una vía para la reabsorción de LCR, el LCR se acumula dentro de los ventrículos, lo que lleva a una mayor

dilatación ventricular y, eventualmente, a los síntomas de la HIPN. Bradley cree que, el aumento de la resistencia venosa producida por la ISBP conduce a una mayor dilatación ventricular y a los síntomas. Independientemente de que evento sea el primero o segundo, ocurre un círculo vicioso de aumento de la dilatación ventricular e IPSB, que bien podría conducir a HIPN.

FSC señalado en la HIPN, es evidente que la desviación estándar (DS) de los datos en HIPN es lo suficientemente amplia como para colocar teóricamente a un 16% de los pacientes con HIPN dentro del rango normal (FSC normal). Este hallazgo pone obligatoriamente en duda la implicación de la isquemia en HIPN. La isquemia también fracasa en proporcionar una explicación de los hallazgos dinámicos en la HIPN. La hidrodinámica de la HIPN, involucra una reducción en la compliancia del espacio subaracnoideo, cerebral y del árbol arterial<sup>52</sup>.

Hay una alta correlación entre el hallazgo de bajo flujo sanguíneo en HIPN<sup>9</sup>.

¿Es la causa, el efecto o un epifenómeno?

Una revisión de la literatura sobre HIPN y el FSC, sugiere, que aproximadamente 16% de los pacientes con HIPN tienen flujos sanguíneos por encima del rango normal<sup>46</sup>. En otro estudio guiado por Bateman<sup>1</sup>, 15 % de pacientes con diagnóstico clínico de HIPN tenía flujo alto en la imagen de RM lo cual es coherente con la literatura. Los pacientes con alto flujo tuvieron mejor respuesta a la cirugía de derivación de LCR que los pacientes con bajo flujo (75% vs 58%). Marmarou y col.<sup>53</sup>, notaron de manera similar una mejor respuesta en pacientes al principio de la enfermedad quienes presumiblemente tenían menos comorbilidad, y por lo tanto quizá flujos mayores.

En lugar de isquemia global, se puede tener la hipótesis de una isquemia focal (por ejemplo, en los ganglios basales y/o en la SBP) como la causa de HIPN.

Owler et al<sup>46</sup>, encontraron que no hubo diferencia significativa en los valores regionales de FSC entre diferentes regiones de la SBP; un estudio más detallado por el mismo grupo mostró una reducción en el FSC en la SBP adyacentes al sistema ventricular en pacientes con HIPN<sup>54</sup>. Del mismo modo observaron una reducción significativa del FSC en el tálamo y los ganglios basales en HIPN. Sin embargo, ellos más tarde señalaron, " queda por esclarecer si la reducción en el FSC de los ganglios basales y el tálamo es un fenómeno primario u ocurre secundario a la desaferentación"<sup>46</sup>.

**Figura 1. Relación del flujo sanguíneo en la etiología y fisiopatología de la HIPN.**

*El esquema hipotético muestra el ciclo de los eventos fisiopatológicos ocurridos dentro de la HIPN, donde Bradley<sup>5,49,51</sup> propone a la ISBP como el inicio del ciclo patológico. HIPN, hidrocefalia idiopática de presión normal; ISBP, isquemia de la sustancia blanca profunda; FSC, flujo sanguíneo cerebral; SB, sustancia blanca; GB, ganglios basales; PPC, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; PIV, presión intraventricular; SSS, seno sagital superior; RAV, retorno arterio-venoso.*

Owler et al<sup>46</sup>, encontraron que el FSC en pacientes con HIPN era  $24.8 \pm 4.3$  ml/100 g/min, con controles que tienen un flujo global de  $30.5 \pm 5.2$  ml/100 g/min. A pesar del 19% de reducción en la media del

Se ha demostrado que la isquemia que ocurre en pacientes con HIPN pareciera ser secundaria a la reducción del requerimiento de nutrientes debido a la desaferentación y a la reducción de la actividad neuronal en lugar de ser el evento principal. En el cerebro humano normal, el FSC regional está estrechamente acoplado al uso cerebral regional del oxígeno por lo que la fracción del oxígeno arterial extraído por la sustancia blanca y gris es similar y normalmente se aproxima al 40%<sup>55</sup>.

Esto implica para los autores que la reducción del FSC visto en HIPN era resultado de una pérdida neuronal o un hipometabolismo neuronal. Pacientes con HIPN de alto flujo no tienen isquemia; sin embargo, sigue existiendo evidencia de alteración hemodinámica venosa superficial.

La literatura ha reportado que cuando la isquemia ocurre, esta afecta preferentemente a la SBP y los ganglios basales<sup>46</sup>, más no a la superficie cerebral<sup>55,56</sup>.

## Referencias

- 1.- Bateman G.A. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:198–203.
- 2.- Borgesen SE, Gerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 1982;105: 65– 86
- 3.- Edwards RJ, Dombrowski SM, Luciano MG. Chronic hydrocephalus in adults. *Brain Pathol* 2004;14:325–36.
- 4.- Oi S, DiRocco C. Proposal of “evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics” and minor pathway hydrocephalus in developing immature brain. *Childs Nerv Syst* 2006;22:662–9.
- 5.- Bradley WG Jr, Scalzo D, Queralt J. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996;198:523–9.
- 6.- Bateman G.A. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1574–1585.
- 7.- Bateman G.A. The reversibility of reduced cortical vein compliance in normal-pressure hydrocephalus following shunt insertion. *Neuroradiology* 2003;45:65–70.
- 8.- Stephensen H, Tisell M, Wikkelso C. There is no transmantle pressure gradient in either communicating or non-communicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002;50:763–73.
- 9.- Owler BK, Pickard JD. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:325–42.
- 10.- Mathew NT, Meyer JS, Hartmann A. Abnormal cerebrospinal fluid-blood flow dynamics: implications in diagnosis, treatment, and prognosis in normal pressure hydrocephalus. *Arch Neurol* 1975;32:657–64.
- 11.- Akiko Furuta, Nobuyoshi Ishii, Yasuo Nishihara, Akio Hone. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke* 1991; 22:442–6.
- 12.- De Reuck J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur Neurol* 1971;5:321–34.
- 13.- Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, Tsunematsu T. Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke* 1990;21:1143–9.
- 14.- Kalaria Raj N. Vascular basis for brain degeneration. Fluctuating controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev* 2010;68(2):74–87.
- 15.- Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5: 347–60.

- 16.- Berislav V. Zlokovic. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2011;12:723-8.
- 17.- Bell R D. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* 2010;68,409-27.
- 18.- Peppiatt C M, Howarth C, Mobbs P, & Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes: a study showing that pericytes control the diameter of brain capillaries in response to signals from neurons. *Nature* 2006;443:700-4.
- 19.- Yemisci M. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nature Med* 2009;15:1031-7.
- 20.- Kuchibhotla K V, Lattarulo C R, Hyman B T, & Bacskai B J. Synchronous hyperactivity and intercellular calcium waves in astrocytes in Alzheimer mice. *Science* 2009;323,1211-5.
- 21.- Takano T, Han X, Deane R, Zlokovic B, & Nedergaard M. Two-photon imaging of astrocytic Ca<sup>2+</sup> signaling and the microvasculature in experimental mice models of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2007;1097:40-50.
- 22.- Heppner Frank L, Ransohoff Richard M, Becher Burkhard. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2015;16: 358-72.
- 23.- Thore CR, Anstrom JA, Moody DM, Challa VR, Marion MC, Brown WR. Morphometric analysis of arteriolar tortuosity in human cerebral white matter of preterm, young, and aged subjects. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66: 337-45.
- 24.- Fernando MS, Simpson JE, Matthews F. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006;37:1391-1398.
- 25.- Pantoni L, Poggesi A, Basile AM. Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1095-1101.
- 26.- Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol* 2007;113:13-21.
- 27.- Roher AE, Esh C, Kokjohn T, Sue L, Beach T. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology* 2005; 65: 974.
- 28.- Bradshaw E M. CD33 Alzheimer's disease locus: altered monocyte function and amyloid biology. *Nature Neurosci* 2013;16:848-40.
- 29.- Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR. Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology* 2004;233:883-90.
- 30.- Brosseron F, Krauthausen M, Kummer M, & Henka M T. Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 534-44.
- 31.- Lee C Y, & Landreth G E. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J. Neural Transm* 2010;117: 949-60.
- 32.- Streit W J, Sammons N W, Kuhns A J, & Sparks D L. Dystrophic microglia in the aging human brain. *Glia* 2004;45: 208-12.
- 33.- Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-51.
- 34.- Manon Brundel, Jeroen de Bresser, Jeroen J van Dillen. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2012;32:425-36.
- 35.- Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:931-45.
- 36.- Rossi R, Joachim C, Geroldi C, Combrinck M, Esiri MM, Smith AD, et al. Association between subcortical vascular disease on CT and neuropathological findings. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:690-5.
- 37.- Longstreth Jr WT, Sonnen JA, Koepsell TD, Kukull WA, Larson EB, Montine TJ. Associations between microinfarcts and other macroscopic vascular findings on neuropathologic examination in 2 databases. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:291-4.



- 38.- Olichney JM, Ellis RJ, Katzman R, Sabbagh MN, Hansen L. Types of cerebrovascular lesions associated with severe cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1997;826:493-7.
- 39.- Soontornniyomkij V, Lynch MD, Mermash S, Pomakian J, Badkoobehi H, Clare R, et al. Cerebral microinfarcts associated with severe cerebral beta- amyloid angiopathy. *Brain Pathol* 2010;20:459-67.
- 40.- De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Leys D, Maurage CA, Pasquier F. The impact of cerebral amyloid angiopathy on the occurrence of cerebrovascular lesions in demented patients with Alzheimer features: a neuropathological study. *Eur J Neurol* 2011;18:913-8.
- 41.- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
- 42.- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197-204.
- 43.- Schneider JA, Boyle PA, Arvanitakis Z, Bienias JL, Bennett DA. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol* 2007;62:59-66.
- 44.- Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol* 2008;64:168-76.
- 45.- Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke* 2011;42:722-7.
- 46.- Brian K, Owler, Shahan Momjian, Zofia Czosnyka, Marek Czosnyka, et al. Normal Pressure Hydrocephalus and Cerebral Blood Flow: A PET Study of Baseline Values. *Cerebral Blood Flow Metabolism* 2004;24:17-23.
- 47.- Owen A, Doyon J, Dagher A, Sadikot A, Evans A. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain* 1998;121:949-65.
- 48.- Pang D, Altschuler E. Low-pressure hydrocephalic state and viscoelastic alterations in the brain. *Neurosurgery* 1994;35:643-55.
- 49.- Bradley WG Jr, Whittlemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:31-9.
- 50.- Koto A, Rosenberg G, Zingesser LH, Horoupian D, Katzman R. Syndrome of normal pressure hydrocephalus: possible relation to hypertensive and arteriosclerotic vasculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:73-9.
- 51.- Bradley WG Jr, CSF Flow in the brain in the context of normal pressure hydrocephalus. *AJNR* 2015;36:831-838.
- 52.- Bateman GA, Levi CR, Schofield P. The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology* 2005;47:741-8.
- 53.- Marmarou A, Bergsneider M, Kling P. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:17-28.
- 54.- Momjain S, Owler BK, Czosnyka Z. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2004;127:965-72.
- 55.- Mamo HL, Meric PC, Ponsin JC. Cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *Stroke* 1987;18:1074-80.
- 56.- Kristensen B, Malm J, Fagerland M. Regional cerebral blood flow, white matter abnormalities, and cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:282-8.

---

**Artículo sin conflicto  
de interés**

---

**©Archivos de Neurociencias**