

IV. DISCUSSION

DISCUSION.

El presente estudio mostró diferencias demográficas, estructurales (volumen y topografía) y metabólicas (espectroscopia) a nivel subcortical entre los grupos analizados. Los principales hallazgos fueron: 1) mayor cantidad de leucoaraiosis en el grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger y mayor distribución de esta leucoaraiosis en las regiones frontal y occipital de este grupo, 2) mayor proporción de la ratio INO/NAA en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, y 3) marcada reducción de la ratio NAA/COL también en este grupo.

Diferencias demográficas.

Los grupos analizados tienen diferencias demográficas y de factores de riesgo vascular y esto se puede explicar ya que no fue una muestra poblacional sino una muestra clínica de la consulta externa del hospital. Sin embargo, estos hechos no invalidan los resultados obtenidos ya que se trató de una muestra obtenida de forma consecutiva.

En el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, la edad y la proporción de mujeres fue superior a la de los otros dos grupos. Esto puede tener varias explicaciones: 1) el desarrollo de la demencia degenerativa ocurre en estadios de la vida ligeramente mayor a la que se observa en la demencia vascular; 2) la enfermedad de Alzheimer aparece con más frecuencia en mujeres; 3) por el hecho

de que se trata de una serie corta y por lo tanto no representativa de la prevalencia real de la enfermedad.

El grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer presentó importantes factores de riesgo vascular en proporciones considerables: 54,5% eran hipertensos, 27% dislipémicos, 18% diabéticos y 18% eran fumadores. Además, cinco de ellos presentaron seis infartos lacunares, por lo que es probable que alguno tuviera una demencia mixta.

Un estudio realizado por Meyer y colaboradores sobre los factores de riesgo vascular en pacientes con enfermedad de Alzheimer, encontró correlación entre el declive de las funciones cognitivas y la presencia de leucoaraiosis con la hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo y la presencia de ataques isquémicos transitorios (5).

En este trabajo se reporta un significativo número de pacientes con enfermedad de Binswanger, considerada como una patología poco frecuente. Sin embargo todos los pacientes cumplieron los criterios clínicos de esta enfermedad, que actualmente se considera infradiagnosticada (83). Lo anterior confirma la idea que tanto los criterios escogidos como el interés que se tenga en el diagnóstico de una entidad, influirán en la detección de casos. Este fue el único grupo de pacientes donde se encontró fuentes cardioembólicas [5 pacientes (26,3%, $p = 0,033$)], el grupo con mayor número de casos con claudicación intermitente [5 pacientes (26,3%, $p = 0,033$)], y el grupo con mayor historia de consumo de tabaco, pero sin

llegar a alcanzar significancia estadística ($p = 0,052$), y en 79% de ellos se encontró hipertensión arterial. Todos estos factores de riesgo vascular hablan a favor de una enfermedad aterotrombótica difusa tanto de grandes como de pequeño vaso, y que están en relación directa con la mayor cantidad de leucoaraiosis observada en este grupo.

El grupo de pacientes con infartos lacunares, que fue estudiado como modelo de enfermedad de pequeño vaso, tuvo historia de hipertensión arterial en el 85,7%, tabaquismo en el 43%, diabetes mellitus en el 35,7%, dislipemia en el 28,6% y cardiopatía isquémica en el 21,4%. Ninguno de estos pacientes tenía historia de claudicación intermitente. Por lo tanto, estos pacientes, con respecto a sus factores de riesgo vascular, están entre los otros dos grupos estudiados. Estos hallazgos están en concordancia con los encontrados en la mayoría de las series sobre estos pacientes (14,19,53,76,77)

Diferencias en el volumen de la leucoaraiosis.

Todos los pacientes de nuestra serie presentaron algún grado de leucoaraiosis, y ya que nuestra serie fue seleccionada de forma consecutiva, llama la atención la alta prevalencia de esta lesión y explica el creciente interés del que es objeto. La leucoaraiosis es más común entre individuos con factores de riesgo vascular o con historia de enfermedad vascular cerebral, y se considera una correlación radiológica de la enfermedad de pequeño vaso.

El grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger presentó leucoaraiosis en mayor cantidad ($p = 0,009$), que fue leve en el 26.3%, moderada en el 58% y grave en el 15.7% (ver tabla 4 de resultados). Probablemente estos hallazgos justifiquen en parte la frecuente equiparación de los términos enfermedad de Binswanger y leucoaraiosis, ya que aparte de haber encontrado esta lesión en el 100% de los pacientes de este grupo, lo cual es lógico dado que la presencia de leucoaraiosis es uno de los criterios de esta enfermedad, más de la mitad presentaron lesiones moderadas y en cerca de la quinta parte esta lesión fue grave o intensa (28, 43). Varios estudios han demostrado la asociación de leucoaraiosis con factores de riesgo vascular y con demencia vascular y que a mayor volumen de leucoaraiosis mayor deterioro cognitivo (12,84,85).

En el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, el 82% presentaron leucoaraiosis leve, 18% moderada y ninguno tuvo leucoaraiosis grave. Este grupo tuvo la menor cantidad de leucoaraiosis. Aunque se ha reportado que la leucoaraiosis es más frecuente en pacientes con enfermedad de Alzheimer que en sujetos controles, el aumento de la misma se atribuye a cambios periventriculares leves de probable origen isquémico, incluyendo gorros, halos y bandas periventriculares (56,86,87). Además, Scheltens reportó que la leucoaraiosis es más intensa en la enfermedad de Alzheimer de inicio senil, que en la de inicio presenil, sugiriendo que un factor microvascular adicional está involucrado en la presencia o aceleración de la leucoaraiosis en pacientes de mayor edad (88).

Varios autores han resaltado las implicaciones vasculares en la enfermedad de Alzheimer al encontrar lesiones isquémicas en estudios radiológicos y patológicos. Según Hirono, la presencia de señales hiperintensas en la secuencia T2 de la resonancia magnética en pacientes con enfermedad de Alzheimer representan fenómenos superinpuestos de origen vascular y que contribuyen a las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de estos pacientes, pero no a un deterioro cognitivo global, lo cual se asocia más estrechamente con el grado de atrofia cerebral (56). Snowden manifiesta, basándose en un estudio patológico, que la presencia de infartos lacunares y no lacunares juega un importante papel en determinar la presencia y severidad de los síntomas clínicos en la enfermedad de Alzheimer (89). En un trabajo anatomopatológico sobre demencia senil y enfermedad de Alzheimer, Brun y Englund observaron, además de la degeneración de la sustancia gris, una lesión que tenía las características de un infarto incompleto confinada a la sustancia blanca, que se encontró en el 60% de ambos grupos, con cambios leves en las dos terceras partes y de moderada a severa en el tercio restante. Esta lesión involucraba de forma simétrica la sustancia blanca profunda y se caracterizaba por pérdida parcial de la mielina, de axones y de oligodendrocitos, con leve gliosis astrocítica reactiva y diseminación de macrófagos, así como estenosis resultante de fibrosis hialina en las arteriolas. No observaron infartos completos o cavitaciones necróticas isquémicas. Ellos consideraron que había una similitud histológica a lo observado en la enfermedad de Binswanger y atribuyeron los cambios de la sustancia blanca a fenómenos de origen vascular (52).

En el grupo de pacientes con infartos lacunares, el 50% tuvo leucoaraiosis leve, 43% moderada y 7% grave. Este hallazgo también nos llama la atención ya que al estar nuestra muestra escogida de forma consecutiva, representa una incidencia de leucoaraiosis mayor de la que habríamos esperado. Sin embargo, es importante recordar que en este grupo el 85,7% eran hipertensos, factor que hemos dicho es uno de los importantes en el desarrollo de leucoaraiosis. Este resultado entra en consonancia con la afirmación de Román, de que estamos ante una epidemia silente (43). Un estudio realizado por Guttmann y colaboradores, en el que analiza la motricidad de pacientes con leucoaraiosis sin deterioro cognitivo, encontró una asociación directamente independiente entre el grado de leucoaraiosis y los trastornos de la marcha, la bipedestación y el levantarse de una silla (41).

Estos resultados ratifican la idea de que la leucoaraiosis no es un signo de imagen benigno o indiferente. La importancia de la leucoaraiosis y fundamentalmente su cantidad, como lo ha señalado van Gijn (85), radica en la evidencia de su efecto patológico en el cerebro, especialmente de naturaleza isquémica (13). Aunque, según reveló el estudio de Yamauchi, la cantidad de leucoaraiosis no se correlacionó con el test del estado mental mínimo, pero sí con la pobre realización del test de fluencia verbal (90); además, otros estudios señalan el riesgo de demencia, deterioro cognitivo, infartos cerebrales, así como efectos adversos como la muerte (41,42,91).

Así, la extensión de la leucoaraiosis puede ser un predictor independiente de déficit cognitivo específico, particularmente de aquellos relacionados con alteración de las funciones de los lóbulos frontales, pero no con un deterioro cognitivo global. Sin embargo, un reciente estudio poblacional mostró que la presencia leucoaraiosis periventricular (y no la subcortical) era un predictor independiente del test del estado mental mínimo después de ajustar por el grado de atrofia cortical y del crecimiento ventricular (92).

Diferencias en la topografía de la leucoaraiosis.

Independientemente de la cantidad de leucoaraiosis encontrada en cada grupo, se evidenció diferencias significativas en los tres grupos. Así, la leucoaraiosis en el grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger presento mayor distribución frontal y occipital que la observada en el grupo de pacientes con infartos lacunares, y mayor distribución frontal, occipital y en áreas circundantes a los ganglios basales que la observada en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En los pacientes con leucoaraiosis, el daño predominante en la sustancia blanca frontal puede causar deterioro cognitivo por afectación cortical de los lóbulos frontales (93). Existen varias posibles explicaciones para considerar el daño cortical en estos pacientes. Primero, el mismo proceso de isquemia e infarto que causan las lagunas y la leucoaraiosis también resulta en daño neuronal cortical. Se ha descrito pérdida neuronal y necrosis laminar en la corteza en áreas remotas

de la topografía del infarto (93). Estos cambios pueden pasar inadvertidos en las imágenes de RM. La segunda posible explicación para los cambios corticales en la leucoaraiosis y los infartos lacunares es que la lesión subcortical interrumpe los axones de proyección cortical lo que puede llevar a una pérdida neuronal por degeneración retrógrada y apoptosis, con subsiguiente alteración metabólica neuronal (diasquisis subcortical-cortical) (94). Se ha demostrado que la cantidad de leucoaraiosis, especialmente en la región anterior, es un predictor independiente de los resultados del test de fluencia verbal (90). También se ha sugerido que los infartos lacunares múltiples al nivel de la sustancia blanca frontal contribuyen al desarrollo de la demencia vascular (95).

Diferencias metabólicas

La importancia clínica de los cambios metabólicos en la demencia vascular fue recalcada por Mielke (96), al encontrar que la severidad del deterioro cognitivo estaba relacionada más con la extensión del hipometabolismo que con la cantidad de tejido destruido. Así, ya que la resonancia magnética espectroscópica proporciona información bioquímica, la cual se correlaciona con la actividad metabólica, esta técnica puede completar los hallazgos de las imágenes estructurales. Desde el punto de vista espectroscópico, dos marcadores bioquímicos permitieron diferenciar dos grupos de leucoaraiosis, la que presentan los pacientes con enfermedad de Alzheimer de la que presentan los pacientes con enfermedad de pequeño vaso. Comparados con los otros grupos, los pacientes

con Alzheimer presentaron una mayor ratio de INO/NAA, y menor ratio de NAA/COL, lo que traduce mayor daño axonal o gliosis en este grupo. En esta serie la reducción de los niveles de N-acetil-aspartato no alcanzó diferencias significativas entre grupos, aunque si tuvo una tendencia.

Diversos estudios parecen coincidir en hallar valores de mioinositol elevados, que sugieren su utilización como marcador neuroquímico, ya que en las proporciones encontradas posee valor de diagnóstico diferencial con el envejecimiento normal y la demencia vascular (66,97). Un estudio realizado por MacKay y colaboradores en el que analizó las diferencias espectroscópicas de la sustancia blanca en tres grupos de pacientes: 14 con enfermedad de Alzheimer, ocho con demencia vascular isquémica subcortical y 18 individuos controles, demostró disminución de NAA/CRT y de NAA/COL y aumento de COL/CRT tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (71).

Estos resultados fueron más prominentes en las áreas cerebrales más posteriores. Al comparar los pacientes con demencia vascular con el grupo control encontraron una disminución en los niveles de NAA/CRT en todas las áreas analizadas de los pacientes demenciados.

El análisis regional de los datos sugirió que esos hallazgos eran más evidentes en la región frontal. Finalmente, la comparación entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y pacientes con demencia vascular sólo demostró diferencias significativas en la ratio NAA/COL, la misma que estuvo más reducida en la región parietal de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Tabla 21. Estudios de espectroscopía por resonancia magnética en demencias degenerativas y demencias vasculares.

Enfermedad	Estudios de RM-H1	Resultados
Alzheimer	Miller et al, 1993	↑ INO, ↓ NAA
	Meyerhoff et al, 1994	↓ NAA/COL, ↓ NAA/CRT ↑ COL/CRT
	Shonk et al, 1995	↑ INO, ↓ NAA
	Parnetti et al, 1996	↓ NAA
	Schuff et al, 1997	↓ NAA
	Jessen, et al, 2000	↓ NAA/CRT, ↓ COL/CRT
Demencia vascular subcortical	MacKay et al, 1996	↑ CRT y ↓ NAA a nivel de sustancia blanca frontal
	Brooks et al, 1997	↓ NAA/CRT, ↓ NAA/COL

La ratio INO/NAA no pudo diferenciar entre la leucoaraiosis de la enfermedad de Binswanger y la presente en los pacientes con infartos lacunares, hecho que en primera instancia llama la atención, ya que cabría esperarse mayor descenso de NAA en el grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger que en el grupo de pacientes con infartos lacunares, pero la explicación podría ser que el voxel considerado tomó una sola área subcortical.

Un estudio realizado por Brooks y colaboradores en el que analizó las diferencias espectroscópicas de las hiperintensidades de la sustancia blanca en tres grupos de pacientes: cinco con demencia vascular isquémica subcortical y leucoaraiosis difusa, cuatro sin demencia y con leucoaraiosis difusa y cinco sin demencia y mínima leucoaraiosis, demostró que los dos últimos grupos eran metabólicamente indistinguibles. Sin embargo, la leucoaraiosis en el grupo con demencia vascular mostró cambios marcados consistentes con pérdida neuronal; disminución de NAA/CRT y NAA/COL y aumento de COL/CRT comparado con los sujetos no demenciados (69). Así la espectroscopía demostró diferencias bioquímicas en la leucoaraiosis que aparecía similar en la RM convencional, sugiriendo que la leucoaraiosis del envejecimiento normal tiene diferentes causas metabólicas.

Tanto los resultados de MacKay como los de Brooks demuestran que el comportamiento de las ratios de los principales metabolitos no son hallazgos específicos de una patología determinada, ya que aparecen tanto en la enfermedad de Alzheimer como en la demencia vascular. Al parecer estos resultados podría estar relacionados con la metodología del diseño de estudio o con sujetos controles. Así por ejemplo, ninguno de los sujetos no demenciados de la serie de Brooks tuvo antecedentes de enfermedad vascular cerebral.

El hecho de que en algunos estudios existan resultados contradictorios es una muestra de la necesidad de consensuar protocolos para obtener los mejores resultados. En concreto, es muy difícil homologar resultados de distintos investigadores cuando se utilizan diferentes aparatos, cuando las adquisiciones

son diferentes y cuando se emplean diferentes escalas de grises tanto en la pantalla como a la hora de revelar las placas de neuroimágenes.

Por otra parte, desconocemos las variaciones bioquímicas que pueden producir los factores de riesgo (diabetes, dislipemia), la evolución temporal (aguda, crónica), las diferentes conductas terapéuticas (corticoides, inmunoglobulinas, interferón) o diagnósticas (medios de contraste) en la espectroscopia de una enfermedad o lesión. Por lo tanto, para que los resultados de un estudio con resonancia magnética espectroscópica sean comparables, se requiere controlar todas estas variables mediante la mayor homogeneidad de los grupos a analizar. Esto explica, en parte, por que los trabajos publicados en los últimos cinco años sobre RME generalmente se basan en series cortas, tal como lo demuestra la **tabla 22**:

Tabla 22. Estudios de espectroscopía por resonancia magnética en demencias degenerativas, demencias vasculares y otras patologías neurológicas

Autor	Revista	Enfermedad	Resultado	n
MacKay	Arch Neurol, 1996	Alzheimer+DV	↑ CRT y ↓ NAA a nivel de sustancia blanca frontal	40
Pujol	Neurology, 1996	Encef. Hepático	↑ GLUT/CRT, ↓ INO/CRT	50
Ernest	Radiology, 1997	DFT+Alzheimer.	↑ INO, ↓ NAA	37
Brooks	Stroke, 1997	D. Vascular	↓ NAA/CRT, ↓ NAA/COL	14
Jessen	Neurology, 2000	Alzheimer	↓ NAA/CRT, ↓ COL/CRT	38
Capizzano	Am J Neuroradiol 2000	D. Vascular	↓ NAA ↓ NAA/CRT	63
Mader	Brain, 2001	E. Múltiple	↓ NAA	30
Auer	Neurology, 2001	CADASIL	↓ NAA, COL y CRT	41
Kamba	JNNP, 2001	Apnea Obstr.	↓ NAA	50
Hund-Georgidis	Cerebrovasc Dis, 2001	ECPV	↓ NAA/CRT, ↓ NAA/COL	31

DV: Demencia vascular

DFT: Demencia fronto-temporal

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

ECPV: Enfermedad cerebral de pequeño vaso

Los resultados de este trabajo indican que no existe diferencia desde el punto de vista bioquímico entre la leucoaraiosis de los pacientes con infartos lacunares y aquellos con enfermedad de Binswanger, aunque si difieren de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esto traduce que la leucoaraiosis de la enfermedad de pequeño vaso es la misma en la enfermedad de Binswanger y los infartos lacunares, y que, aún cuando se diferencian en la cantidad y distribución topográfica, representan una misma enfermedad con dos espectros clínicos distintos.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Lo primero es la dificultad para identificar pacientes con enfermedad de Alzheimer o de Binswanger pura utilizando solo criterios de diagnóstico clínico. Sin resultados de autopsias es imposible excluir la existencia de cambios degenerativos en el grupo con enfermedad de Binswanger. Del mismo modo, seis pacientes con enfermedad de Alzheimer tenían historia de hipertensión arterial y en cinco de ellos se encontró seis infartos lacunares, por lo que entrarían en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer con componente vascular, considerado como demencia mixta. Aunque la cuantificación porcentual de la leucoaraiosis es fiable, debemos reconocer que es esencialmente dependiente del examinador y que además puede verse afectada por la escala de grises utilizada en la pantalla y en las placas reveladas. Debido a las limitaciones de tiempo en la obtención de las imágenes en una serie de pacientes como la nuestra (poco colaboradores debido a su condición cognitiva), los resultados presentados en esta tesis fueron detectados mediante voxel único

(single voxel MRS), localizado en la sustancia blanca que rodea al cuerno occipital de los ventrículos laterales. Consecuentemente, nuestros hallazgos de los valores de metabolitos sólo son representativos de esta zona. Si el diseño del estudio hubiera contemplado varios voxels, probablemente se habrían encontrado datos más significativos al analizar las medias de todas las áreas estudiadas, así mismo, se habrían encontrado otras diferencias inter-grupo. Sin embargo, los estudios realizados con técnicas de multivoxels han demostrado una relación señal-ruido pobre, un mayor tiempo de adquisición de las imágenes, y un efecto de volumen parcial también pobre, ya que en un mismo voxel puede haber tejido y agua, o tejido y hueso, lo que resulta en una contaminación de la señal emitida. También una limitación fue desconocer si el tratamiento específico que estaban recibiendo los pacientes con enfermedad de Alzheimer pudo interferir en los resultados encontrados en el estudio espectroscópico, ya que estos metabolitos son sensibles a los cambios externos osmóticos ó farmacológicos.

Después del presente estudio, consideramos que sería muy interesante realizar un estudio prospectivo de la leucoaraiosis en pacientes hipertensos no deteriorados, con un estudio neuropsicológico basal, con el objeto de intentar establecer un marcador espectroscópico de deterioro cognitivo, útil para el diagnóstico precoz o como predictor del deterioro cognitivo. Para esto se necesitaría al menos dos estudios espectroscópicos de toda la población de estudio, uno al inicio y otro a los 3-5 años del primer estudio neuropsicológico y espectroscópico, motivo de trabajos futuros.

El uso más difundido de esta técnica podría ayudar a definir mejor la población de pacientes con demencia degenerativa y/o demencia vascular para estudios clínicos prospectivos, comparando la RME con otra modalidad de imagen, y definir los beneficios de la combinación de imágenes estructurales y estudios de RME.

V. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. Los pacientes con enfermedad de Binswanger presentan leucoaraiosis en mayor cantidad que los pacientes con infartos lacunares y con enfermedad de Alzheimer.
2. La distribución topográfica de la leucoaraiosis fue diferente en los tres grupos. Los pacientes con enfermedad de Binswanger tuvieron, independientemente de la cantidad de leucoaraiosis, más leucoaraiosis a nivel frontal y occipital que la observada en los otros grupos.
3. Según nuestra hipótesis, la resonancia magnética espectroscópica es capaz de discriminar la leucoaraiosis de la enfermedad de Alzheimer de la presente en la enfermedad de pequeño vaso, sugiriendo mecanismos diferentes de la leucoaraiosis entre la demencia degenerativa y la de origen vascular. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran una ratio INO/NAA mayor y una ratio NAA/COL menor que los otros grupos de pacientes.
4. La resonancia magnética espectroscópica, no fue capaz de diferenciar, en nuestra serie, la leucoaraiosis de los pacientes con enfermedad de Binswanger de la presente en pacientes con infartos lacunares. Lo anterior probablemente justifique la idea de que al estudiar la enfermedad de Binswanger y los infartos lacunares, estamos ante una misma enfermedad de pequeño vaso, pero con diferente espectro.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-Araiosis. **Arch Neurol** 1987;44:21-23.
2. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leucoencephalopathy. **N Engl J Med**. 2001;345(6):425-432.
3. Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, et al. Variable Agreement Between Visual Rating Scales for White Matter Hyperintensities on MRI. **Stroke**. 1997;28:1614-1623.
4. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. **Stroke**. 2001;32(6):1318-1322.
5. Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA, et al. Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. **Ann NY Acad Sci**. 2000;903:411-423.
6. Räihä I, Tarvonen S, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. **Acta Neurol Scand** 1993;87:286-289.
7. Chimowitz MI, Awad IA, Furlan AJ. Periventricular lesions on MRI. Facts and theories. **Stroke** 1989;24:7-12.

8. De Leeuw F-E, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JCM, Hofman A, van Gijn J, Breteler MMB. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. **Ann Neurol** 1999;46:827-833.
9. Wiszniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J. What is the significance of leukoaraiosis in patients with ischemic stroke? **Arch Neurol**. 2000;57:967-973.
10. Hirano N, Yasuda M, Tanimukai S, et al. Effect of the apolipoprotein Eε4 allele on white matter hyperintensities in dementia. **Stroke**. 2000;31:1263-1268.
11. Clarke R, Joachim C, Esiri M, et al. Leukoaraiosis at presentation and disease progression during follow-up in histologically confirmed cases of demencia. **Ann N Y Acad Sci**. 2000;903:497-500.
12. Pantoni L, García JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. **Stroke** 1995;26:1293-1301.
13. Pantoni L, García JH. Pathogenesis of leukoaraiosis. A review. **Stroke** 1997;28:652-659.
14. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2001;70:9-14.

-
15. Chamorro A, Pujol J, Saiz A, et al. Periventricular white matter lucencies in patients with lacunar Stroke. **Arch Neurol**. 1997;54:1284-1288.
 16. Kwa VIH, Franke CL, Verbeeten Jr B, Stam J, Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic **Stroke**. **Ann Neurol** 1998;44:372-377.
 17. Merino JG, Hachinski V. Leukoaraiosis. Reifying Rarefaction. **Arch Neurol**. 2000;57:925-926.
 18. Pantoni Leukoaraiosis, Inzitari D. New Clinical Relevance of Leukoaraiosis. **Stroke**. 1998;29:543.
 19. Longstreth Jr WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary PL, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study. **Stroke** 1996;27:1274-1282.
 20. Tomimoto H, Akiguchi I; Wakita H, et al. Coagulation Activation in patients with Binswanger Disease. **Arch Neurol**. 1999;56:1104-1108.
 21. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. **Stroke**. 2000;31:425-429
 22. Brun A, Fredriksson K, Gustafson L. Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): a clinicopathologic study. **Cerebrovasc Dis**. 1992;2:87-92

-
23. Roman GC. From UBOs to Binswanger's disease. Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. **Stroke** 1996;27:1269-1273.
24. Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. **Stroke** 1991;22:442-446.
25. Lin JX, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Vascular Cell Components of the Medullary Arteries in Binswanger's Disease Brains. A Morphometric and Immunoelectron Microscopic Study. **Stroke**. 2000;31:1838-1842.
26. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. **Hypertension** 1996;27:130-135.
27. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, et al. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: The Honolulu-Asia Aging Study. **Stroke**. 2002;33:26-30
28. Román G. New Insight Into Binswanger Disease. **Arch Neurol**. 1999;56(9):1061-1062.
29. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. **BMJ** 2000;320:479-482.
30. Kamba M, Inoue Y, Higami S, et al. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of

- obstructive sleep apnoea with white matter change. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2001;71:334-339.
31. Junqué C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jódar M, Ribas JC, Viñas J, Capdevila A, Martí-Vilalta JL. Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. **Arch Neurol** 1990;47:151-156.
32. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehninger CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, Berman NG. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. **Arch Neurol** 1992;49:549-554.
33. Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. **Stroke**. 1990.21:1694-1699.
34. Starkstein SE, Sabe L, Vásquez S, et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1997;63:66-73.
35. Markus HS, Lythgoe DJ, Ostergaard Leukoaraiosis, et al. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2000;69:48-53.
36. Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. **Stroke** 1992;23:1673-1677.

-
37. Bakker SLM, de Leeuw F-E, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. **Neurology** 1999;52:578-583.
38. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoaraiosis. **Ann N Y Acad Sci.** 2000;903:39-45.
39. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR. Apoptosis in leukoaraiosis. **AJNR Am J Neuroradiol.** 2000;21(1):79-82.
40. Pasquier F, Leys D. Why are Stroke patients prone to develop dementia? **J Neurol.** 1997;244:135-142.
41. Guttman CRG, Benson R, Warfield SK, et al. White matter abnormalities in mobility-impaired older persons. **Neurology.** 2000;54:1277-1283.
42. Briley DP, Haroon S, Sergent SM, Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? **Neurology** 2000;54:90-94.
43. Román GC. Binswanger Disease: The History of a silent epidemic. **Ann N Y Acad Sci.** 2000;903:19-23.
44. Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. **Arch Neurol** 1993;50:492-497.
45. Chimowitz MI, Estes ML, Furlan AJ, Awad IA. Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. **Arch Neurol** 1992;49:747-752.

-
46. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. **Neurology**. 1993;43:1683-9
47. Román GC. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. **JAMA**. 1997;278:113-114.
48. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. **Nat Genet**. 1993;3:256-259.
49. Van Swieten JC, Van Den Hout JHW, Van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JHJ, Van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. **Brain** 1991;114:761-774.
50. Marshall BH, Bradley WG, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH. Deep white matter infarction: Correlation of MR imaging and histopathologic findings. **Radiology**. 1988;167:517-522.
51. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: Pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. **AJNR** 1988;9:629-636.
52. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: A pathoanatomic study. **Ann Neurol** 1986;19:253-262.

-
53. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung H-P. MRI white matter hyperintensities. Three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. **Neurology** 1999;53:132
54. Inzitari D, Di Carlo A, Mascalchi M, Pracucci G, Amaducci L. The cardiovascular outcome of patients with motor impairment and extensive leukoaraiosis. **Arch Neurol** 1995;52:687-691.
55. Inzitari D, Cadelo M, Marranci ML, Pracucci G, Pantoni L. Vascular deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1997;62:177-181.
56. Hirano N, Kitagaki H, Kazui H, et al. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease. A quantitative study. **Stroke**. 2000;31:2182.
57. The stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT) Study group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. **Ann Neurol**. 1997;42:857-865.
58. Bohnert BJ, Karis JP. Current Clinical Applications of MR Spectroscopy of the Brain. In Spetzler RF (ed): Techniques of Magnetic Resonance Imaging. **BNI Quartely**. Phoenix, Arizona Vol. 16, N° 2: 2000, pp 44-51.
59. Croteau D, Scarpace L, Hearshen D, et al. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. **Neurosurgery**. 2001;49:823-829.

-
60. Rudkin TM, Arnold DL. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. **Arch Neurol.** 1999;56:919-926.
61. McLaurin J, Franklin T, Chakrabartty A, et al. Phosphatidylinositol and inositol involvement in Alzheimer amyloid-beta fibril growth and arrest. **J Mol Biol.** 1998;278:183-194.
62. Chang L, Ernest T, Poland RE, Jenden D. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the normal aging human brain. **Life Sciences.** 1996;58(22):2049-2056.
63. Cohen BM, Renshaw PF, Stoll AL, et al. Decreased Brain Choline Uptake in older adults. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. **JAMA.** 1995;274:902-907.
64. Klunk WE, Panchalingam K, Moosy J, et al. N-acetyl-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: A preliminary proton nuclear magnetic resonance study. **Neurology.** 1992;42:1578-1585.
65. Klunk WE, Xu C, Panchalingam K, et al. Quantitative ^1H and ^{31}P MRS of PCA extracts of postmortem Alzheimer's disease brain. **Neurobiol Aging.** 1996;17:349-357.
66. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, et al. Probable Alzheimer's disease: diagnosis with proton MR Spectroscopy. **Radiology.** 1995;195:65-72.

-
67. Ernest T, Chang Leucoaraiosis, Melchor R, Mehninger CM. Frontotemporal Dementia and early Alzheimer disease: Differentiation with frontal lobe H-1 MR Spectroscopy. **Radiology**. 1997;203:829-836.
68. Rai GS, McConnell JR, Waldmann A, et al. Brain proton spectroscopy in dementia: an aid to clinical diagnosis. **The Lancet**. 1999;353:1063-1064.
69. Brooks WM, Wesley MH, Kodituwakku PW, et al. 1H-MRS Differentiates White Matter Hyperintensities in Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy From Those in Normal Elderly. **Stroke** 1997;28(10):1940-1943.
70. Jessen F, Block W, Träber F, et al. Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. **Neurology** 2000;55:684-688.
71. MacKay S, Meyerhoff D, Dieter J, et al. Regional Gray and White Metabolite differences in subjects with AD, with subcortical ischemic vascular dementia, and elderly controls with ¹H Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. **Arch Neurol**. 1996;53(2):167-174.
72. Barker PB, Gillard JH, van Zijl PCM, et al. Acute **Stroke**: evaluation with serial proton MR spectroscopic imaging. **Radiology**. 1994;192:723-732.
73. Rovira-Cañellas A. El papel de la resonancia magnética en el ictus agudo. **Rev Neurol**. 1999;29(7):631-637.
74. McKhann. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease (NINCDS-ADRDA) **Neurology**. 1984;34:939

-
75. Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binwanger's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1990;53:961-965.
76. Boiten J. Lodder J. Lacunar infarcts: pathogenesis and validity of the clinical syndromes. **Stroke** 1991;22:1374-1378
77. Takao M, Koto A, Tanahashi N et al. Pathologic findings of silent, small hyperintense foci in the basal ganglia and thalamus on MRI. **Neurology** 1999;52:666-668.
78. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: A systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's Practice Parameters. **Neurology** 1997;49:925-935.
79. Folstein MF y cols. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiat. Res.** 1975;12:189-198.
80. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **Br J Soc Clin Psychol.** 1967;6(4):278-296.
81. Garcia JH. Formas anatomoclínicas de la demencia vascular. **Rev Neurol.** 1997;25(137):111-113.
82. Pérez-Gómez M, Junqué C, Mercader JM, Berenguer J. Aplicaciones de la espectroscopía por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral. **Rev Neurol** 2000;30(2):155-160)

-
83. Bogousslavsky J, Ed. Binswanger's disease: Does it exist? **Cerebrovasc Dis.** 1996;6:255-263.
84. Tarvonen-Schroder S, Roytta M, Raiha I, et al. Clinical feature of leukoaraiosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1996;60:431-436.
85. van Gijn J. Leukoaraiosis and vascular dementia. **Neurology** 1998;51(suppl 3):S3-S8.
86. Fazekas F, Kapeller P, Schmidt R, et al. The relation of cerebral magnetic resonance signal hyperintensities to Alzheimer's disease. **J Neurol Sci.** 1996;142:121-125
87. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia and normal aging. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 1999;67:66-72.
88. Scheltens P, Barkhof F, Valk J, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. **Brain.** 1992;115:735-748.
89. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. **JAMA.** 1997;277:813-817
90. Yamauchi H, Fukuyama H, Shio H. Corpus callosum atrophy in patients with leukoaraiosis may indicate global cognitive impairment. **Stroke** 2000;31:1515-1520.

-
91. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, et al. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. **Lancet**. 2000;356:628-634.
92. de Groot JC, de Leeuw F, Oudkerk, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. **Ann Neurol**. 2000;47:145-151
93. de Reuck J; Decoo D; Strijckmans K; Lemahieu I. Does the severity of leukoaraiosis contribute to senile dementia? A comparative computerized and positron emission tomographic study. **Eur Neurol**. 1992;32:199-205.
94. Pappata S, Mazoyer B, Tran Dinh S, et al. Effects of capsular or thalamic stroke on metabolism in the cortex and cerebellum: a positron tomography study. **Stroke**. 1990;21(4):519-24.
95. Ishii N, Nishihara Y, Imamura T, Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? **Neurology**. 1986;36:340-345.
96. Mielke R; Heiss WD Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. **J Neural Transm** 1998;53:237-250.
97. Miller BL, Moats RA, Shonk T, et al. Alzheimer's disease: depiction of increased cerebral myoinositol with proton MR Spectroscopy. **Radiology**. 1993;187:433-7

-
98. Meyerhoff DJ, Mackay S, Constans JM, et al. Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. **Ann Neurol**. 1994;36:40-47.
99. Parnetti L, Lowenthal PT, Presciutti O, et al. ¹H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. **J Am Geriatr Soc**. 1996;44:133-138.
100. Schuff N, Amend D, Ezekiel F, et al. Changes of hippocampal N-acetyl-aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR Spectroscopic imaging and MRI study. **Neurology**. 1997;49:1513-1521.
101. Capizzano A, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: Assessment with quantitative MR imaging and ¹H MR Spectroscopy. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2000;21:621-630.
102. Mader, U. Seeger, R. Weissert, et al. Proton MR spectroscopy with metabolite-nulling reveals elevated macromolecules in acute multiple sclerosis. **Brain** 2001;124:953-961.
103. Auer DP, Schirmer T, Heidenreich JO et al. Altered white and gray matter metabolism in CADASIL. A proton MR spectroscopy and ¹H-MRSI study. **Neurology**. 2001;56:635-642.
104. Kamba M. Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an

independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2001 Sep;71(3):334-9.

105. Hund-Georgiadis M, Norris DG, Guthke T, von Cramon DY. Characterization of cerebral small vessel disease by proton spectroscopy and morphological magnetic resonance. *Cerebrovasc Dis*. 2001 Aug;12(2):82-90.