

Avances en la fisiopatología de la demencia vascular

K.A. Jellinger

Institute of Clinical Neurobiology. Viena. Austria.

RESUMEN

La prevalencia, morfología y patogenia de la demencia vascular (DV) —que engloba desde muy recientemente los términos deterioro cognitivo de origen vascular (DCV) y demencia mixta (suma de enfermedad de Alzheimer [EA] y encefalopatía vascular)—, continúan siendo tema de controversia, sin que hasta el momento se disponga de criterios neuropatológicos validados para el diagnóstico de estas entidades. En las series recogidas por las distintas Unidades de Memoria de países occidentales, la combinación DV/DCV se sugiere únicamente en un 8-10% de los ancianos referidos por deterioro cognitivo. Su prevalencia en las series de autopsias varía desde el 0,03 al 58%, aunque la mayoría la sitúa entre el 5 y el 15%. La DV, que razonablemente constituye una rareza como entidad nosológica aislada, parece estar muy relacionada con la presencia de microinfartos o lagunas corticales y/o subcorticales, ya sean focales, multifocales o difusos, que afectan a zonas estratégicas (tálamo, sistema frontobasal y límbico), sustancia blanca y, con menor frecuencia, a áreas extensas del córtex. Son el resultado de enfermedades de grandes o pequeños vasos, sean éstas sistémicas, cardíacas o circunscritas al cerebro. El sustrato patológico de la forma «pura» de DV, con predominio de múltiples pequeñas lesiones (subcorticales) debidas a microangiopatía, difiere con claridad de los hallazgos en la demencia mixta (EA + DV), más habitualmente relacionada con infartos más extensos, lo cual sugiere mecanismos patogénicos diferentes para ambos tipos de demencia. En sujetos muy ancianos se puede encontrar esclerosis selectiva del hipocampo en innumerables afecciones de tipo vascular. Las lesiones cerebrales microvasculares —excepto la angiopatía amiloide severa—, no parecen clave para el desarrollo de deterioro cognoscitivo en la EA auténtica; sin embargo, actuarían de forma sinérgica para desmascarar o desencadenar los síntomas de demencia, tanto en las formas anatomopatológicas de EA leve como en la enfermedad de pequeños vasos. Los hallazgos patológicos de la EA son signi-

ficativamente menos intensos en presencia de lesiones cerebrovasculares. Para validar los criterios diagnósticos de DV/DCV y aclarar el papel de las lesiones vasculares en la aparición de deterioro cognitivo son necesarios más estudios.

Palabras clave

Deterioro cognitivo vascular. Demencia vascular. Demencia mixta. Infartos cerebrales. Enfermedad de pequeño vaso. Lesiones vasculares subcorticales.

Advances in the physiopathology of vascular dementia

ABSTRACT

The prevalence, morphology, and pathogenesis of vascular dementia (VaD), recently termed vascular cognitive impairment (VCI), and of mixed dementia (Alzheimer disease + vascular encephalopathy) are a matter of discussion and no validated neuropathologic criteria for these disorders are currently available. In Western memory clinic-based series, VaD/CVI is suggested in 8-10% of cognitively impaired elderly subjects; its prevalence in autopsy series ranges from 0.03 to 58% with reasonable values of 5-15%. Fairly unusual as an isolated nosological entity, VaD appears to correlate with focal, multifocal or diffuse cortical and/or subcortical microinfarcts and lacunes often affecting strategically important brain areas (thalamus, frontobasal and/or limbic systems), hemispheric white matter and, less often, large brain areas. They result from systemic, cardiac or local large or small vessel disease. The lesion pattern in «pure» VaD with predominant multiple small (subcortical) lesions related to microangiopathies differs from that in mixed dementia (AD + VaD), more often associated with large infarcts, suggesting different pathogenesis of both types. In very old subjects selective hippocampal sclerosis may be associated with multiple other vascular pathologies. Minor cerebrovascular lesions, except for severe amyloid angiopathy, appear not essential for cognitive decline in full-blown AD, while both mild AD-type pathology and small vessel disease may interact synergistically in “unmasking” or promoting dementia. AD pathology is significantly less severe in the presence of cerebrovascular lesions. Further studies are needed to validate diagnostic criteria for VaD/VCI and to clarify the impact of vascular lesions on cognitive impairment.

Key words

Vascular cognitive impairment. Vascular dementia. Mixed type dementia. Cerebral infarcts. Small vessel disease. Subcortical vascular lesions.

Presentado en el V Congreso Europeo de Gerontología celebrado en Barcelona en julio de 2003.

Manuscrito traducido por Jesús Mora Fernández.

Correspondencia: Dr. Kurt A. Jellinger.
Institute of Clinical Neurobiology.
Kenyongasse 18. A-1070 Vienna. Austria.
Correo electrónico: kurt.jellinger@univie.ac.at

Recibido el 2-12-03; aceptado el 19-01-04.

INTRODUCCIÓN

El papel que desempeñan la enfermedad cerebrovascular (ECV) y el daño isquémico cerebral en el desarrollo del deterioro cognitivo es muy controvertido. La demencia atribuida a problemas de tipo vascular se denominó inicialmente «demencia arteriosclerótica»¹; más tarde se reemplazó por otros términos²⁻⁹ (tabla 1). Si bien no todos los pacientes con deterioro cognitivo vascular (DCV) desarrollan una demencia de acuerdo con criterios diagnósticos estandarizados, éstos presentan riesgo de padecerla y, de hecho, al menos la mitad de ellos progresan a demencia³. Debido a que está presente en un conjunto variado de causas y entidades, el sustrato morfológico propio del deterioro cognitivo asociado a las lesiones cerebrovasculares no se encuentra bien definido^{4,5,8,10,11}. Incluso en presencia de ECV como principal entidad subyacente, su efecto dañino sobre el parénquima cerebral es variable y, por lo tanto, los hallazgos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos pueden ser muy heterogéneos. La coexistencia de otras entidades patológicas en el cerebro que envejece complica más el diagnóstico de la demencia vascular (DV).

Al contrario que los recientemente renovados criterios morfológicos de enfermedad de Alzheimer (EA) y de otras demencias degenerativas^{12,13}, no se han establecido criterios neuropatológicos generalmente aceptados ni validados para la DV hasta el momento. Tampoco se dispone de datos morfológicos definidos para caracterizar la DV en los criterios diagnósticos clínicos que se manejan en la actualidad, como es el caso del DSM-IV, SCADDTC¹⁴ y NINDS-AIREN¹⁵.

DATOS DE PREVALENCIA E INCIDENCIA

Ante la gran dificultad de establecer el diagnóstico de las lesiones cerebrovasculares, y teniendo en cuenta considerables diferencias metodológicas y geográficas, no se pueden obtener conclusiones definitivas acerca de su verdadera frecuencia y distribución. El análisis global de 11 estudios poblacionales europeos efectuados en individuos mayores de 65 años reveló una prevalencia ajustada por edad en torno al 6,4% para el conjunto de demencias, del 4,4% para la EA y de un 2,6% para la DV¹⁶. La incidencia varía entre 6 y 15 al año por cada 1.000 personas mayores de 70 años, incrementándose a medida que avanza la edad¹⁷. En otros estudios clínicos, la frecuencia de DV oscila entre el 12 y el 23% comparado con el 47% de EA y el 22% de demencia por cuerpos de Lewy¹⁸. Los infartos cerebrales «silentes» o clínicamente asintomáticos, más frecuentes con la edad, son considerados un factor fundamental para explicar el deterioro cognitivo que sigue en el 25-30% de los pacientes que han sufrido un ictus¹⁹, duplicando su riesgo de sufrir demencia²⁰.

Cuando se revisan estudios de necropsias realizadas en pacientes con demencia, se alcanzan cifras

TABLA 1. Disfunciones cognitivas originadas por lesiones cerebrales secundarias a enfermedad vascular/isquémica

Denominación	Comentario
Demencia arteriosclerótica ¹	«Inexacta y engañosa» ² como subtipo
Demencia multiinfarto ²	
Demencia asociada con ictus ³	
Demencia vascular ^{4,5}	
Demencia cerebrovascular ⁶	
Demencia isquémica-vascular ⁷	
Demencia vascular-isquémica ⁸	
Deterioro cognitivo vascular ⁹	

medias de un 17,3% para la forma «pura» de DV⁵, aunque se sugiere un amplio margen entre el 0 y el 85%⁸. Otros autores comunican una prevalencia del 2 al 9%, mientras que en el CERAD y en el estudio de las Monjas (Nun Study), la forma «pura» de la DV sin otros hechos patológicos asociados sólo se observa en un 0,03 y un 2,5%, respectivamente^{21,22}. En series autópticas recientes de individuos japoneses con demencia, la tasa de incidencia para DV oscila entre el 22 y el 35%, frente al 34-42% de la EA^{23,24}. Finalmente, en nuestro estudio de 1.000 autopsias consecutivas efectuadas en sujetos con demencia en Viena (Austria), se halló la forma «pura» de DV en el 8,5% de los casos y la forma mixta DV/EA en el 3,7%, comparado con el 83,7% de afecciones propias de la EA. Sin embargo, la forma «pura» de EA solamente estaba presente en el 41% de los casos, y en el resto de los cerebros se encontraron diferentes afecciones coexistentes (lesiones vasculares en el 29%, cuerpos de Lewy en el 12%). Un 7% mostró hallazgos patológicos de demencia de otros tipos (tabla 2). Estos datos, junto con otros publicados recientemente, apuntan a que la EA «pura» y las formas en que la demencia degenerativa se asocia a diferentes enfermedades tienen una frecuencia similar²⁵.

SUSTRATOS MORFOLÓGICOS PROPIOS DE LA DEMENCIA VASCULAR

Los cambios patológicos cerebrales que ocurren en relación con la DV son múltiples. Entre ellos destacan: infartos de los grandes territorios arteriales, infartos de territorios arteriales distales profundos (territorios frontera), lesiones de pequeño y mediano volumen localizadas principalmente en áreas cerebrales cruciales desde el punto de vista funcional, cicatrices e infartos lacunares, lesiones de sustancia blanca, daño isquémico incompleto, lesiones del hipocampo y esclerosis. Todas las lesiones se subdividen, por una parte, en multifocales y/o difusas, y por otra, en focales o estratégicamente localizadas. Pueden ser causadas por infinidad de meca-

TABLA 2. Diagnóstico morfológico en series de autopsias consecutivas en individuos ancianos con demencia en Viena (1989-2002)

354 varones/646 mujeres; edad 83,3 ± 6,0 años (intervalo, 55-103) años	n	%
EA «pura» (criterios CERAD <i>post mortem</i> , estadio Braak V-VI)	334	33,4
Enfermedad tipo Alzheimer (placas/tipo límbico/ovillos): 16/19/52 ^a	87	8,7
EA + ECV (estado lacunar/infarto antiguo/infarto reciente/esclerosis hipocampo): 128/41/38/16 ^a	223	22,3
EA + hemorragia cerebral (angiopatía amiloide)	29	2,9
EA variante cuerpos Lewy (25 ^a), enfermedad difusa cuerpos Lewy (31 ^a)	56	5,6
EA + enfermedad de Parkinson/lesión sustancia negra/cuerpos Lewy subcorticales: 27/20/13 ^a	60	6,0
Demencia mixta (EA + encefalopatía multiinfarto/EA + leucoencefalopatía arteriosclerótica subcortical/demencia por infarto estratégico): 28/6/3 ^a	37	3,7
EA + otras enfermedades (tumores, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneoencefálico antiguo)	11	1,1
Total con enfermedad tipo Alzheimer	837	83,7
DV (encefalopatía multiinfarto/leucoencefalopatía arteriosclerótica subcortical/demencia por infarto estratégico/esclerosis hipocampo): 28/39/16/2 ^a	85	8,5
Otros trastornos neurológicos (enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, Creutzfeldt-Jakob, otros)	70	7,0
Ningún hallazgo diferente de los propios de la edad	8	0,8
Total otras enfermedades	163	16,3
Total	1000	100,0

EA: enfermedad de Alzheimer; CERAD: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; ECV: enfermedad cerebrovascular; DV: demencia vascular.

^aLas cifras que aparecen a la derecha del texto o entre paréntesis se refieren al número de casos en cada categoría.

nismos vasculares e isquémicos, pero la mayor parte está producida por enfermedades arteriales de grandes y pequeños vasos, eventos embólicos de origen cardíaco, mecanismo hemodinámico e isquemia cerebral de diversa etiología (tabla 3). Se distinguen dos grandes grupos de lesiones^{5,8,10,15}:

1. Enfermedad multifocal (diseminada):

— Encefalopatía multiinfarto clásica, que se caracteriza por presentar infartos de territorios arteriales amplios y/o profundos en territorios frontera, comprometiendo la circulación colateral de los grandes vasos.

— Microinfartos y lagunas subcorticales en territorios clave de comunicación (ganglios basales, sustancia blanca, tronco cerebral).

— Microinfartos mixtos córtico-subcorticales.

— Necrosis seudolaminar cortical: patrón de pérdida neuronal con aparición de cicatrices en la corteza cerebral, generalmente presente en los pacientes que han sufrido una parada cardiorrespiratoria y que, con frecuencia, se asocia con atrofia cerebral y lesiones difusas de la sustancia blanca.

TABLA 3. Tipos fundamentales de lesiones cerebrovasculares en deterioro cognitivo vascular

Lesiones tisulares	Multifocales	Focales
Trastornos circulatorios y sus causas	Grandes vasos	Enfermedad de pequeño vaso
Enfermedad sistémica	Infarto en múltiples territorios	Microinfartos y lagunas en la corteza o áreas estratégicas (tálamo, hipocampo, <i>gyrus cingularis</i> , <i>gyrus angularis</i>)
Aterosclerosis	Infarto en territorios frontera	
Tromboembolia	Atrofia granular cortical	
Cardiopatía	Lesiones córtico-subcorticales combinadas	
Embolia sistémica		
Fibrohialinosis		
Angiopatia amiloide		
CADASIL		
Hipopofusión (presión arterial inestable)	Infartos incompletos, lesiones de sustancia blanca (leucoaraiosis, Binswanger)	Lesiones periventriculares (tipo Binswanger)
Hemorrágica	Hemorragia múltiple	Sangrados focales

— **Atrofia granular cortical:** rara secuela producida por una disminución de flujo local en los territorios más alejados de las ramas distales de las grandes arterias cerebrales, sobre todo entre anterior y media y entre media y posterior, debida a enfermedad oclusiva de las carótidas o por microembolias cerebrales.

— **Lesiones de la sustancia blanca (leucoencefalopatía arteriosclerótica subcortical, enfermedad de Binswanger o leucoaraiosis)**

— **Lagunas postisquémicas múltiples corticales,** de sustancia blanca o de ganglios basales, debidas al descenso brusco del flujo sanguíneo sistémico o por hipotensión.

2. Enfermedad focal. La demencia no siempre se asocia a una gran destrucción tisular. De hecho, puede ser producida por lesiones focales simétricas o, con menos frecuencia, unilaterales, en territorios cerebrales de gran relevancia:

— **Infartos en territorio estratégico** que afectan de modo aislado al funcionamiento de importantes áreas cerebrales (tálamo, lóbulo temporal mesial/hipocampo, frontocingular, frontobasal, *gyrus angularis*).

— **Necrosis o daño del hipocampo:** desde la simple pérdida neuronal al infarto establecido, con frecuencia acompañado de múltiples pequeños infartos o lagunas en otras áreas cerebrales. Esta lesión se observa en el 10-25% de los ancianos con alteración mnésica establecida aunque, con frecuencia, no cumplan criterios de demencia²⁶.

Otra clasificación distingue a los pacientes en función del tamaño de los vasos afectados⁷:

1. Encefalopatía clásica multiinfarto (enfermedad de grandes vasos).

2. Demencia por microangiopatía (enfermedad de pequeño vaso) que se presenta como: infartos lacunares o lagunas, infarto estratégico y lesiones de sustancia blanca o leucoencefalopatía arteriosclerótica subcortical, con frecuencia asociada con lagunas o microinfartos en centro semioval, ganglios basales y/o tronco cerebral. En estas regiones, la degeneración mielínica adopta, por lo general, un patrón desigual confluyente separado de las fibras U subcorticales. La presencia de vacuolización perivascular y pérdida de oligodendrocitos podría entenderse como un estadio precoz. Las lesiones de sustancia blanca, que no suelen ser difusas, se observan sobre todo en la región frontal periventricular, aunque también pueden afectar a haces de fibras, como la cápsula interna. En diversos estudios comparativos se han encontrado diferencias entre las lesiones hiperintensas punteadas en la resonancia magnética cerebral, que traducen una dilatación de los espacios perivasculares, y las típicas le-

siones de la sustancia blanca. En el primer caso, se deben al patrón desigual confluyente de pérdida de mielina, se acompañe o no de cavitación. Las lesiones periventriculares en la resonancia magnética se correlacionan directamente con la severidad de la desmielinización y el grado de astrocitosis, asociándose con frecuencia con la presencia de lagunas o microinfartos en la sustancia blanca y los ganglios basales²⁷. El deterioro cognitivo vascular puede emerger también de una enfermedad cerebrovascular sin evidencia de infartos²⁸. Finalmente, se ha observado una disminución de flujo sanguíneo cerebral en la DV si se compara con controles de la misma edad, pero existe importante heterogeneidad entre aquellos y los que sufren EA²⁹.

PATOGENIA

Los factores patogénicos causales del deterioro cognitivo vascular comprenden el volumen de destrucción cerebral, su localización y el número de lesiones cerebrovasculares, aunque Pantoni³⁰ puntualiza sobre el solapamiento existente entre los mecanismos vasculares y los de tipo degenerativo, haciendo hincapié en la falta de correlación clinicopatológica en muchos casos.

— **Volumen de destrucción cerebral:** Tomlinson et al³¹ se cuestionan que, aunque la pérdida de parénquima cerebral superior a 100 ml produzca demencia y que entre 50 y 100 ml la demencia sea al menos dudosa, se observa a pacientes con demencia que tienen infartos más pequeños. De hecho, los infartos mayores de 20 ml son más habituales entre sujetos dementes que en la población control, y se encuentra incluso diferencias más significativas si el corte se establece en 50 ml. Este hecho sugiere que infartos relativamente muy pequeños pueden contribuir o no a la demencia, probablemente en función de su localización, aunque sea una destrucción cortical más extensa la que suele desembocar en demencia. Otros estudios realizados en DV mostraban un tamaño medio de infarto en torno a 40 ml, mientras que los pacientes con EA o EA + DV no alcanzaban los 10 ml³². Por último, se observó una tendencia no significativa a encontrar infartos lobares de mayor tamaño en la DV que en pacientes con accidente cerebrovascular sin demencia⁷.

— **La localización de las lesiones es probablemente más importante que el volumen de destrucción tisular.** Se han descrito múltiples áreas cerebrales cuya implicación en la DV parece evidente: *gyrus angularis* del hemisferio dominante, territorios bilateral o izquierdo de las arterias cerebrales anteriores y posteriores, núcleo caudado dominante, brazo anterior de la cápsula interna y pedúnculo talámico cuando se interrumpen las vías corticotálamicas o talamocorticales, hipocampo, amígdala, *gyrus* cingular frontal y región frontobasal^{8,10,11}. Tanto la esclerosis como el infarto del hipocampo, ya sea de modo aislado o en combinación con otras lesiones vasculares, se han relacionado con una demencia carac-

terizada por una pérdida neuronal del hipocampo significativa^{33,34}.

— Número de lesiones: aunque en su definición más elemental la DV necesita de la presencia de un número indeterminado de pequeños infartos que lleven al declive intelectual, muy pocos estudios se han encargado de su evaluación. El número promedio de lesiones observadas en la DV se sitúa en 5,8-6,7, comparado con 3,2 en sujetos no dementes³⁵. Sin embargo, puede ser la presencia de otros factores adicionales, como lesiones cerebrales mayores, lesiones de la sustancia blanca difusa o atrofia cerebral, entre otras, las que sean determinantes del desarrollo de un deterioro cognitivo.

IMPORTANCIA DE LAS LESIONES CEREBRALES MICROVASCULARES

Al comparar los hallazgos neuropatológicos de sujetos ancianos con demencia, cuyas afecciones típicas de EA eran escasas, con controles sin demencia, Esiri et al⁴ describieron una asociación entre el daño cerebral microvascular y la presencia de demencia. El estado lacunar grave, los microinfartos y la angiopatía amiloide cerebral (AAC) alcanzaron mayor prevalencia en los sujetos con demencia, en los que se observó una menor frecuencia de infartos macroscópicos que en los pacientes sin demencia. Sin hallar grandes variaciones en la intensidad de los ateromas extracerebrales, el grupo con demencia presentaba mayor intensidad de arteriosclerosis cerebral y microangiopatía hipertensiva. En el examen realizado sobre 19 áreas diferentes de 52 cerebros humanos, Thal et al³⁶ comunicaron que la intensidad de la AAC y de la arteriosclerosis/lipohialinosis estaba relacionada con un aumento de demencia y, significativamente, con un mayor depósito de betaamiloide y cambios neurofibrilares. Por ello, sugieren que la extensión de las lesiones microvasculares desempeña un papel fundamental en la progresión de la EA. Vinters et al⁷ también destacan la correlación entre demencia vascular y la extensión de las lesiones microvasculares a través de todo el sistema nervioso central, pero muchos cerebros estudiados mostraban más de un tipo de lesiones cerebrovasculares. En particular, la mayoría de los hallazgos fueron de aterosclerosis y arteriolesclerosis, mientras que la AAC era escasa. Estos datos se confirman en nuestro estudio sobre 130 autopsias realizadas en ancianos de 80-92 años. De los 91 individuos con demencia (Mini Mental State Examination [MMSE] de 10 ± 4 puntos), el 27% mostraba infartos antiguos extensos; un 52%, múltiples lagunas subcorticales; el 9%, microinfartos corticales o subcorticales, y un 4,5%, esclerosis en el hipocampo. En los sujetos con deterioro cognitivo leve (con MMSE alrededor de 20), el 31% mostraba un gran infarto de aspecto quístico; un 52%, lagunas subcorticales múltiples, y el resto, múltiples infartos. En el grupo control de 20 ancianos sin deterioro cognitivo, dos tercios mostraron infartos de tipo quístico; el 30%, lagunas subcorti-

cales múltiples sin afección talámica, y solamente uno tenía múltiples infartos antiguos⁸. Estos datos indican que los hallazgos morfológicos más comunes en el complejo DCV/DV son las lagunas subcorticales y los infartos múltiples diseminados, mientras que los grandes infartos de tipo quístico son menos frecuentes.

FISIOPATOLOGÍA

Se considera que la DV está causada por lesiones focales o multifocales que involucran áreas estratégicas del cerebro por desaferentización de estructuras corticales frontales y límbicas e interrupción de las vías talamo-corticales y estriado-corticales, debido a lesiones en los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca. El curso del deterioro cognitivo es compatible con los modelos de alteración de las vías de conexión de las neuronas corticales y subcorticales³⁷. En la génesis de dicho declive se ha descrito una compleja interrelación entre las lesiones subcorticales y los hallazgos radiológicos observados en la corteza y el hipocampo³³, aunque algunos autores sugieren una correlación significativa con las lesiones corticales y la atrofia frontal^{38,39}. La alteración frontal en la DV es la causa de una mayor disfunción ejecutiva si se compara con la de pacientes con EA, quienes parecen mostrar un mayor deterioro en las tareas de atención y memoria operativa⁴⁰. Este hecho podría estar relacionado con la observación de una mayor reducción del flujo sanguíneo cerebral en regiones anteriores en la DV, si se compara con la habitual de las regiones posteriores en la EA²⁹. Asimismo, en la enfermedad de Binswanger se describe una drástica reducción de la inmunorreactividad de la sinaptofisina, traducción de la densidad proteínica en las sinapsis del córtex⁴¹. Tanto los datos preclínicos⁴² como los hechos clínicos⁴³ indican la posible asociación entre DV y un déficit colinérgico muy similar al descrito en la EA. El consiguiente beneficio potencial del empleo de inhibidores de la colinesterasa en estos pacientes ha sido demostrado recientemente en ensayos clínicos^{44,45}.

EL ENIGMA DE LA DEMENCIA MIXTA

La demencia de tipo mixto (DMx) se caracteriza por la presencia de hallazgos patológicos, tanto de EA como de DV, aunque el límite entre ambas enfermedades resulte muy controvertido. La clasificación CERAD no incluye la DMx como concepto independiente⁴⁶, mientras que en los criterios ADDTC¹⁴, para su definición se exige la presencia de una segunda entidad de tipo cardiovascular como causa suficiente y asociada a la EA. En los criterios NINDS-AIREN¹⁵ se reserva el término «EA con enfermedad cerebrovascular» para los casos que cumplen los criterios clínicos de EA posible y, además, presentan signos clínicos y de neuroimagen propios de una enfermedad cerebrovascular relevante, aunque en esta misma clasificación se recomienda una redefinición del término DMx.

En nuestro grupo se propone una definición que exige hallazgos patológicos de EA mediante autopsia (empleando criterios estandarizados) con la presencia de múltiples lagunas o lesiones cerebrovasculares en la corteza, ganglios basales e hipocampo o, al menos, un volumen de parénquima cerebral infartado de 30-50 ml. Aun así, para la DMx no existen criterios neuropatológicos validados y aceptados, por lo que su verdadera frecuencia constituye un misterio. Las cifras de prevalencia de DMx en series de autopsias varían ampliamente entre el 2 y el 36%, con promedios entre el 12 y el 17,7%^{47,48}. Debido a que los ictus son comunes en la edad avanzada, en muchas series autopsicas de ancianos con demencia, hasta un 20-60% de los cerebros con criterios de EA muestran lesiones cerebrovasculares añadidas^{13,25,49}. En una serie consecutiva de 730 casos de EA comprobada (valor promedio de 5,2 según los criterios de Braak), la prevalencia de enfermedad vascular fue significativamente mayor que en 55 individuos de control de edad similar (el 58 frente al 32%; $p < 0,001$). La presencia de AAC en la EA alcanzó un 97,9%, con criterios de severidad en el 24%, mientras que en el grupo control fue cercano al 30%⁵⁰. En el estudio poblacional británico, conocido como MRC-SFAS, de 209 autopsias en ancianos de los que el 48% eran dementes, un 78% tenía evidencia de enfermedad cerebrovascular, y un 70%, afecciones propias de la EA. La proporción de lesiones vasculares múltiples fue mayor en el grupo con demencia (el 46 frente al 33%), lo que indica que la mayoría de los pacientes presentaba una enfermedad mixta²⁵. Lo que se mantiene en discusión es si la enfermedad vascular es un factor decisivo en la patogenia de la EA^{13,51-53}, aunque podría existir una relación muy próxima entre ambas enfermedades. La AAC de grado severo se asocia con un aumento de las probabilidades de infarto cerebral en pacientes con EA, aunque la hipertensión también desempeña un importante papel⁵⁴. Tanto en modelos humanos como en estudios experimentales en ratones transgénicos que expresan en exceso el precursor de la proteína amiloide, se pone de manifiesto que los efectos cerebrovasculares del péptido betaamiloide producen en el cerebro una mayor vulnerabilidad al daño isquémico^{55,56}.

Las lesiones vasculares pueden potenciar el efecto clínico de los estadios patológicos más leves típicos de la EA, ocasionando un deterioro cognitivo más precoz y más intenso^{57,58}. Es más, para un mismo grado de deterioro cognitivo, se ha demostrado que la densidad de placas y ovillos es significativamente menor en los pacientes con lesiones cerebrovasculares que en aquellos con formas «puras» de EA⁵⁶. Estos hallazgos coinciden con los del mencionado estudio de las Monjas, en el que las pacientes con confirmación necroscópica de EA más lesiones cerebrovasculares añadidas tenían una mayor prevalencia de demencia que aquellas sin infartos. El riesgo de sufrir demencia fue 20 veces mayor en las pacientes con hallazgos de EA e infartos lacunares asociados, aunque era mucho menor (hasta seis veces), y esta-

dísticamente no significativa, en las que presentaban un gran infarto²². Los trabajos del grupo CERAD han confirmado estos hallazgos⁵⁹ y en el estudio Optima⁴, la enfermedad cerebrovascular empeoró el deterioro cognitivo correspondiente a los estadios más precoces de la EA. Por otra parte, estudios recientes sobre autopsias realizadas en EA con y sin lesiones cerebrovasculares no mostraron diferencias significativas basales, finales ni en la variación de las puntuaciones del MMSE entre grupos¹³. Tampoco se encontró una relación entre la extensión de las lesiones cerebrovasculares y la edad de la muerte, las manifestaciones clínicas, la severidad de los hallazgos patológicos de EA o la prevalencia de la hipertensión y de infarto de miocardio^{50,60}. Sin embargo, en un estudio propio sobre más de 600 casos de autopsia en demencia, la intensidad de la enfermedad según criterios de Braak fue significativamente mayor —y el MMSE final más bajo—, en diferentes tipos de DV que en la EA «pura» y en la EA asociada a estado lacunar, infartos pequeños antiguos o esclerosis del hipocampo. La demencia multiinfarto mostró estadios de Braak y un grado de deterioro cognitivo similares a los de la EA, pero una historia mucho más frecuente de ictus^{8,13}. Algunos estudios han abordado la influencia que los infartos pequeños de menos de 10 ml tienen en la EA. Dentro de una serie de 227 casos de autopsia de EA seguidos longitudinalmente, entre los 36 con infartos pequeños concomitantes, se observó que los pacientes con DMx eran significativamente más viejos y mostraron un estadio de Braak menos intenso que aquellos con EA «pura»⁴⁹. Estos datos, que difieren de otros que apoyan el papel de las lesiones cerebrovasculares incluso menores de 1 ml en el deterioro cognitivo⁶¹, han sido confirmados en un estudio de 619 pacientes con demencia (tabla 4). En los casos de EA «pura», DMx y los que tienen lesiones cerebrovasculares añadidas, la edad de fallecimiento y el estadio de Braak son similares, la severidad de la demencia fue ligeramente más grave en la forma «pura» de EA, pero la historia de ictus fue más frecuente en las formas de EA con lesiones vasculares. En la EA con lesiones cerebrovasculares menores, la mayoría de ellas eran lagunas en ganglios basales y/o sustancia blanca y múltiples microinfartos (tabla 5), mientras que los grandes infartos lobares y las lesiones múltiples eran más frecuentes en la DMx (tabla 6), lo que sugeriría mecanismos patogénicos distintos entre ambos tipos de enfermedad. Estos datos también apuntan a que la concomitancia de pequeñas lesiones cerebrovasculares con un volumen inferior a 10 ml no influye decisivamente en la tasa de progresión global de los déficit cognitivos en la EA^{47,49}, aunque cualquier enfermedad añadida puede contribuir tanto a los signos cognitivos como a los no cognitivos^{57,62}. Los ancianos con EA subclínica o leve y escasa reserva funcional cerebral (con ovillos frecuentes en el área entorrinal y un número moderado de placas neuronales corticales) que, además, presentan pequeñas lesiones cerebrovasculares de localización crítica, pueden mostrar claros síntomas de deterioro cognitivo. Entretanto, en la EA en progresión o que ha alcanzado estadios avanzados,

TABLA 4. Relación entre estado cognitivo y lesiones vasculares en la enfermedad de Alzheimer

Diagnóstico	n (V/M)	Edad fallecimiento	Estadio Braak (media)	MMSE final (n)	Historia de ictus (%)
EA «pura»	400 (159/241)	80,3 ± 8,9	5,2	1,1 (77) ^c	10,0
EA y estado lacunar	133 (37/96)	83,2 ± 6,2	5,0	4,9 (19)	21,0 ^a
EA e infartos previos < 10 cm ³	37 (12/25)	84,6 ± 6,7	4,8	7,0 (5)	33,0 ^a
EA con esclerosis del hipocampo	16 (9/7)	86,1 ± 6,7 ^b	4,7	5,0 (5)	ND
DMx (EA + ECV) > 10 cm ³	33 (7/26)	82,7 ± 5,9	4,8	7,3 (4)	95,0 ^a

V: varones; M: mujeres; MMSE: puntuación Mini Mental State Examination; EA: enfermedad de Alzheimer; ND: no disponible; DMx: demencia mixta; ECV: enfermedad cerebrovascular.

^ap < 0,01 frente a EA «pura».

^bp < 0,05 frente a EA «pura».

^cp < 0,01 frente a otros grupos.

TABLA 5. Tipo y localización de los infartos en casos de enfermedad de Alzheimer con lesiones cerebrovasculares menores

Infarto y localización	Lee et al, 2000 ⁴⁹ (n = 36) ^a	Datos del autor (n = 67) ^a
Microinfartos corticales	18	15
Infartos lacunares		
Ganglios basales	18	33
Tálamo	15	10
Ganglios basales + tálamo	6	12
Sustancia blanca	3	3
Infartos múltiples (cortical + subcorticales)	6	5

^aEl número de lesiones vasculares es mayor que el número de casos debido a que en algunos cerebros se hallaron varios tipos de lesiones.

TABLA 6. Tipo de lesiones cerebrovasculares encontradas en la demencia mixta

1. Enfermedad de Alzheimer + infartos múltiples	29
Arteria cerebral media bilateral	6
Arteria cerebral media izquierda	8
Arteria cerebral media + posterior izquierdas	5
Arteria cerebral media + posterior derechas	3
Múltiple bilateral	3
Múltiple de hemisferio izquierdo	4
2. Demencia por infarto estratégico	3
Tálamo + hipocampo	1
Tálamo bilateral	2
3. Encefalopatía arteriosclerótica subcortical	5
Lagunas en el estriado, sustancia blanca	5
Total	37

cuando presenta pequeñas lesiones cerebrovasculares —descritas con tanta frecuencia con las modernas técnicas de neuroimagen disponibles—, el deterioro cognitivo está fundamentalmente relacionado con la severidad y la extensión de la enfermedad típica de EA^{13,50}. La combinación de dos o más procesos patológicos puede condicionar la severidad del déficit cognitivo, desenmascarando una demencia en fase preclínica causada por una afección propia de la EA leve. Mientras, las pequeñas lesiones cerebrovasculares aisladas causan demencia por sí solas con mucha menor frecuencia, salvo que lo hagan mediante la adición de efectos sinérgicos.

CONCLUSIONES

— La DV constituye un grupo heterogéneo de trastornos, en el curso de los cuales la presencia de lesiones vasculares cerebrales y/o isquémicas múltiples de etiología diversa contribuye a un deterioro cognitivo progresivo. Los subgrupos principales y sus causas aparecen resumidos en la tabla 3.

— El concepto previo de que la DV está primariamente determinada por el volumen de cerebro infartado no está tan claro. Los trastornos cognitivos parecen estar relacionados con la extensión de diversas lesiones vasculares o isquémicas, en particular con las que afectan a circuitos neuronales o áreas funcionalmente importantes. Las vasculopatías, esporádicas o de origen genético, y la AAC pueden conducir a una demencia.

— La DMx, caracterizada por la combinación de lesiones propias de EA definida y daño vascular múltiple de tamaño no suficiente o localizadas en áreas estratégicas no suficientemente importantes como para producir deterioro cognitivo por sí mismas, es un desafío diagnóstico para el que no se dispone de criterios neuropatológicos definidos ni de datos epidemiológicos fiables.

— Los patrones de la DV «pura» y de la EA con lesiones vasculares menores, que con frecuencia muestran múltiples lagunas o microinfartos subcorticales y lesiones de sustancia blanca, se diferencian del patrón de la DMx, más frecuentemente caracterizada por infartos hemisféricos de gran tamaño. Esto sugiere distintos mecanismos patogénicos para cada una de ellas.

— Tanto los hallazgos anatomopatológicos propios de EA leve como las lesiones subcorticales relacionadas con enfermedad de pequeños vasos son frecuentes y pueden interactuar de modo sinérgico en el inicio de un deterioro cognitivo. Las afecciones de la EA puede ser significativamente menos intensas en pacientes con demencia que, además, presentan lesiones cerebrovasculares asociadas. De hecho, hay EA severa con hallazgos patológicos leves a moderados pero con lesiones cerebrovasculares añadidas. Sin embargo, en estadios finales de la EA, las pequeñas lesiones cerebrovasculares contribuyen mínimamente o nada a su severidad.

Tras los argumentos sobre el solapamiento teórico entre mecanismos vasculares y degenerativos subyacen muchas otras preguntas sin respuesta que sugieren el desarrollo de estudios prospectivos de tipo clinicopatológico que permitan validar los criterios diagnósticos para DV/DCV y su combinación con la EA. De este modo se podría determinar el papel real que estas formas patológicas y sus mecanismos patogénicos desempeñan en la génesis del deterioro cognitivo, base fundamental para poder realizar un diagnóstico más preciso, una prevención precoz y un manejo eficaz de este importante problema clínico en neurociencias.

BIBLIOGRAFÍA

- McMenemey WH. The dementias and progressive diseases of the basal ganglia. En: Greenfield JG, editor. *Neuropathology*. 3rd ed. London: E. Arnold, 1961; p. 475-521.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-10.
- Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-6.
- Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:749-53.
- Markesbery WR. Vascular dementia. En: Markesbery W, editor. *Neuropathology of dementing disorders*. London: Arnold Publishers, 1998; p. 293-311.
- Erkinjuntti T. Cerebrovascular dementia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 1999;12:35-48.
- 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.
- Jellinger KA. The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. *J Neurol Sci* 2002;203-204:153-7.
- Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment. Preventable dementia. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- Markesbery WR. Overview of vascular dementia. En: Iqbal K, Sisodia S, Winblad B, editors. *Alzheimer disease: advances in etiology, pathogenesis and therapy*. Paris: John Wiley & Sons, 2001; p. 205-20.
- Mikol J. Vascular dementia. En: Duckett S, De la Torre JC, editors. *Pathology of the aging human nervous system*. Oxford: Oxford University Press, 2001; p. 101-22.
- Hyman BT. New neuropathological criteria for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1174-6.
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-36.
- Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473-80.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, García JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology* 2000;54:S4-9.
- Hebert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 2000;31:1487-93.
- Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:720-4.
- Gorelick PB. Prevention. En: Bowler JV, Hachinski V, editors. *Vascular cognitive impairment. Preventable dementia*. Oxford: Oxford University Press, 2003; p. 308-20.
- Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;60:1082-8.
- Hulette C, Nochlin D, McKeel D, Morris JC, Mirra SS, Sumi SM, et al. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. *Neurology* 1997;48:668-72.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
- Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N, Ishikawa Y, Kondo N, Sato T, et al. Subtype analysis of neuropathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric hospital. *J Neurol Sci* 2002;196:63-9.
- Seno H, Ishino H, Inagaki T, Iijima M, Kaku K, Inata T. A neuropathological study of dementia in nursing homes over a 17-year period, in Shimane Prefecture, Japan. *Gerontology* 1999;45:44-8.
- Neuropathology G. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001;357:169-75.
- Dickson DW, Davies P, Bevona C, Van Hoesven KH, Factor SM, Grober E, et al. Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (≥ 80 years of age) humans. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;88:212-21.
- Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flooh E. The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:31-9.
- Block F. Global ischemia and behavioural deficits. *Prog Neurobiol* 1999;58:279-95.
- Yoshikawa T, Murase K, Oku N, Imaizumi M, Takasawa M, Rishu P, et al. Heterogeneity of cerebral blood flow in Alzheimer disease and vascular dementia. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1341-7.
- Pantoni L. Subtypes of vascular dementia and their pathogenesis: a critical overview. En: Bowler JV, Hachinski V, editors. *Vascular cognitive impairment: preventable dementia*. New York: Oxford University Press, 2003; p. 217-29.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205-42.
- Erkinjuntti T, Benavente O, Eliasziw M, Munoz DG, Sulkava R, Haltia M, et al. Diffuse vacuolization (spongiosis) and arteriosclerosis in the frontal white matter occurs in vascular dementia. *Arch Neurol* 1996;53:325-32.
- Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, Cardenas V, Weiner MW, Jagust WJ, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2000;55:1626-35.

34. Kril JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:747-51.
35. Del Ser T, Bermejo F, Portera A, Arredondo JM, Bouras C, Constantinidis J. Vascular dementia. A clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1990;96:1-17.
36. Thal DR, Dhebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Small vessel lesions related to cerebral amyloid angiopathy (CAA) and arteriosclerosis/lipohyalinosis (AS/LH) are associated with Alzheimer disease [abstract]. *Brain Pathol* 2003;13(Suppl 1):S7-8.
37. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:217-20.
38. Burton E, Ballard C, Stephens S, Kenny RA, Kalaria R, Barber R, et al. Hyperintensities and fronto-subcortical atrophy on MRI are substrates of mild cognitive deficits after stroke. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:113-8.
39. Hentschel F, Kreis M, Damian M, Krumm B. Microangiopathic lesions of white matter. Quantitation of cerebral MRI findings and correlation with psychological tests. *Nervenarzt* 2003;74:355-61.
40. Cannata AP, Alberoni M, Franceschi M, Mariani C. Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:101-11.
41. Zhan SS, Beyreuther K, Schmitt HP. Synaptophysin immunoreactivity of the cortical neuropil in vascular dementia of Binswanger type compared with the dementia of Alzheimer type and nondemented controls. *Dementia* 1994;5:79-87.
42. Kimura S, Saito H, Minami M, Togashi H, Nakamura N, Nemoto M, et al. Pathogenesis of vascular dementia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Toxicology* 2000;153:167-78.
43. Swartz RH, Black SE. How common is vascular compromise of cholinergic white matter pathways in a memory clinic sample? *J Neurol Sci* 2002;203-204:281.
44. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283-90.
45. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:479-86.
46. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-86.
47. Jellinger KA. Small concomitant cerebrovascular lesions are not important for cognitive decline in severe Alzheimer disease [letter]. *Arch Neurol* 2001;58:520-1.
48. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
49. Lee JH, Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Thal LJ. Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:1474-9.
50. Jellinger K, Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease. A comparative autopsy study. *J Neurol* 2003;250:1050-5.
51. De la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-62.
52. De la Torre JC. Alzheimer's disease: how does it start? *J Alzheimers Dis* 2002;4:497-512.
53. Jellinger KA. Is Alzheimer's disease a vascular disorder? *J Alzheimers Dis* 2003;5:247-50.
54. Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Grundman M, Katzman R, Thal LJ. Cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with severe amyloid angiopathy and hypertension. *Arch Neurol* 1995;52:702-8.
55. Iadecola C. Cerebrovascular effects of amyloid-beta peptides: mechanisms and implications for Alzheimer's dementia. *Cell Mol Neurobiol* 2003;23:681-9.
56. Zekry D, Duyckaerts C, Moulins R, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, et al. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;103:481-7.
57. Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, Morris JH, King E-F, McDonald B, et al. The effects of additional pathology on the cognitive deficit in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:165-70.
58. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, Moulins R, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging* 2003;24:213-9.
59. Heyman A, Fillenbaum G, Welsh-Bohmer K, et al. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease, CERAD, Part XVIII. *Neurology* 1998;51:159-62.
60. Crystal H, Dickson D. Cerebral infarcts in patients with autopsy proven Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiol Aging* 2002;23:207.
61. Corbett A, Bennett H, Kos S. Cognitive dysfunction following subcortical infarction. *Arch Neurol* 1994;51:999-1007.
62. Frisoni GB, Geroldi C. Cerebrovascular disease affects noncognitive symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:1939-40.