



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La vasorreactividad cerebral por *Doppler* transcraneal: una ventana al daño neurovascular en la enfermedad de Alzheimer

Antonio Anaya-Escamilla,¹ Fernando Góngora-Rivera.²

¹Departamento de Medicina Interna.

²Servicio de Neurología. Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Recibido: febrero, 2009 Aceptado: septiembre, 2010

PALABRAS CLAVE

Alzheimer, Doppler, transcraneal, demencia, vasorreactividad, México.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia. Los mecanismos etiológicos neurodegenerativos se han enriquecido con nuevas evidencias sobre el papel del daño vascular en el origen y progresión de la enfermedad. Este artículo tiene como objetivo revisar el daño vascular en la enfermedad de Alzheimer, conocer a la unidad neurovascular como fundamento patológico, la participación de los factores de riesgo cardiovasculares, el papel del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria en la acumulación de la proteína β amiloide y otras proteínas de daño neurológico. Además nos permitirá proponer al ultrasonido Doppler transcraneal como un método no invasivo y accesible para analizar la velocidad de flujo intracraneal y la vasorreactividad cerebral a estímulos respiratorios como hipercapnia o hiperventilación para identificar pacientes con afectación neurovascular en la enfermedad de Alzheimer.

KEY WORDS

Alzheimer, Doppler, transcranial, dementia, vasoreactivity, Mexico.

Brain vasoreactivity through transcranial Doppler: A window to neurovascular damage in Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. The neurodegenerative etiological mechanisms have been enriched with new evidences about the role of vascular damage in the origin and progression of the disease. The objective of this article is to check the vascular damage in Alzheimer's disease, get to know the neurovascular unit as the pathological basis, the participation of the cardiovascular risk factors, the role of the oxidative stress and the inflammatory response to the accumulation of the β amyloid protein. It also allows us to propose the transcranial Doppler sonogram as a non-invasive and accessible method to analyze the speed of the intracranial flow and the cerebral vasoreactivity to respiratory stimuli, as hypercapnia or hyperventilation, to identify patients with neurovascular involvement in Alzheimer's disease.

Correspondencia: Dr. Fernando Góngora Rivera. Avenida Francisco I. Madero y Avenida Gonzalitos, s/n Colonia Mitras Centro, C.P. 64460. Monterrey, N.L. México. Teléfono (+52 81) 8348 0497. Correo Electrónico: fernando.gongora@hotmail.com

Generalidades sobre la enfermedad de Alzheimer

El origen de la palabra demencia proviene del latín *de* - alejado- y *mentis* -mente-, lo que significa alejado o separado de la mente.¹ En el contexto clínico definimos a la demencia como un grupo de enfermedades que se asocian al envejecimiento, pero sin ser consecuencia normal del mismo. Es un síndrome crónico de naturaleza progresiva e irreversible que es caracterizado por afectar las funciones mentales, con pérdida de la memoria y alteraciones en otras áreas de la cognición como lenguaje, orientación, juicio, reconocimiento de objetos, y cambios en el ánimo, motivación y conducta. De esta forma se disminuye la habilidad para realizar las actividades de la vida diaria, genera necesidades complejas con aumento en la dependencia funcional y en la mortalidad.²

La enfermedad de Alzheimer (EA) comprende de 50% a 70% de todos los casos de demencia.³ Esta enfermedad afecta, por un lado al paciente, por el otro a la familia, a los cuidadores y, en general, a toda la sociedad. Actualmente existe una enorme preocupación por el aumento de los casos de EA, ya que genera una carga económica no sustentable por los sistemas de salud en el plano nacional e internacional.⁴ La mayoría de las personas con demencia residen en países no desarrollados: 60% en el 2001 y será 70% en 2040. Este crecimiento en la prevalencia de la demencia en los países no desarrollados es consecuencia del incremento en la esperanza de vida y el bajo nivel educativo.^{5,6} Todos los estudios epidemiológicos muestran un aumento marcado en la incidencia de la demencia.⁷ Los costos asociados a la morbilidad de los pacientes con demencia llegan a ser el equivalente a los costos combinados del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares.^{8,9} Además la demencia es responsable de 50% de todos los casos de pérdida de la autonomía en el anciano.^{10,11}

A pesar de los avances científicos y tecnológicos, el estándar diagnóstico para la EA continua siendo clínico y está basado en los criterios NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Alzheimer Disease and Related Disorders*) y el DSM IV TR 2000 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Los criterios clínicos aceptados consisten en la identificación del síndrome demencial y la aplicación de los criterios internacionales para el diagnóstico. Estos incluyen un cambio progresivo y gradual de la memoria en un periodo de tiempo mayor a seis meses, evidencia objetiva de la pérdida de la memoria a través de exámenes de memoria, acompañada o no de otras alteraciones en la cognición, con afectación de las actividades de la vida diaria.¹²

Alois Alzheimer describió el primer caso de demencia hace más de 100 años, con las características clínicas típicas de la alteración en la memoria. Él describió los primeros cambios neuropatológicos que dieron la pauta del concepto neurodegenerativo que aún hoy en día son considerados típicos de esta enfermedad.¹³

Los marcadores serológicos y genéticos de la EA, los cambios estructurales en la RMN, la neuroimagen molecular

PET-Scan, o marcadores específicos de EA en el líquido cerebroespinal, son considerados sólo con propósitos de investigación.¹⁴

En la EA aceptamos el proceso fisiopatológico tradicional donde el daño neurodegenerativo depende de los depósitos de placas de β -amiloide, de la formación de ovillos neurovasculares de proteína Tau hiperfosforilada y de una disfunción colinérgica.¹² Sin embargo, recientemente se empiezan a generar nuevas pistas sobre la presencia de un daño micro y macro vascular como parte de la fisiopatología de la EA. Dichos defectos van desde una disfunción miocárdica con un gasto cardíaco comprometido, un mayor depósito de aterosclerosis, en las arterias intracraneales de mediano y pequeño calibre, hasta un defecto en la microvasculatura cerebral con una alteración en la respuesta del flujo sanguíneo regional a la demanda cortical durante una actividad mental y los estímulos ambientales.¹⁵⁻¹⁷

Alteraciones vasculares en la demencia de Alzheimer

Tradicionalmente cuando se habla de alteraciones vasculares en la demencia se hace referencia a la demencia tipo vascular, considerándola como una entidad clínica completamente distinta a la enfermedad de Alzheimer.¹⁸ En la demencia vascular el deterioro cognoscitivo es ocasionado por una lesión focal isquémica o infarto cerebral, por un daño microvascular con lesiones múltiples llamados infartos lacunares, o por una enfermedad microvascular congénita conocida como enfermedad de CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*). En la década de los noventa, se empezó a utilizar el término de deterioro cognoscitivo vascular, para dar oportunidad a clasificar de esta forma a un mayor número de casos. Los factores cardiovasculares tradicionales como edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia se han asociado a deterioro cognoscitivo en la población general, en la demencia tipo vascular y en la progresión de la enfermedad de Alzheimer,¹⁹ lo que ha provocado la búsqueda de similitudes en el contexto fisiopatológico. La presencia de un daño vascular en la EA actualmente es indiscutible, cada día se acumula más evidencia al respecto y los estudios epidemiológicos nos muestran que los factores de riesgo vasculares intervienen en la disminución de las habilidades mentales en los pacientes con EA.¹⁵ De igual forma la aterosclerosis y la EA son enfermedades dependientes de la edad y ambas comparten como factores de riesgo a la diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y hiperhomocisteinemia.²⁰⁻²⁸ La hipertensión arterial es un factor asociado a la progresión del deterioro cognoscitivo en la enfermedad de Alzheimer. Incluso los medicamentos antihipertensivos aunque reducen la presión arterial sistémica, mejoran la perfusión cerebral cortical y subcortical, en especial el calcio-antagonista, los inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina, y los diuréticos tiazídicos.¹⁹

Por otro lado, un tercio de los pacientes con EA tienen evidencia de infarto cerebral en la autopsia.²⁹ El deterioro en el curso de la enfermedad está relacionado con la aparición de nuevas lesiones vasculares, generalmente como infartos silentes localizados en la sustancia blanca o en los ganglios basales como lesiones de pequeño vaso tipo infartos lacunares,³⁰ siendo el efecto del deterioro mayor al inicio de la enfermedad.²⁸

La brecha entre la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer parece reducirse considerablemente con el hallazgo de que la isquemia por sí misma es un modulador para la formación de la proteína β amiloide y que tanto los factores de riesgo cardiovasculares y la proteína β amiloide afectan la función del tejido cerebral, al alterar la interacción entre la microvasculatura, el endotelio, la neurona y las células gliales circundantes, lo que origina el concepto de la unidad neurovascular.³¹ La unidad neurovascular participa en múltiples funciones, en la regulación de la circulación cerebral de acuerdo con las demandas neuronales según su actividad cortical, en el intercambio bioquímico de la barrera hematoencefálica, en la vigilancia inmunológica y en el mantenimiento trófico cerebral.³² Además, la unidad neurovascular mantiene estable de la circulación del flujo sanguíneo cerebral a pesar de las fluctuaciones en la presión arterial.³³

Vasorreactividad cerebral en la enfermedad de Alzheimer

Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales antes descritos tienen un impacto directo en la regulación vascular cerebral, al dañar la autorregulación y la dilatación microvascular dependiente del endotelio. De igual forma, la acumulación de la proteína β amiloide dentro y fuera de los vasos sanguíneos cerebrales dañan estos mecanismos homeostáticos de la circulación.³⁴ La proteína β amiloide tiene un efecto vasoconstrictor local³⁵ y altera los mecanismos de regulación de la circulación cerebral.³⁶ Este efecto ocurre al incrementar el tono muscular de las arterias cerebrales, lo que altera la resistencia vascular y el flujo sanguíneo cortical en reposo, modificando la capacidad de respuesta circulatoria o de hiperemia durante una actividad cerebral alterando los mecanismos de vasorreactividad.³⁷

La disfunción microvascular lleva consigo la perpetuación de un estrés oxidativo y de un proceso inflamatorio que agrava el proceso de daño crónico del entorno neurovascular.³⁸ Los radicales libres activan una respuesta inflamatoria que promueve más daño a través de moléculas como prostanoïdes, interleucinas y modificando la respuesta de factores de crecimiento endotelial, proteínas de adhesión y otras moléculas que participan en la hemostasis microvascular.³⁹

Otra consecuencia del involucro vascular es la alteración en la barrera hematoencefálica (BHE). Es típico que en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer aparezcan lesiones en la sustancia blanca, en especial en las áreas periventriculares, caracterizadas por isquemia, conocidas como leucoaraisis. Estas lesiones son provocadas

por la extravasación de plasma y de sus proteínas, con la activación de un proceso inflamatorio, edema perivascular, estrés oxidativo y una desmielinización axonal secundaria que lleva a la disfunción neuronal.⁴⁰ El daño en la BHE también contribuye con la acumulación de la proteína β amiloide⁴¹ y facilita la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Otra consecuencia interesante es que el estrés oxidativo puede reducir los factores de crecimiento endoteliales,⁴² y la pérdida de factores tróficos que a su vez reducen la capacidad de reparación neuronal, en especial en la diferenciación de precursores gliales.⁴³

La interacción entre las lesiones vasculares y la formación de las marañas neurofibrilares es menos comprendida a la fecha. Algunos trabajos han demostrado que la isquemia focal promueve la fosforilación de la proteína Tau,⁴⁴ incluso en sujetos adultos mayores sin demencia, la hipertensión arterial promueve la formación de las marañas neurofibrilares en el lóbulo temporal, en especial en el hipocampo.⁴⁵

El Doppler transcraneal, vasorreactividad y Alzheimer

Las técnicas de imagen que nos pueden ayudar a analizar la circulación cerebral son muy diversas. La mejor podría ser aquella que permita realizar una evaluación funcional, no invasiva, de bajo costo y que sea accesible a un número amplio de sujetos. Esta técnica nos debe permitir detectar las características de la perfusión cerebral y evaluar la capacidad de respuesta vascular (endotelial) a estímulos ambientales o de exigencia vascular, de preferencia en el mismo consultorio, o en el caso de la enfermedad de Alzheimer en las Clínicas de Memoria, para que se integre a las herramientas de evaluación de los pacientes, tanto en el momento del diagnóstico, como durante el seguimiento clínico.⁴⁶

Una herramienta útil para este fin es el ultrasonido Doppler transcraneal que con un equipo portátil permite medir varios parámetros de flujo sanguíneo cerebral en las arterias intracraneales y del polígono de Willis. Lo anterior nos informa acerca de la velocidad de flujo en centímetros por segundo, los índices de resistencia y de pulsatilidad, así como de la vasorreactividad cerebral a través de estímulos como la hiperventilación, la hipercapnia (CO_2) inducida e incluso a medicamentos como la acetazolamida. El estudio de vasorreactividad con ultrasonido Doppler transcraneal se realiza con el paciente en posición de decúbito supino, después de un reposo de 10 minutos, a temperatura ambiente y confortable, con la cabeza a 30° en posición semi-Fowler. Se hace un registro basal y cada cinco minutos de la presión arterial durante la inhalación de CO_2 de 5% a 7% por cinco minutos con una mascarilla anestésica que cubre la boca y nariz. El protocolo más utilizado durante el estudio es registrar la velocidad de flujo sistólico, diastólico y flujo medio de la arteria cerebral media, en reposo y después de cinco minutos a la inhalación del CO_2 . Lo anterior ayuda a evaluar la capacidad de reactividad de las arterias cerebrales a la

administración del dióxido de carbono, cifras que se ajustan a la edad, género y a los cambios en la presión arterial.¹⁵

Estudios previos con Doppler transcraneal han demostrado que tanto el flujo cerebral como la vasorreactividad cerebral disminuyen gradualmente con la edad.⁴⁷ En pacientes con demencia estos parámetros son menores en comparación con sujetos sin demencia. Recientemente se ha propuesto una relación directa y proporcional entre la disminución de la vasorreactividad cerebral, la presencia de micro infartos cerebrales y el deterioro en la función cognoscitiva.^{47,48}

Como una evidencia más de que la EA comparte un proceso fisiopatológico similar a la demencia vascular, estudios con ultrasonido transcraneal encontraron que no había diferencias significativas entre las velocidades medias del flujo sanguíneo en la prueba de vasorreactividad entre los pacientes con EA y demencia vascular, pero sí contra el grupo control de sujetos sanos de la misma edad.⁴⁷ Estas diferencias persisten incluso después de ajustar las diferencias con la edad, género y los factores de riesgo cardiovasculares,⁴⁸ y se mantienen en el tiempo, con una correlación estadística al grado de deterioro cognoscitivo.⁴⁶

Algunos estudios clínicos empiezan a generar información sobre el impacto de algunos medicamentos o sustancias en la vasorreactividad cerebral, tanto en la enfermedad vascular cerebral, como en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, se han realizado estudios en pacientes con micro-infartos cerebrales y estatinas,⁴⁹ con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina,⁵⁰ e incluso con acetazolamida y L-arginina en enfermedades progresivas hereditarias como CADASIL⁵¹ con resultados alentadores. En un estudio piloto en pacientes con enfermedad de Alzheimer se demostró mejoría en la vasorreactividad cerebral con la administración de galantamina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, lo que sugiere que la respuesta vasomotora podría deberse a una disfunción colinérgica secundaria al daño microvascular.⁵²

El uso del ultrasonido Doppler transcraneal con prueba de vasorreactividad aún no es un estudio diagnóstico en la enfermedad de Alzheimer. Actualmente sólo puede utilizarse como un instrumento de investigación, ya que se desconoce su impacto en el pronóstico, o cuál es su sensibilidad y especificidad en la detección del daño vascular.

El uso de pruebas funcionales, como la utilización del ultrasonido Doppler transcraneal con reto de hipercapnia para evaluar la vasorreactividad cerebral, es prometedor debido a la factibilidad de su uso en el consultorio, su comodidad, bajo costo y reproducibilidad. Nos puede permitir medir las alteraciones el flujo sanguíneo cerebral como consecuencia del grado de disfunción neurovascular provocada por los factores de riesgo cardiovasculares, el depósito del β amiloide, las alteraciones en la barrera hematoencefálica, el estrés oxidativo, las alteraciones en los factores tróficos y de disfunción colinérgica, que convergen en la fisiopatología vascular de la enfermedad de Alzheimer. Esta sencilla técnica de evaluación aún

pertenece al campo de la investigación en la EA, junto a los biomarcadores serológicos, alteraciones genéticas, y estudios moleculares de neuroimagen.⁵²

En conclusión, la comprensión fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer aún no se ha alcanzado plenamente. Las nuevas posibilidades de tratamiento encaminadas a la prevención del daño y el tratamiento de la función neurovascular son motivo de investigaciones recientes. El ultrasonido Doppler transcraneal es una herramienta accesible y sencilla que permite evaluar el flujo sanguíneo intracraneal y la vasorreactividad cerebral, por lo que su uso en la clínica será parte de la evaluación de los pacientes con deterioro cognoscitivo, en especial en la enfermedad de Alzheimer.

Agradecimiento

Nuestro reconocimiento al Servicio de Neurología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en especial al Dr. Héctor Jorge Villarreal, Jefe del Servicio, por las facilidades otorgadas para la realización del trabajo de tesis de especialidad en Medicina Interna que derivó de éste marco teórico.

Referencias

1. Loring DW, ed. International Neuropsychological Society Dictionary of Neuropsychology. New York, NY: Oxford University Press;1999.
2. Alva G, Potkin SG. Alzheimer disease and other dementias. Clin Geriatr Med 2003; 19:763-776.
3. Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2004;351:56-67.
4. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. Am J Public Health 1998;88:1337-1342.
5. Llibre Rodríguez JJ, Ferri CP, Acosta D, et. al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. Lancet 2008;372:464-474.
6. Hall CB, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. Neurology 2007;69:1657-1664.
7. Launer LG, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of dementia. Neurology 1999;52:78-84.
8. Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA 1997;278:1363-1371.
9. Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Unrealized prevention opportunities: reducing the health and economic burden of chronic illness. Atlanta (GA):2000.
10. Zhu CW, Leibman C, McLaughlin T, et al. Patient dependence and longitudinal changes in costs of care in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26:416-423.
11. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, et al. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. Am J Public Health 1998;88:1452-1456.

12. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, 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;56:1143-1153.
13. Blennow K, de Leon M, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387-403.
14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.
15. de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-1162.
16. Korczyn AD. Mixed dementia-the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:129-134.
17. Roher AE, Esh C, Rahman A, et al. Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer disease. *Stroke* 2004;35:2623-2627.
18. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci* 2009;24:79-85.
19. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-160.
20. Gustafson D. Adiposity index and dementia. *Lancet Neurol* 2006;5:713-720.
21. Rosano C, Newman AB. Cardiovascular disease and risk of Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006;28:612-20.
22. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008;7:184-190.
23. Shobab LA, Hsiung GYR, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2005;4:841-852.
24. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998;351:1840-1843.
25. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006;28:605-611.
26. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio CH. Vascular risk factors and dementia, How to move forward? *Neurology* 2009;72:368-374.
27. Semplicini A, Maresca A, Simonella C, et al. Cerebral perfusion in hypertensives with carotid artery stenosis: a comparative study of lacidipine and hydrochlorothiazide. *Blood Press* 2000;9:34-39.
28. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;354: 919-920.
29. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
30. 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.
31. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347-360.
32. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010;120:287-296.
33. van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:1071-1085.
34. Kitayama J, Faraci FM, Lentz SR, Heistad DD. Cerebral vascular dysfunction during hypercholesterolemia. *Stroke* 2007;38:2136-2141.
35. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. Beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature* 1996;380:168-171.
36. Iadecola C, Zhang F, Niwa K et al. SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Nat Neurosci* 1999;2:157-161.
37. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2003;34:335-337.
38. Faraci FM. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone. *J Appl Physiol* 2006;100:739-743.
39. Patel NS, Mathura VS, Bachmeier C, et al. Alzheimer's beta-amyloid peptide blocks vascular endothelial growth factor mediated signaling via direct interaction with VEGFR-2. *J Neurochem* 2010;112:66-76.
40. Farrell AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease-systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009;30:337-352.
41. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008;57:178-201.
42. Arai K, Lo EH. An oligovascular niche: cerebral endothelial cells promote the survival and proliferation of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci* 2009;29:4351-4355.
43. Simpson JE, Fernando MS, Clark L, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:410-419.
44. Wen Y, Yang SH, Liu R, et al. Cdk5 is involved in NFT-like tauopathy induced by transient cerebral ischemia in female rats. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:473-483.
45. Sparks DL, Scheff SW, Liu H, et al. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. *J Neurol Sci* 1995;131:162-169.
46. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 2006;37:1010-1015.
47. Asil T, Uzuner N. Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease, a functional transcranial Doppler ultrasonographic study. *J Ultrasound Med* 2005;24:1065-1070.
48. Vicenzini E, Ricciardi MC, Altieri M, et al. Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial Doppler study. *Eur Neurol* 2007;58:84-89.
49. Lavallée PC, Labreuche J, Gongora-Rivera F, et al. Placebo-controlled trial of high-dose atorvastatin in patients with severe cerebral small vessel disease. *Stroke* 2009;40:1721-1728.
50. Walters M, Muir S, Shah I, Lees K. Effect of perindopril on cerebral vasomotor reactivity in patients with lacunar infarction. *Stroke*. 2004;35:1899-1902.
51. Huang L, Yang Q, Zhang L, et al. Acetazolamide improves cerebral hemodynamics in CADASIL. *J Neurol Sci* 2010;292:77-80.
52. Bär KJ, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* 2007;38:3186-3192.