

11233
12
2y



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIURGIA

**DOPPLER TRANSCRANEAL EN
DEMENCIA VASCULAR Y EN
DEMENCIA TIPO ALZHEIMER**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

NEUROLOGIA

P R E S E N T A E L

DR. ⁹⁰⁵ARTURO VIOLANTE VILLANUEVA

TUTOR: DR. CARLOS CANTU BRITO

FALLA DE ORIGEN

MEXICO. D. F.

1995

DR. ENRIQUE OTENO SILICEO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DOPPLER TRANSCRANEAL EN DEMENCIA VASCULAR
Y EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER**

TESIS DE POSGRADO

DR. J. ARTURO VIOLANTE VILLANUEVA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA:

DR. ENRIQUE OTERO SILICEO

TUTOR

DR. CARLOS CANTU BRITO

México D.F. 31 de Enero de 1994

RECONOCIMIENTOS

Al equipo de trabajo del laboratorio de Psicología experimental del I.N.N.N. en su conjunto por sus invaluable aportaciones y comentarios, en particular a la Psicóloga Claudia Dfáz Olavarrieta por su valiosa colaboración para llevar a cabo las pruebas Neuropsicológicas del estudio.

A la Ingeniera Elizabeth García Pérez del laboratorio de Neurocomputación del I.N.N.N. por su apoyo a lo largo de la elaboración de este trabajo, sin el cual no hubiese sido posible su realización

Al Dr. Carlos Cantú Brito Neurólogo de la Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral del I.N.N.N. por su instructiva asesoría.

Al Dr. Enrique Otero Silfceo Subdirector General de Enseñanza del I.N.N.N. y Jefe de la Clínica de Cognición por las facilidades brindadas para la recolección de datos de pacientes con Demencia Tipo Alzheimer.

A Jonathan y Yolanda

INDICE

INTRODUCCION.	1
SUJETOS Y METODOS.	10
RESULTADOS.	16
DISCUSION.	24
BIBLIOGRAFIA.	28

DOPPLER TRANSCRANEAL EN DEMENCIA VASCULAR Y EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.

INTRODUCCION.

Durante los últimos años, al aumentar la expectativa de vida de los individuos, particularmente en los países desarrollados, la demencia ha adquirido mayor interés debido al incremento observado en su prevalencia, que ha sido reportada de 1.3 a 6.2% en personas de 65 años de edad y mayores (1,35,36), de la misma manera a lo que ocurre con la Enfermedad Cerebrovascular (ECV) que ha llegado a ocupar la tercer causa de muerte, y se ha identificado como una de las principales causas de Demencia. De esta forma, el impacto sobre la salud pública, dada la incapacidad a la que conduce se considera vital.

Entre los múltiples padecimientos que pueden condicionar un deterioro cognitivo que reúna los criterios diagnósticos de demencia, es decir, considerando a la demencia como un síndrome de daño en las funciones intelectuales adquiridas caracterizado por un déficit persistente en al menos tres de las siguientes áreas de actividad mental: memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, personalidad o estado emocional y cognición (abstracción, cálculo, juicio). Su naturaleza adquirida lo distingue del retardo mental mientras que su persistencia lo diferencia de los estados confusionales agudos. El requerimiento de encontrar afectadas varias áreas de las funciones mentales distingue a la demencia de las afasias, estados amnésicos y otros déficits cognitivos monosintomáticos (2, 20,21).

Dentro del diagnóstico diferencial de la demencia se debe considerar a la Demencia Vascular (DV) y a la Demencia Tipo Alzheimer (DTA) como sus principales exponentes, entre ambas se ha llegado a reportar que representan hasta un 90% del total de los pacientes con demencia (3,5).

Los criterios para el diagnóstico de Demencia Vascular han sido postulados desde los estudios pioneros de Roth y sus colaboradores (35) con base en las características clínicas que apoyan o excluyen la etiología vascular en pacientes con manifestaciones de demencia y esas características han sido enlistadas como una escala isquémica; se han empleado para ello diferentes escalas (16, 19) en un intento por diferenciar a la Demencia Vascular de la Demencia Tipo Alzheimer, lo que ha constituido un verdadero reto en la actualidad (13,14,27,28,29).

Las características clínicas de las descripciones originales mencionan que la DV suele tener un inicio súbito o agudo y que la demencia se puede observar después de un Evento Cerebro-Vascular. En la Demencia Vascular, la personalidad y la introspección suelen estar más conservados que en la Demencia Tipo Alzheimer, al menos durante los primeros años de la enfermedad, los pacientes con Demencia Vascular a menudo expresan su preocupación por las fallas de memoria, mientras que la indiferencia suele predominar en el paciente con DTA. El rapport entre el médico y el paciente con Demencia Vascular es mucho más normal que el que se obtiene ante el paciente con Demencia Tipo Alzheimer. Los pacientes con Demencia Vascular suelen conservar mejores relaciones interpersonales, la depresión suele ser común y pueden existir intentos suicidas; y se menciona que responde a medicamentos antidepressivos de mejor forma que la depresión que puede observarse acompañando a la Demencia Tipo Alzheimer. La ideación paranoide se señala como poco frecuente en la Demencia Vascular y las alteraciones afectivas con llanto o risa

prolongados y fluctuaciones en el estado de ánimo, como parte de un síndrome pseudobulbar, se observan más en la Demencia Vascular. La confusión nocturna puede observarse en ambos tipos de demencia aunque es frecuente encontrar mayor lucidez por el día y confusión por la noche en aquellos sujetos con Demencia Vascular, la historia familiar de demencia es más común encontrarla en la Demencia Tipo Alzheimer; pueden existir antecedentes familiares de Enfermedad Cerebrovascular en aquellos pacientes con Demencia Vascular, asimismo pueden tener historia de ECV y es probable tener antecedentes de enfermedad vascular en cualquier otra parte del cuerpo (35).

La hipertensión arterial sistémica puede observarse hasta en un 65% de los pacientes con Demencia Vascular a diferencia de aquellos con Demencia Tipo Alzheimer en donde se reporta en un 48% (35), durante la exploración neurológica se pueden encontrar datos de focalización tales como reflejos patológicos, déficit motor y sensitivo, entre otros (35,39). El término Demencia Multi-infarto se ha convertido en un sinónimo de todas las demencias de etiología vascular, implicando incorrectamente que los Infartos Cerebrales múltiples son la única causa de la Demencia Vascular pues existe evidencia de que la Leucoencefalopatía senil (lesión extensa, de materia blanca con necrosis isquémica que origina daño neuronal, axonal, miélnico y de los oligodendrocitos así como gliosis) en ausencia de grandes infartos puede también ser un factor importante en la aparición de demencia y tener un origen vascular (17). Asimismo, un infarto único localizado en una área estratégica puede llegar a causar demencia.

El perfil emergido de las cuidadosas observaciones anatomoclínicas de Tomlinson, Blessed y Roth basadas en pacientes con demencia Vascular confirmada por autopsia, sugerían que la Demencia Vascular requería una pérdida cerebral de 50 ml. o mayor, usualmente 100 ml., se encontró correlación entre el volumen del infarto y la severidad de la demencia en los casos vasculares, sin embargo, si existen múltiples infartos que,

involucran al tálamo y a la sustancia blanca subcortical podían acompañarse con demencia aún sin gran pérdida de volumen cerebral.

Cabe señalar que aún con infartos cerebrales mayores de 50ml. puede no encontrarse demencia a lo largo de la vida del sujeto y por tanto el sitio del infarto es también crítico. Los estudios recientes de Ladurner sugieren que la bilateralidad de los infartos, así como el involucro del tálamo es de importancia crítica para el desarrollo de la Demencia Vascolar.

En un intento por confirmar el diagnóstico clínico de Demencia Vascolar se han llevado a cabo diferentes métodos entre los que se tienen las escalas isquémicas como la de Hachinski; sin embargo, en algunos estudios prospectivos (22) se han demostrado las dificultades que se presentan en aquellos casos en que se puede encontrar una Demencia Tipo Alzheimer en un sujeto con historia de ECV previa, con lo que el índice sería sugestivo de etiología vascular sin brindar beneficio en el diagnóstico diferencial (35,44). Lo mismo sucede ante sujetos que se traslapan en las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en la demencia, es decir, sujetos con hallazgos histológicos de DTA en quienes se encuentran también cambios compatibles con un origen vascular de la demencia. Por ejemplo, en un sujeto hipertenso con historia de ECV con secuelas, se tendría automáticamente un índice de Hachinski de 7 que no garantiza el diagnóstico de Demencia Vascolar.

El perfil neuropsicológico (23) se ha postulado como de utilidad para distinguir: la demencia cortical, como es el caso de la Demencia Tipo Alzheimer; de aquella subcortical, como es la observada en diferentes padecimientos como la Corea de Huntington; el síndrome de Steele Richardson Olzawski y la enfermedad de Parkinson. Se ha encontrado que la demencia cortical se acompaña de afasia, apraxia, y trastornos en la orientación

visoespacial a diferencia de la bradipsiquía y los trastornos motores observados en la demencia subcortical, estas características no permiten diferenciar la Demencia Tipo Alzheimer de la Demencia Vascular dado que esta última se considera de tipo mixto.

Se ha establecido una clasificación Neuropatológica de Demencia Vascular (14), que incluye los casos de demencia que resultan de lesiones cerebrovasculares que incluye los siguientes síndromes.

1. Demencia Multi-infarto: en donde se tienen múltiples infartos mayores, habitualmente por oclusión de grandes arterias involucrando áreas cortico-subcorticales.
2. Demencia relacionada a infarto único en área estratégica: basados en las secuelas que puedan resultar de un infarto simple que afecte áreas estratégicas como memoria, planeación, etc. Se conoce la asociación de infarto único y demencia, reportada en un 10-20% de los sujetos con Enfermedad Vascular Cerebral principalmente aquellos mayores de 60 años (17,19).
3. Enfermedad de pequeño vaso: pueden ser corticales o subcorticales, observadas comúnmente en ancianos, representadas por el estado lacunar, enfermedad de Binswanger o leucoaraiosis.
4. Hipoperfusión: comúnmente asociada a paro cardíaco y/o hipotensión arterial sistémica marcada.
5. Demencia por lesiones Hemorrágicas: incluyendo el hematoma crónico subdural, secuelas de hemorragia subaracnoidea y hematoma parenquimatoso, a menudo asociado con angiopatía amiloide en el anciano.
6. Otros mecanismos: en donde se encuentra una combinación de los mecanismos mencionados y de otros tal vez no conocidos (14,35).

La Demencia Tipo Alzheimer es una entidad degenerativa, progresiva, de inicio insidioso, caracterizada por trastornos de memoria, orientación y una variedad de funciones cognitivas que puede presentarse a etapas tan tempranas como los 40 años de edad, pero es más común observarla después de los 60 años y en cuya etiología se han documentado cambios neuropatológicos como la presencia de depósito de amiloide y bandas neurofibrilares que son fibras anormales en el citoplasma de ciertas neuronas; estas fibras o pares de filamentos helicoidales no están hechos de proteína Beta amiloide. En su lugar, parecen estar compuestos de una forma modificada de una proteína neuronal llamada Tau (4,18,29); sin embargo, también se han documentado otras alteraciones, básicamente en sentido de la coexistencia de factores vasculares en su etiología entre otros (3,37), lo cual complica aún más las dificultades que representa el diagnóstico diferencial de la Demencia tipo Alzheimer y la Demencia Vascular, principalmente sobre bases clínicas y/o de imagen (5).

En un intento por validar el diagnóstico etiológico de la Demencia Vascular se han empleado una gran variedad de estudios; entre los que se tiene el estudio de LCR en donde se ha demostrado un incremento en la IgG y albúmina en los casos de DV por el daño en la barrera hemato-encefálica; el electroencefalograma (EEG), que puede mostrar ondas lentas focales en los casos de Demencia Vascular sin que estos datos puedan considerarse específicos; los potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia han sido evaluados en pacientes con Demencia Vascular y frecuentemente muestran prolongación en la conducción central; su anomalía dependerá del sitio donde se encuentre la lesión en los casos de DV. Los Potenciales de larga latencia (P300) se encuentran alterados dependiendo de la severidad de la demencia e independientemente de su etiología, por lo que no son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial.

Algunos casos de Demencia Vascular evaluados con Tomografía por Emisión de Positrones usando Hexametilpropilnamida (PAO) han mostrado asimetría en la perfusión en pacientes con Demencia Vascular, a diferencia de aquellos con Demencia Tipo Alzheimer (35,43)

Los estudios de imagen empleados en la evaluación de los pacientes con Demencia Vascular son la Tomografía Axial Computarizada, que ha mostrado ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de Demencia Vascular y Demencia Tipo Alzheimer, principalmente cuando se emplea en conjunto con la Imagen por Resonancia Magnética (IRM). En estos estudios se describen lesiones que permiten apoyar el diagnóstico de Demencia Vascular como es la presencia de infartos en áreas específicas, por ejemplo, en el tálamo, infartos múltiples, infartos lacunares, leucoencefalopatía y atrofia cortical y subcortical (9,25,28,34). Llevando a cabo estudios cuantitativos por IRM así como identificación de lesiones de materia blanca, se encontró que están estrechamente relacionados a demencia siguiendo a ECV (24). En el diagnóstico de la Demencia Tipo Alzheimer se establece la presencia de atrofia cerebral como el marcador más importante y para ello se pueden llevar a cabo mediciones definidas de los lóbulos temporales.

En ausencia de un marcador específico para el diagnóstico de DTA que no implique estudios invasivos como es la Biopsia Cerebral, es difícil encontrar una clara diferenciación entre ambas entidades (27), cuando ambas coexisten la contribución relativa de cada una de ellas al deterioro cognitivo del paciente es casi imposible de lograr y se requiere de marcadores diagnósticos objetivos y reproducibles para intentar establecer esta diferencia y así poder decidir el tratamiento, que no es el mismo empleado para ambas entidades, e incluso obtener marcadores con valor pronóstico ante la existencia de factores de riesgo conocidos para enfermedad vascular, con lo que se lograría incidir en la curva de prevalencia de la Demencia Vascular.

El Doppler Transcraneal (DTC) desde su introducción, por Rune Aaslid en 1982, ha demostrado su utilidad en la evaluación de la circulación cerebral (6,14). La técnica de Doppler Transcraneal consiste en una nueva aplicación de la ultrasonografía permitiendo la evaluación no invasiva de la circulación cerebral, ésto es posible gracias a la determinación de diversos parámetros fisiológicos del flujo sanguíneo en las principales arteriales intracraneales (26). El DTC emplea un sistema de doppler pulsado que emite ondas ultrasónicas de muy baja frecuencia (1-2MHz) permitiendo la penetración de las estructuras óseas del cráneo por regiones específicas llamadas "ventanas" ultrasónicas: transtemporal, transorbitaria y transoccipital (6,32,33). Mediante esta tecnología se pueden evaluar las siguientes arterias: oftálmica, porción intracraneal de la carótida interna (sifón carotídeo), cerebral media, cerebral anterior, cerebral posterior, comunicante anterior y posterior, la porción intracraneal de las vertebrales y de la basilar. Mediante estos parámetros, es posible calcular la velocidad sistólica, diastólica y media en centímetros por segundo, así como el índice de pulsatilidad (IP) que tiene relación con la resistencia vascular cerebral, obteniendo así el registro de las velocidades de flujo sanguíneo de las arterias intracraneales. Existen criterios establecidos para identificar con precisión las diversas arterias del polígono de Willis, siendo los más importantes los siguientes:

1. La ventana ultrasónica que se está utilizando.
2. La profundidad a la que se obtienen las señales doppler.
3. La dirección del flujo sanguíneo en relación al transductor, o ambos.
4. Los valores de las velocidades del flujo sanguíneo obtenidos.
5. Respuesta de los registros obtenidos a determinadas maniobras de compresión de la arteria carótida común (6)

La interpretación de los registros obtenidos por el DTC requiere de habilidad y experiencia en el médico que los realiza, el cual debe contar con conocimientos de anatomía y fisiología, así como fisiopatología de la circulación cerebral y de otros trastornos neurológicos como es el caso de las demencias. Para su interpretación se requieren mediciones del DTC, y con los resultados se pueden obtener índices que nos podrán proporcionar información acerca de la circulación cerebral.

Entre las muchas ventajas de ésta tecnología se encuentran el uso de equipo maniobrible, la posibilidad de efectuar registros repetidos cuando así se requiere sin representar un peligro para el paciente, constituyendo un método objetivo y reproducible que puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de la Demencia Vasculosa y la Demencia Tipo Alzheimer, con posibilidad de efectuarse en repetidas ocasiones sin representar un riesgo para el paciente, significando ésto una ventaja sobre otros métodos diagnósticos (5,41,42).

Con base en lo anterior se considera que, los cambios hemodinámicos en la circulación cerebral que ocurren en la DV, pueden ser demostrados mediante la tecnología de DTC y constituir por tanto, un criterio adicional en el diagnóstico diferencial de la Demencia Vasculosa y la Demencia Tipo Alzheimer.

SUJETOS Y METODOS

Se incluyeron en el estudio 35 sujetos con demencia, fundamentada en el manual estadístico y de diagnóstico para trastornos mentales (DSMIII R) (2,20) de la Asociación Psiquiátrica Americana, considerando la afección en tres áreas de las funciones mentales y un lapso mayor de 6 meses para establecer el diagnóstico de demencia. Se formó un grupo control (grupo I) de 20 sujetos sanos con edad promedio de 69 ± 8 años, para contar con valores referenciales normales. De los 35 sujetos con diagnóstico de demencia, se formó un segundo grupo (grupo II) compuesto por 16 pacientes pertenecientes a la Clínica de Cognición del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía M.V.S. (I.N.N.N.), todos ellos reuniendo criterios para el diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer (29) según los parámetros establecidos por la Asociación de Alzheimer y Trastornos Relacionados (ADRDA). El tercer grupo (grupo III) está formado por 19 sujetos pertenecientes a la Clínica de EVC del I.N.N.N. con diagnóstico de Demencia Vascul ar con base en los criterios de los Institutos Nacionales de Trastornos Neurológicos y EVC (NINDS), y de la Asociación Internacional para la Investigación y la Enseñanza en Neurociencias (AIREN) (13,14,31), en donde se considera a la DV como un trastorno complejo caracterizado por deterioro cognitivo que resulta de EVC isquémico o hemorrágico o de lesiones de encefalopatía hipoxo-isquémica. Los criterios clínicos para DV probable, posible, o definida se sumarizan a continuación:

I. El diagnóstico de DV probable incluye todo lo siguiente:

(a). Demencia definida como deterioro cognitivo de un nivel previo normal con alteración de la memoria y de dos de las siguientes funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visoespaciales, control motor, y praxias),

preferentemente establecida por examen clínico y documentada por pruebas Neuropsicológicas, el(los) déficit(s) debe ser tan severo que interfiera con las actividades de la vida cotidiana y no ser debido a secuelas de EVC.

(b). EVC definida por la presencia de signos focales neurológicos concordantes con EVC (con o sin historia de EVC) y evidencia de EVC por imagen (TC y/o IRM) incluyendo: -Infartos de grandes vasos, infarto simple estratégico (giro angular, tálamo, territorio de Arteria Cerebral Posterior (ACP) o de Arteria Cerebral Anterior (ACA), etc.) múltiples infartos en ganglios basales y lagunas en sustancia blanca o lesiones extensas periventriculares de sustancia blanca, o combinaciones de las lesiones descritas.

(c). La existencia de relación entre los dos eventos antes descritos, manifiesto o inferido por la presencia de uno o más de lo siguiente: a) inicio de la demencia de 3 meses siguiendo al EVC; b) deterioro abrupto en las funciones cognitivas; o fluctuación o progresión a pasos del déficit cognitivo.

II. La DV probable incluye:

(a) Alteraciones en la marcha tempranas, con marcha a pasos cortos, magnética, apraxo-ataxica o parkinsonica.

(b) Historia de inestabilidad y frecuentes caídas no provocadas.

(c) Síntomas urinarios no explicados por enfermedad urológica: frecuencia urinaria temprana.

(d) Parálisis pseudobulbar.

(e) Cambios de personalidad y de ánimo, abulia, depresión, incontinencia emocional, u otros déficits subcorticales incluyendo retardo psicomotor y funciones ejecutivas anormales.

III. Las características que hacen el diagnóstico de DV incierto incluyen:

(a) Inicio temprano del trastorno de memoria, y evolución progresiva hacia el deterioro, con involucro de otras áreas tales como el lenguaje, alteraciones motoras, y perceptivas, en ausencia de lesiones focales correspondientes en la imagen cerebral.

(b) Ausencia de signos neurológicos focales además del déficit cognitivo.

(c) Ausencia de lesiones cerebrovasculares en la TC o IRM.

IV. El diagnóstico clínico de DV posible podrá ser hecho en presencia de demencia con signos focales neurológicos en pacientes en quienes los estudios de imagen (TC o IRM) no hayan demostrado EVC; o en la ausencia de una clara relación temporal entre la demencia y el EVC; o en pacientes con inicio y curso variable de trastornos cognitivos y evidencia de EVC relevante.

V. El diagnóstico de DV definida requiere de:

(a) Criterios clínicos de probable DV.

(b) Evidencia histopatológica de EVC obtenida de biopsia o necropsia.

(c) Ausencia de bandas neurofibrilares y placas neuríticas excediendo aquellas esperadas para la edad.

(d) Ausencia de otros trastornos clínicos o patológicos capaces de producir demencia.

VI. La clasificación de DV puede ser hecha con base en características clínicas, radiológicas y neuropatológicas por subcategorías o condiciones definidas tales como demencia vascular cortical, demencia vascular subcortical, enfermedad de Binswanger (EB), y demencia talámica. Por otro lado se ha sugerido evitar el término de Demencia Mixta (14).

A todos los pacientes se les aplicaron las escalas de Hachinski (15) y de Loeb (16) como criterio diagnóstico para DV. En ambas se valora el inicio de la demencia de manera brusca o abrupta, la evolución a pasos, la presencia de síntomas y/o signos de focalización neurológica, la historia de hipertensión arterial sistémica, historia de EVC previo, evidencia por imagen de lesiones de EVC, (solo en el caso de la escala de Loeb), el resultado tiene un rango de 0 a 12 en la primera y de 0 a 10 en la segunda, considerándose como sugestivo de DV en caso de encontrar un valor mayor de cinco.

Se sometieron a historia clínica completa y a examen neurológico además, se realizaron determinaciones de laboratorio encaminadas a detectar factores de riesgo para aterosclerosis como es la presencia de hiperlipidemia e hiperglucemia (21).

Efectuamos en todos los sujetos radiografía simple de tórax en proyección postero-anterior, y doppler de vasos de cuello para identificar enfermedad vascular carotídea asociada.

Se llevaron a cabo estudios de imagen incluyendo Tomografía Axial Computarizada y/o Imagen por Resonancia Magnética (25,30) de encéfalo en busca de anomalías tales como:

1. Atrofia cerebral: Considerada como cortical y/o subcortical de acuerdo a los hallazgos de: surcos profundos, circunvoluciones en "sable", hidrocefalia "ex vacuo".
2. Lesiones cerebrales isquémicas: Infartos únicos o múltiples, localizados en regiones específicas, infartos lacunares.
3. Leucoencefalopatía: Refiriéndose a la presencia de "rarefacción" localizada en sustancia blanca en la imagen tomográfica y manifiesta por hiperintensidad en T2

en la IRM en sustancia blanca periventricular (EB) o como múltiples imágenes hiperintensas (25).

Todos los pacientes fueron sometidos a valoración neuropsicológica aplicándose Mini Mental State que es una prueba diseñada para valorar funciones cognitivas (10), siendo un instrumento que, aún con sus limitaciones, ha sido ampliamente utilizado con este fin; está formada por 30 reactivos, divididos en dos secciones, la primera requiere respuestas verbales en las que se evalúa orientación, memoria y atención, con un puntaje máximo de 21. La segunda valora habilidades básicas de lenguaje, cálculo y constructivas con un puntaje máximo de 9. Se consideran a los puntajes menores de 23 como indicadores de deterioro cognoscitivo y mayores de esa cifra como en rango normal. Se efectuó también la escala de Depresión Geriátrica (11) la cual se haya diseñada específicamente para valorar depresión en sujetos ancianos. Contiene 30 reactivos. Los puntajes de 0-10 se consideran normales y los mayores de 11 son sugestivos de depresión en ancianos. También se aplicó la escala de Actividades Cotidianas (12) que se utiliza para valorar habilidades adaptativas sociales y personales en las actividades de la vida cotidiana. Esta formada por 280 reactivos que no se administran directamente al sujeto sino al familiar o cuidador primario y comprende las siguientes áreas: (a) cuidado personal; (b) actividades del hogar y laboral; (c) relaciones interpersonales; (d) afecto; (e) memoria episódica; y (f) sistema motor (4,42).

En algunos sujetos, quienes así lo requerían, con base en criterios médicos se realizó alguno de los siguientes estudios: angiografía por sustracción digital, ecocardiograma 2D, ecocardiograma transesofágico, electroencefalograma y P300.

En todos los sujetos se efectuó DTC empleando para ello un Doppler Transcraneal Transpect TCD de Medasonics de 2 MHz, registrando Arterias Cerebrales Medias y Sifón

carotídeo; cuatro pacientes que no tuvieron "ventana" para estos registros fueron excluidos del estudio, y otros dos fueron excluidos por evidencia de "estenosis" intracraneal. Los resultados fueron expresados en términos de Velocidad Sistólica (VS), Velocidad Diastólica (VD), obteniendo la Velocidad Media y varios índices de resistencia cerebrovascular de acuerdo con las siguientes formulas:

Velocidad Media:

$$VM = \frac{VS + VD}{3};$$

Índice de Pulsatilidad:

$$IP = \frac{VS - VD}{VM};$$

Rango de Pulsatilidad Efectiva:

$$RPE = VM - VS + VD;$$

Relación Sístole/Diástole (6)

$$SD = \frac{S}{D}$$

Para la evaluación estadística de los datos obtenidos se realizó un análisis de varianza (ANOVA) en el que se compararon los tres grupos entre sí, y cuando existieron diferencias significativas, se realizó la prueba de Tukey para comparar cada uno de los grupos en forma independiente. Para los parámetros que requerían pruebas de independencia y homogeneidad se emplearon tablas de contingencia 2x2, χ^2 o prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

De los 35 pacientes con demencia, 22 fueron del sexo femenino y 13 masculino, con edad promedio de 66.4 ± 6.7 años, (rango 54-80), las características demográficas del grupo se muestran en la tabla I.

TABLA I. Características demográficas

VARIABLE	DTA n=16	DV n=19
EDAD	66.1±5 (58-76)	66.6±8 (54-80)
SEXO M/F	5/11	8/11
<i>OCUPACIÓN:</i>		
NINGUNA	4 (25%)	5 (26%)
HOGAR	10 (62%)	9 (47%)
CAMP/OBR	0	1 (5%)
EMPLEADO	1 (6%)	1 (5%)
PROFESION	1 (6%)	3 (15%)
<i>ESCOLARIDAD:</i>		
ANALFABETA.	1 (6%)	3 (15%)
PRIMARIA	8 (50%)	12 (63%)
SEC/BACH.	6 (37%)	3 (15%)
PROFESION	1 (6%)	1 (5%)

continuación de la tabla I.

VARIABLE	DTA n=16	DV n=19
FACTORES RIESGO:		
HTAS	10 (62%)	13 (68%)
DMNID	3 (18%)	6 (31%)
TABAQ.	6 (37%)	9 (47%)
ALCOHOL.	3 (18%)	6 (37%)
OTROS:		
DEPRESION	5 (31%)	2 (10%)
ROL SOCIAL	5 (31%)	7 (36%)

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de Demencia Tipo Alzheimer y Demencia Vascular en cuanto a ocupación y escolaridad, esta última ha sido señalada en algunas publicaciones (40) como inversamente proporcional en relación a la progresión de la demencia, sin que en el presente trabajo se haya podido demostrar tal situación, probablemente en relación al número de sujetos de la muestra.

Los factores de riesgo para aterosclerosis tradicionalmente conocidos, representados por su principal exponente, la Hipertensión Arterial Sistémica (HTAS), fue encontrada como antecedente en 68% de los sujetos con DV y en el 62% de aquellos con DTA, sin que mostraran diferencia estadísticamente significativa, la Diabetes Mellitus, la Hiperlipidemia y el Tabaquismo a su vez, tampoco mostraron diferencia significativa entre ambos grupos.

La historia de depresión conocida como más frecuente en los casos de DV no mostró diferencia significativa entre los grupos estudiados. Las manifestaciones clínicas de demencia, consistentes en: trastornos de memoria, orientación, personalidad, rol social, cálculo, así como apraxia, agnosia, y control de esfínteres, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Las puntuaciones obtenidas en las escalas de Hachinski y de Lceb fueron consistentes con el diagnóstico de DTA y DV, es decir, valores menores a 5 fueron encontrados en sujetos con el diagnóstico de DTA y por arriba de esa cifra en aquellos con el diagnóstico de DV.

Los resultados de los estudios de imagen (TAC e IRM) se muestran en la tabla II, encontrando en el estudio de TAC lesiones isquémicas como: infarto único o múltiple, infarto limítrofe y estado lacunar, en un 92% de los sujetos del grupo III y en solo un 6% de los sujetos del grupo II, la leucoaraiosis fue encontrada en un 17% de los sujetos con DV y en el 18% de aquellos con DTA, la atrofia cerebral se encontró en 82% de los sujetos con DV y en 87% de los de DTA.

TABLA II. Hallazgos de neuroimagen (Tomografía axial computarizada)

TAC	DTA n=16	DV n=15
INFARTO (S)	0	15 (100%)
LEUCOARAIOSIS	3 (18%)	3 (17%)
ATROFIA	14 (87%)	14 (82%)

La IRM (tabla III) demostró lesiones isquémicas en todos los sujetos con DV y en dos de los pertenecientes al grupo de DTA, se encontró Leucoaraiosis en 53% de los sujetos con DV y en 30% de aquellos con DTA, la atrofia cerebral fue patente en 93% de los sujetos con DV y en 98% de los portadores de DTA.

TABLA III. Hallazgos de neuroimagen (Imagen por resonancia magnética)

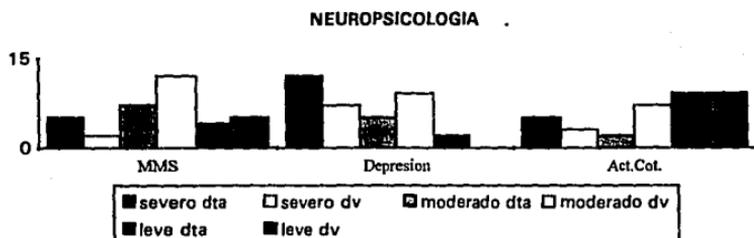
IRM	DTA n=10	DV n=17
INFARTO (S)	2 (20%)	15 (100%)
LEUCOARAIOSIS	3 (30%)	8 (53%)
ATROFIA	10 (100%)	14 (93%)

Las pruebas Neuropsicológicas (figura 1) mostraron datos concordantes con la severidad de la demencia y se dividieron en tres grupos: leve, moderada y severa, de acuerdo a los puntajes obtenidos en cada una de las pruebas aplicadas.

El Mini-Mental-State (MMS) tuvo datos compatibles con deterioro cognoscitivo severo en 5 sujetos con DTA y en 2 con DV, deterioro moderado en 7 y 12 respectivamente y deterioro leve en 4 y 5 sujetos en el mismo orden.

La escala de depresión geriátrica con 12 sujetos del grupo II y 7 del grupo III mostrando depresión severa, 5 y 9 respectivamente con depresión moderada y 2 del grupo de DTA y ninguno de DV mostrando depresión leve.

La escala de actividades cotidianas con deterioro severo en 5 sujetos con diagnóstico de DTA y 3 de aquellos con DV, moderado en 2 y 7 pacientes respectivamente y, leve en 9 tanto del grupo de DTA como del de DV.



Los resultados de los registros de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Media de los tres grupos, (grupo control, grupo Alzheimer y grupo vascular), expresada en centímetros por segundo, en donde VS (velocidad sistólica) corresponde al pico de la sístole y la VD (velocidad diastólica) al final de la diástole, se muestran en la tabla IV. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de ambos hemisferios cerebrales, tanto en el grupo control como en los sujetos con DTA y los de DV, sin embargo, se encontró una disminución en las velocidades de flujo sanguíneo cerebral tanto para los sujetos con DTA como para aquellos con DV, con un decremento de alrededor del 17% en relación al grupo control, tanto para las velocidades sistólicas, diastólicas y medias con una diferencia estadísticamente significativa, con una $p < 0.05$. Sin embargo, no se observó diferencia con significado estadístico al comparar las velocidades entre el grupo de DTA y el grupo de DV.

Tabla IV. Velocidades de Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) en Arteria Cerebral Media (ACM) en grupos Control, DTA y DV

	Controles (n=20)		Demencia Alzheimer (n=16)		Demencia Vascular (n=19)	
	ACMD	ACMI	ACMD	ACMI	ACMD	ACMI
VS	67.37±12.85 (49-97)	69.52±16.32 (45-98)	56.56±11.32 (32-80)*	56±14.86 (30-82)*	56.36±16.72 (31-85)*	54.31±14.15 (30-90)*
VD	30.87±6.05 (23-46)	32.76±8.89 (21-48)	22.06±4.76 (13-35)*	22±8.93 (9-39)*	19.10±9.03 (8-40)*	17.63±7.35 (10-32)*
VM	42.81±8.18 (31-63)	44.70±11.26 (29-65)	33.25±6.63 (19-50)*	32.93±10.64 (16-53)*	31.21±11.28 (17-55)*	29.52±9.22 (16-46)*

* p<0.001 para el grupo de DTA y DV en relación con el grupo control expresado en media, desviación estándar y rango.

Tabla V. Índices de Resistencia Vascular Cerebral en grupos Control, DTA y DV

	Controles (n=20)		Demencia Alzheimer (n=16)		Demencia Vascular (n=19)	
	ACMD	ACMI	ACMD	ACMI	ACMD	ACMI
IP	0.84±0.09 (0.7-1.04)	0.82±0.11 (0.68-1.13)	1.04±0.13 (0.88-1.35) °	1.07±0.24 (0.7-1.63) °	1.25±0.28 (0.81-1.78)*	1.37±0.50 (0.81-3.2)*
RPE	6.43±4.50 (-2.0-15)	7.70±6.22 (-5-18)	-1.06±4.68 (-13-5) °	-0.9±7.14 (-12-12) °	-6.05±7.22 (-17-10)*	-7.15±7.41 (-19-8)*
S/D	2.12±0.32 (1.1-2.59)	2.14±0.23 (1.88-2.79)	2.57±0.32 (2.2-3.38) °	2.73±0.63 (1.9-4.4) °	3.26±0.93 (2.12-5.25)*	3.30±0.75 (2.12-4.5)*

° p<0.001 con relación, al grupo control

* p<0.001 con relación al grupo control y al grupo de DTA. expresado en media, desviación estándar y rango.

La tabla V muestra los resultados de los índices de resistencia vascular cerebral, reportándose las medias, con su desviación estandar y el rango. Al analizar los resultados obtenidos observamos diferencias significativas tanto para el índice de pulsatilidad (IP) como para el rango de pulsatilidad eficaz (RPE) y el índice Sístole/Diástole (S/D), al comparar los valores de los grupos con demencia (DTA y DV), con los del grupo control ($p < 0.05$). Asimismo, se encontró diferencia significativa en los resultados de los índices de resistencia vascular cerebral al comparar el grupo de Demencia Tipo Alzheimer con el grupo de Demencia Vascular ($p < 0.05$) obteniéndose los valores mas altos de IP y mas bajos de RPE en aquellos pacientes portadores de Demencia Vascular.

En las figuras 2 y 3 se señala en forma gráfica la distribución de los valores tanto de RPE como de IP de los tres grupos (grupo control, DTA y DV), en ella se nos permite ver cada uno de los tres grupos sobre bases constituidas por parámetros hemodinámicos de la circulación cerebral. En la figura se aprecia la media y su desviación estandar y, aunque existe sobreposición de valores entre los grupos en relación a sus desviaciones estandar, no así a la media, mostrando el análisis de varianza que las diferencias son estadísticamente significantes. Ninguno de los sujetos controles resultó con un índice de $RPE \leq -3$ cm/seg y en solo un 25% de sujetos con DTA se registró un $RPE \leq -3$ cm./seg., mientras que hasta el 74% de sujetos con Demencia Vascular tuvieron un $RPE \leq -3$ cm/seg., con lo cual obtuvimos un riesgo relativo de 2.64 ($p < 0.01$) para el grupo de Demencia Vascular al compararlo con los pacientes con Demencia Tipo Alzheimer.

**Rango de Pulsatilidad Efectiva por grupo
(Media/Desviación Estándar)**

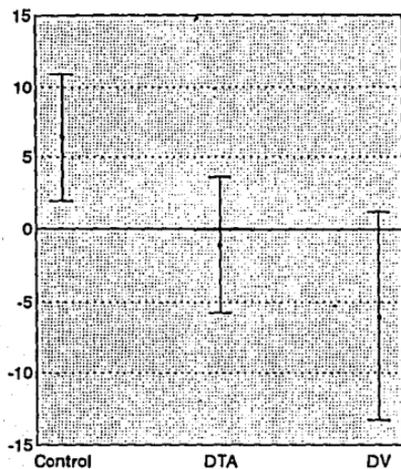


Fig. 2

**Índice de Pulsatilidad por grupo
(Media/Desviación Estándar)**

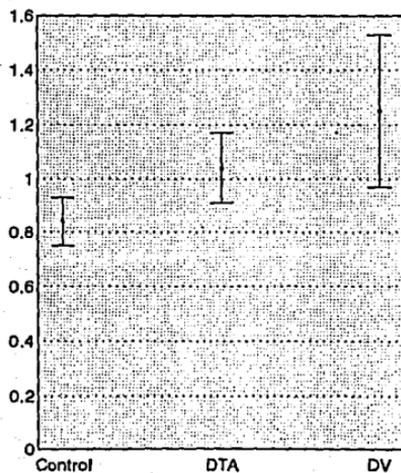


Fig. 3

DISCUSION

A pesar de los avances en las técnicas de neuroimagen que permiten documentar la presencia de daño vascular cerebral desde los pequeños infartos lacunares hasta los diferentes grados de leucoaraiosis, continúa resultando difícil establecer con certeza la diferencia entre Demencia Tipo Alzheimer y Demencia Vascular por medio de datos clínicos y de neuroimagen. El diagnóstico diferencial se complica aún más cuando se considera la posibilidad de coexistencia de factores etiológicos entre ambos tipos de demencia, es decir, en pacientes con probable DTA pueden estar presentes alteraciones vasculares cerebrales, o bien, en pacientes con supuesta DV pueden existir alteraciones neurodegenerativas, siendo casi imposible determinar la contribución relativa de cada una de ellas en el deterioro cognitivo del paciente. De aquí que en muchas ocasiones se aplica el término de demencia mixta para indicar la participación de factores comunes a ambos tipos de demencia.

En los últimos años se ha intentado buscar nuevos criterios o marcadores diagnósticos objetivos y reproducibles que permitan distinguir los diferentes tipos de demencia, tratando de evitar diagnósticos ambiguos como es el de demencia mixta que impiden valorar en forma correcta el pronóstico y más aún, establecer las estrategias terapéuticas correctas.

Con el advenimiento de la tecnología de DTC, en los últimos años se ha abierto una nueva área de investigación en el estudio de la enfermedad vascular cerebral, al permitir definir las alteraciones hemodinámicas que ocurren en la circulación en diversas patologías, incluyendo:

- vasoespasmo cerebral en hemorragia subaracnoidea;
- infarto agudo cerebral;
- malformaciones arteriovenosas;
- hipertensión intracraneal;
- muerte cerebral;
- monitoreo de la circulación cerebral en procedimientos neurovasculares y cardiológicos;
- detección de microembolismo cerebral arterial o cardiogénico;
- otras.

Se ha demostrado la utilidad del DTC en diversas patologías neurovasculares (6, 25, 31, 32) por lo que en los últimos años se ha propuesto como una herramienta útil, en la evaluación del paciente con demencia, para detectar alteraciones hemodinámicas de la circulación intracraneal que se desarrollan por el daño vascular que condiciona el deterioro cognitivo.

En el presente trabajo, no encontramos diferencias en los datos demográficos y neuropsicológicos entre ambos tipos de demencia; como era de esperarse, los estudios de neuroimagen permitieron detectar mayor daño vascular en la DV, aunque en algunos pacientes con DTA se demostraron infartos o lesiones de sustancia blanca secundarios a daño vascular.

Al analizar los hallazgos doppler sonográficos se encontró que en pacientes con demencia, ya sea de tipo Alzheimer o Vascular, las velocidades de flujo sanguíneo cerebral (pico sistólico, media o final de la diástole) mostraron valores inferiores a los registrados en sujetos sanos, lo cual sugiere la existencia de daño vascular en ambos tipos de demencia o bien, que en los pacientes con DTA exista disminución del flujo

sanguíneo arterial cerebral por menores requerimientos metabólicos, como ya ha sido propuesto, en vista del número de sujetos estudiados en el presente trabajo y ante la ausencia de pruebas de reactividad vascular, no podemos concluir acerca de esta interrogante.

El análisis de las velocidades por sí mismo no fué capaz de brindar información estadísticamente significativa que distinguiera al grupo de DTA del grupo de DV.

Debido a la probable afección de la microcirculación cerebral en forma global, y no solo de las principales arterias cerebrales, en los pacientes con DV, resulta de mayor utilidad evaluar otros parámetros hemodinámicos que se alteran cuando existe daño vascular a la microcirculación cerebral, como es el análisis de la pulsatilidad que evalúa la resistencia periférica cerebrovascular, para ello se emplean índices bien conocidos como el de pulsatilidad de Gosling, el índice sistólico/diastólico o el rango de pulsatilidad eficaz. Al aplicar estos índices a los tres grupos de estudio, encontramos importantes diferencias que nos permitieron, por una parte, apoyar la probable existencia de daño vascular en pacientes con demencia, ya que los valores en el IP y RPE son muy inferiores a los registrados en sujetos normales, y por otra parte, fue posible establecer que los pacientes con DV presentan una mayor alteración, estadísticamente significativa, en la pulsatilidad indicando mayor daño a la microcirculación cerebral. Aproximadamente el 80% de los casos de DV tuvieron un RPE menor de -3 cm/seg., comparado con el 25% de los pacientes con DTA y ninguno de los individuos sanos controles. Por otra parte, existe un grupo de pacientes, con criterios para ambos tipos de demencia que comparten valores similares en el IP y RPE, lo cual sugiere la coexistencia de daño vascular en algunos pacientes con DTA, o por el contrario pacientes catalogados con el diagnóstico de DV que obtuvieron valores normales en estos índices, podrían corresponder a casos de DTA en quienes la

presencia de infartos sería coincidental y el deterioro cognitivo secundario a la aterosclerosis Neurodegenerativa. Sería necesario encontrar en un mayor número de pacientes estas observaciones para corroborar estas impresiones preliminares.

Es importante recordar que estos índices que valoran la resistencia periférica, dependen de otros factores sistémicos (ventilación, presión arterial, hematocrito, etc.) que podrían condicionar errores en su determinación y por tanto deben tomarse en cuenta en la interpretación de cada caso.

Nuestros resultados están de acuerdo con lo reportado en otros estudios (47,51), encontrando valores de RPE inferiores a -2 en la mayoría de pacientes con DV, aunque difieren en el sentido de que estos autores no encontraron diferencias significativas en el IP y en el presente trabajo sí es evidente su alteración en pacientes con DV. No se tiene aún gran experiencia en lo que se refiere a Demencia y Doppler Trans Craneal, pero con los resultados obtenidos hasta ahora podemos considerar que el DTC puede ser un instrumento útil en la evaluación del sujeto con demencia y los registros de IP, RPE y S/D como criterios adicionales al diagnóstico diferencial de la Demencia Tipo Alzheimer y de la Demencia Vascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Ueda K., Kawano H. Prevalence and Etiology of Dementia in a Japanese Community. *Stroke* 1992;23:798-803.
2. DSMIII Working group: Diagnostic criteria for dementia in American Psychiatric Association (eds): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSMIII R*, ed. 3, revised. Washington DC, American Psychiatric Association, 1987, pp 103-107.
3. O'Brien M.D. Vascular Dementia: Problems with definitions nomenclature and classification. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1992;2:217.
4. Khachaturain Z. Diagnosis of Alzheimer's Disease *Arch Neurol* 1985;42:1097-1104.
5. Boller F., Lopez O.L., Moossy J. Diagnosis of Dementia Clinicopathologic Correlations. *Neurology* 1989;38:76-79.
6. Lindegaard K.F. Indices of Pulsatility in David W. Newell, Rune Aaslid (Ed.) *Transcranial Doppler* Raven Press 67-82.1992.
7. Brust J. Vascular Dementia Reconsidered Part II *Cerebrovasc Dis* 1993;3:26.
8. Arboix A., Martí-Vilalta J., Pujol J. Lacunar cerebral infarct and nuclear magnetic resonance. A review of sixty cases. *Eur Neurol* 1990;30:47-51.
9. Willmer J., Carruthers A. The Usefulness of CT Scanning in Diagnosing Dementia of the Alzheimer type. *Can J Neurol Sci* 1993;20:210-216.
10. Folstein M.F. , et.al., Mini Mental State a Practical Method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research* 1975;12:189-98.

11. Mattis S. Mental Status Examination for Organic Mental Syndrome in the Elderly Patient. En Bellack R. Krausu (Ed.) Geriatric Psychiatry Grumne and Stratton 77-121; 1976.
12. Sparrow O., Strauss E. A compendium of Neuropsychological tests administration, norms and commentary. Oxford University, 1991.
13. Lopez O.L., Swihart A.A. Reliability of NINCDS-ADRDA Clinical Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. Neurology 1990;40:1517-22.
14. Román G., Tatemichi T. Erkinjuntti T. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993;43:250-260.
15. Hachinski UC, Iliff L., Zilhka E. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975;32:632-637.
16. Loeb C. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. Eur. Neurol. 1988;28:87-92
17. Drachman D. New criteria for the diagnosis of vascular dementia: Do we Know enough yet? Neurology 1993;43:243-45
18. Selkoe D.J., Amyloid Protein and Alzheimer's disease. Reprinted from November 1991. Scientific American Medicine. Special issue 1993:54-61.
19. Cummings J.L: Dementia. In Clinical Neuropsychiatry Grune and Stratton, inc. (ed) 1985. 75-95pp.
20. Wissler R. Update on the Pathogenesis of Atherosclerosis. The Am J Med. 1991; 91 (suppl. 1B):1B35-1B95.
21. Bogousslavsky J. The plurality of subcortical infarction Stroke 1992;23:629-631.
22. Villardita C. Alzheimer's Disease compared with Cerebrovascular Dementia. Neuropsychological similarities and differences. Acta Neurol Scand 1993;87:299-308.

23. Liu C.K., Miller B.L: A Quantitative MRI Study of Vascular Dementia. *Neurology* 1992;42:138-143.
24. Passero S., Battistini N. Cerebral Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Vascular Dementia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1992;2:222-4.
25. Cantú B.C. Doppler Transcranial. *Arch del Inst Nal Neurol Neurocirug.*1993;8:9-13.
26. Loeb C., Gandolfo C., Croce R., Dementia associated with lacunar infarctions. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 1992;2:216.
27. McKhann G., Drachman D., Folstein M. Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of the Health and humanservices task force on Alzheimer disease. *Neurology*, 1984;34:939-944
28. Kukull W.A., Larson E.B: The Validity of 3 Clinical Diagnostic Criteria for Alzheimer`s Disease .*Neurology* 1990;40:1364-1369.
29. Mirsen T., Lee D., Wong C. Clinical correlates of White-Matter Changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Arch Neurol* 1991;48:1015-1021.
30. O'Brien M. Vascular Dementia Reconsidered. Part I *Cerebrovasc Dis* 1993;3:24-25.
31. Petty G., Wiebers D. Transcranial Doppler Ultrasonography: Clinical Applications in Cerebrovascular Disease. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1350-64.
32. Russell D., Kenneth P. Detection of Arterial Emboli using Doppler Ultrasound in Rabbits *Stroke* 1991;22:253-8.
33. Schmidt R. Comparison of magnetic resonance imaging in Alzheimer disease, Vascular Dementia and Normal Aging *Eur. Neurol* 1992;32:164-169.
34. Mirsenth, Hachinski V. Epidemiology and classification of vascular and Multi-Infarct Dementia. In Meyer J., Lecher H. Marshall J. and Toole J. (eds): *Vascular and Multi-Infarct Dementia.* Futura Publishing Co.Inc. 1988:47-61pp.

35. Gorelick Ph., Roman G. Vascular Dementia: A time to Seize the moment. *Neuroepidemiology* 1993;12:139-40.
36. Joachin C., Morris J., Selkoe A. Clinically diagnosed Alzheimer disease: Autopsy results in 150 cases. *Ann Neurol.* 1988;24:50-6.
37. Erkinjuntti, T., Ketonen L., Sulkava R. CT in the differential diagnosis between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Acta Neurol. Scand.* 1987;75:262-270
38. Hachinski V:C., Lissan N.A. Multi-infarct Dementia. *Lancet* 1974; 11:201-210.
39. Chui H., Victoroff J., Margolin D. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473-480.
40. Friedland R. Alzheimer's Disease: Clinical Features and Differential Diagnosis. *Neurology* 1993;43(Suppl 4):545-551.
41. Stirling Meyer J., Terayama Y. Longitudinal Outcome Among Patients with Ischemic Vascular Dementia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;3:90-101.
42. Diaz O.C., Garcia de la Cadena R:C. Compendio de pruebas Neuropsicológicas para la investigación Clínica en pacientes Neurológicos y Psiquiátricos. Laboratorio de Psicología experimental I.N.N.N. M.V.S.(ed).1993.
43. Alavi A., Newberg., et al Comparasion of Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography betweenpatients with dementia of the Alzheimer Type and Multi-infarct dementia. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1992;2:218-221.
44. VonReutern A. Transcranial Doppler Sonography Examination technique and normal reference values. *Ultrasound Med. Biol.* 1991;6(8):746-761.
45. Hennerici M., Ratenberg W. Transcranial Doppler Ultrasound for the Assessment of Intracranial Arterial Flow Velocity. Part 2. Evaluation of Intracranial Arterial Disease. *Surg Neurol* 1987;27:523-32.

46. Howard G., Chambless L., Baker W. A multicenter validation study of Doppler ultrasound versus angiography. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1991;1:166-173
47. Ries F., Horn R., Hillekamp J. Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters. *Stroke* 1993;24:228-235.
48. Riess F., König M., Hillekamp J. Intracranial hemodynamic parameters in generalized cerebrovascular microangiopathy. (abstract) *J. Neuroimaging* 1991;1:160.
49. Scheinberg P. Dementia due to vascular disease: A multifactorial disorder. *Stroke* 1988;19:1291-1299.
50. Stewart J., Grubb M. Understanding Vascular Ultrasonography. *Mayo Clin proc.* 1992;67:1186-96.
51. Foerstl H., Biedert S., Hewer W. Multiinfarct and Alzheimer-Type dementia investigated by transcranial Doppler sonography. *Biol Psychiatry* 1989;26:590-