

Fisiopatología de la hidrocefalia idiopática de presión normal (*parte 1*): hidrodinamia venosa y compliancia

Oscar Solís Salgado¹, José Luis López Payares², Mauricio Ayala González³

¹Neurocirujano Pediatra, Adscrito al Servicio de Neurocirugía y Neurocirugía Pediátrica, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE "Centenario de la Revolución Mexicana", Zapata Morelos. Profesor titular de la materia de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Chamizal #31 Frac. Insurgentes Col. Chamilpa 62210. Cuernavaca, Morelos. Email: oscar.sol73@yahoo.com.mx

^{2,3}Neurocirujano Pediatra, Adscrito al Servicio de Neurocirugía y Neurocirugía Pediátrica, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE "Centenario de la Revolución Mexicana", Zapata Morelos. Profesor titular de la materia de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos¹; Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Resumen

Esta revisión esta hecha en dos partes, la parte 1 describirá una de las teorías involucradas en la fisiopatología de la Hidrocefalia Idiopática de Presión Normal cuya importancia hace pensar como una de las principales, que es la afectación y alteración del sistema Hidrodinámico cuyos componentes alteran los mecanismos de homeostasis que tiene como control, siendo estos la ley de Monroe-Kelly y el fenómeno de Windkessel. Al desestabilizar estos mecanismos de homeostasis uno de los parámetros mas afectados será el mecanismo de compliancia, esta se encarga en regular las fuerzas de sístole/diástole para que no existan fluctuaciones entre estas y así brindando una perfusión cerebral adecuada que no fluctuó. Una vez alterado el mecanismo de compliancia, aparecerán alteraciones en el sistema hidrodinámico como el aumento en la presión venosa del seno sagital superior (SSS), repercutiendo a su vez en el drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que la compliancia, no solo nos brinda un sistema de amortiguación y distribución de fuerzas para que exista un flujo sanguíneo laminar adecuado, sino que participa en el control adecuado de la entrada y salida de sangre al encéfalo, en la absorción adecuada de LCR y en la perfusión del flujo sanguíneo cerebral. Las limitaciones de nuestra revisión están dadas por la metodología de nuestra búsqueda bibliográfica la cual fue realizada principalmente en PubMed bajo los siguientes términos Mesh: *normal pressure hydrocephalus, hydrodynamics, compliance, physiopathology, windkessel*.

Palabras clave: *compliancia, hidrocefalia idiopática de presión normal, hidrodinámica, mecanismo de windkessel.*

Aceptado: 20 agosto 2015

Pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus (part 1): venous hydrodynamics and compliance

Abstract

This review was made in two parts, the first one talks about the theories are involved in the physiopathology of idiopathic normal pressure hydrocephalus whose importance suggests as one of the main, is the involvement and disturbance in the hydrodynamic system whose components alter the regulatory mechanisms of the homeostasis which are described in the Monroe Kelly law and Windkessel phenomenon. By destabilizing these mechanisms of homeostasis the most affected parameter it's the mechanism of compliance, this ensures regular forces of systole / diastole creating no fluctuations between them and thus providing adequate cerebral perfusion not fluctuate. Once altered the mechanism of compliance, alterations appear in the hydrodynamic system as the venous pressure increase in the Superior Sagittal Sinus (SSS), affecting the drain of the cerebrospinal fluid (CSF), so the compliance, not just give us a damping system and distribution of the forces and bring an adequate laminar blood flow, it's also involved in the proper control of the entry and exit of blood flow in the brain and in the proper absorption of CSF and blood flow perfusion cerebral. The limitations in our review have been made by the methodology we used finding the bibliography, those were mainly made using pubmed by the following mesh terms: Normal Pressure Hydrocephalus, Hydrodynamics, Compliance, Physiopathology, Windkessel.

Key words: compliance, idiopathic normal pressure hydrocephalus, hydrodynamics, windkessel mechanism.

Fisiopatología de la hidrocefalia idiopática de presión normal (parte 1): hidrodinamia venosa y compliancia

El sistema venoso cerebral juega un rol importante en la hemodinámica intracraneal y en el sistema regulador del líquido cefalorraquídeo (LCR), y parece influir en la perfusión del parénquima cerebral^{1,2} y en el sistema dinámico del LCR^{3,4,5}. Las anomalías del sistema venoso se ven implicadas en:

1. Esclerosis múltiple (EM)^{4,6-11}
2. Leucoaraiosis^{3,12-16}

3. Demencia de origen vascular^{5,17}
4. HIPN^{2,3}

Compliancia vascular y su papel en la HIPN

La compliancia vascular es un grado de cambio de volumen que ocurre en todos los vasos que se extienden entre las arterias de la base del cráneo y los senos venosos, resultado de cambios de presión que ocurren durante el ciclo cardíaco². De otra manera, la compliancia vascular es definida como el índice de cambio del volumen vascu-

lar con respecto a los cambios en la presión (dV/dP). A mayor elasticidad de un vaso, mayor será la dilatación de sus paredes para acomodar una onda de presión, tal como en la onda de presión sistólica, mayor será su compliancia. En esencia, este cambio en el volumen con la onda de presión sistólica es el volumen de presión sistólica neta (VPSN). La compliancia vascular es de suma importancia en el cerebro ya que este tiene un contenido rígido que es el cráneo y un fluido incompresible que lo rodea².

El volumen de sangre que entra al cerebro varía en cada ciclo cardíaco. La diferencia arteriovenosa (la diferencia entre la sangre que entra y la que sale) muestra un aporte intracraneal neto de sangre durante la sístole y un flujo de salida neto durante la diástole.

Las ondas de presión de LCR dependen del aporte arterial, la compliancia del contenido craneal, y el flujo de salida venoso. El grado de compliancia vascular determina el grado de cambio de volumen, y es este cambio de volumen el trasladado a través del LCR. Si los vasos fueran totalmente rígidos, ninguno de los pulsos arteriales sería transmitido al LCR, por lo tanto el cráneo sería un sistema totalmente cerrado y los vasos sanguíneos dentro de este no mostrarían ninguna pulsación.

El esquema representa la progresión de las alteraciones en el sistema hidrodinámico en el ciclo natural de la enfermedad y su respuesta al tratamiento postderivación. HIPN, hidrocefalia idiopática de presión normal; SVS, sistema venoso superficial; LCR, líquido cefaloraquídeo; RAV, retorno arterio-venoso; SSS, seno sagital superior; GA, granulaciones aracnoideas.

Es bien conocido que la HIPN está asociada con una compliancia vascular intracraneal baja¹⁸. Bateman observó una reducción en la compliancia venosa a nivel del seno sagital superior (SSS) asociada con HIPN e isquemia. La reducción en la compliancia intracraneal^{2,19,20,21}, inducida por hipertensión venosa, puede estar involucrada en la fisiopatología de HIPN^{22,23}. Bateman^{2,5} encontró un retraso arteriovenoso (RAV), un marcador general de la compliancia intracraneal, que es 53% más bajo en pacientes con HIPN comparado con el grupo control. Una reducción similar del RAV en pacientes con HIPN se reportó en un estudio subsecuente². Mase et al²¹, confirmaron independientemente este descubrimiento, mostrando un 64% de reducción en la compliancia intracraneal en pacientes con HIPN comparado con un grupo control. El hecho que un RAV exista del todo, indica la presencia de material compresible dentro del espacio intracraneal, que se deforma cuando el pulso arterial sistólico entra en el cráneo. Con respecto a esto, las venas cerebrales son un candidato ideal para este mecanismo^{22,23}.

Aproximadamente el 70% del volumen sanguíneo intracraneal está localizado en el compartimento venoso, mucho del cual en venas de paredes delgadas que rápidamente se colapsan por cambios pequeños en la presión transmural. Dado que las venas intracraneales, en particular aquellas del sistema venoso superficial, tienen una mayor compliancia que los vasos arteriales, se ha sugerido que las alteraciones en la compliancia intracraneal observada en pacientes con HIPN pueden estar asociadas con hipertensión venosa². En pacientes con HIPN, la compliancia de venas corticales está reducida significativamente¹⁹. Posterior a la cirugía de derivación, la compliancia aumenta considerablemente, sugiriendo que los cambios asociados a la compliancia de estas venas son

Figura 1. Compliancia Intracraneal en la fisiopatológica del HIPN.

funcionales y no estructurales^{2,19}. HIPN se asocia con hipertensión venosa en el SSS²⁴. Es plausible que la hipertensión en el SSS puede aumentar la presión en las venas corticales, resultando en una disminución de la compliancia funcional de estos vasos². Además, la hipertensión venosa en el SSS tendería a disminuir la compliancia de las venas-arterias, y esto, junto con la compliancia reducida de venas corticales, puede contar para la reducción en el RAV observada en individuos con HINP. Bateman² también reporto 27% de disminución del drenaje a través del SSS en pacientes con HIPN comparados con el grupo control.

Flujo sanguíneo cerebral disminuido en la HIPN

Se ha encontrado que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es más bajo en pacientes con HIPN que en los controles normales²⁵⁻²⁸. Esto se cree que esta asociado con la formación de lesiones isquémicas, particularmente en la sustancia blanca profunda (SBP)^{26,27,29}, implicando que las diferencias regionales de FSC puedan existir en individuos con HIPN. Momjian et al³⁰ encontraron que la distribución de FSC en la sustancia blanca difiere en pacientes con HIPN comparado con los grupos control, con una reducción más pronunciada de FSC adyacente a los ventrículos laterales y una normalización logarítmica que ocurre distal a los ventrículos. Momjian y col.³⁰, atribuyen el fenómeno de reducción de FSC medio en la SBP, a una combinación de factores, incluyendo:

1. Enfermedades en vasos cerebrales pequeños.
2. Distorsión tisular.
3. Disminución en la reabsorción de LCR y de fluido de líquido intersticial cerebral, que resulta en reducción de la presión de perfusión cerebral (PPC) cerca de los ventrículos e isquemia resultante.

La isquemia, debida a enfermedad vascular cerebral, conduce a que los vasos se engruesen (ateroma). La enfermedad cerebro vascular es una causa de común de deterioro cognitivo y demencia³¹. El deterioro cognitivo vascular es un término que involucra varios síndromes clínicos (demencia vascular, DVa; demencia postinfarto). Comprende procesos patológicos heterogéneos que compro-

meten a los vasos cerebrales y al parénquima. El daño al parénquima cerebral es visible en imagen de resonancia magnética (RM) como infartos lacunares y no lacunares, macrohemorragias y microhemorragias, e hiperintensidades en la sustancia blanca³². En estudios recientes de autopsia se ha mostrado que los microinfartos son otro tipo de daño cerebral vascular que esta relacionado al deterioro cognitivo, también en pacientes con enfermedad de Alzheimer sin aparente patología vascular macroscópica^{33,34,35}.

El déficit microvascular disminuye el flujo sanguíneo cerebral, y en consecuencia el aporte de oxígeno y nutrientes³⁶. Este déficit deteriora la eliminación de moléculas neurotóxicas, las cuales se acumulan y son depositadas en el liquido intersticial (LIT), en células no neuronales y neuronas. Recientes hallazgos sugieren que la disfunción vascular conduce a disfunción neuronal y neurodegeneración, y puede contribuir al deposito y almacenamiento de estas sustancias a nivel cerebral y cerebrovascular. Tal desorden incluyen β -amiloidosis cerebral y angiopatía amiloidea cerebral (AAC), lo que origina acumulación de péptido β A en el cerebro y en paredes de los vasos sanguíneos, respectivamente.

La unidad neurovascular (UNV) comprende células vasculares, células de la glía y neuronas^{37,38,39}. En la UNV, las células endoteliales forman una membrana altamente especializada alrededor de los vasos sanguíneos. Esta membrana comprende la barrera hemato-encefálica (BHE) y limita la entrada de componentes plasmáticos al parénquima cerebral. Permite la entrada de nutrientes que se requieren para la adecuada función de neuronas y actividad sináptica. La clave en la disfunción vascular que esta ligada a enfermedades neurodegenerativas incluye: a. disfunción de la BHE, b. hipoperfusión-hipoxia y c. disfunción metabólica endotelial. La interacción células endoteliales-pericitos es crucial para la formación^{40,41} y mantenimiento de la BHE^{42,43}. Su deficiencia origina disfunción de la BHE y en modelos animales la perdida progresiva de pericitos, dependiente de la edad, conduce a disrupción de la BHE y degeneración microvascular subsecuentemente, disfunción neuronal, trastorno cognitivo y cambios neurodegenerativos⁴².

Pulsatilidad de LCR en el acueducto de Silvio

Cierto número de investigadores han reportado alteraciones considerables en las dinámicas de LCR en HIPN, con la pulsatilidad de LCR en el acueducto de Silvio encontrándose marcadamente superior en pacientes con HIPN comparadas con controles⁴⁴⁻⁴⁸. Esto refleja los descubrimientos de Magnano, et al⁹, quienes encontraron un fenómeno similar en pacientes con esclerosis múltiple. Esto sugiere que ocurren cambios biomecánicos en la HIPN, los cuales alteran a ambos, la compliancia intracraneal y la pulsatilidad del flujo sanguíneo de venas y arterias cerebrales.

Vellosidades Aracnoideas y SSS

La HIPN también parece estar asociada a una reducción significativa de la reabsorción de LCR en el SSS a través de las vellosidades aracnoideas (VA)^{49,50}, lo cual es un descubrimiento coherente con la hipertensión venosa en los senos duros. El drenaje de LCR en los senos venosos duros requiere un gradiente de presión entre el espacio subaracnoideo (ESA) y el SSS cerca de 5-7mmHg^{21,52}. Si la presión en el SSS aumenta, entonces tanto la presión intracraneal (PIC) debe de aumentar para facilitar la absorción de LCR a través de las VA⁵³, o alternativamente el LCR debe ser absorbido en cualquier otro espacio intracraneal.

Dado que la PIC no aumenta sustancialmente en individuos con HIPN, esto indica que el LCR está siendo reabsorbido en algún otro lado⁵⁴. Bateman^{2,17} sugiere que la reabsorción del LCR probablemente ocurra en el parénquima cerebral subependimario y esto ha sido esclarecido por las descripciones de vías de eliminación de solutos y otros componentes de desecho. El reflujo ventricular del fluido a mostrado ser característico de una hidrocefalia comunicante^{55,56}, con la alteración del epéndimo, edema, degeneración neuronal e isquemia como características del tejido periventricular⁴³.

Aunque la hidrodinamia asociada al reflujo ventricular no se entiende completamente, puede que la absorción reducida o limitada de LCR por las VA en individuos con HIPN, al menos explique parcial-

mente el aumento de la pulsatilidad acueductal del LCR asociada a esta condición⁵⁵.

Modelo de Windkessel y la dinámica del LCR

Este modelo sugiere que estas enfermedades pueden estar asociadas con marcados cambios del sistema de LCR dentro de la dinámica intracraneal, el cual controla el volumen y la pulsatilidad de la sangre en el lecho vascular cerebral^{31,56,57}. Existe un flujo a granel de LCR desde los plexos coroideos al SSS mediante las VA, conducido por el gradiente de presión entre estos dos. Existe también un complejo mecanismo de Windkessel que asegura la homeostasis de la doctrina de Monroe-Kelly, el cual compensa el incremento transitorio de volumen sanguíneo cerebral (VSC) forzando que el LCR salga del cráneo⁵⁸.

El modelo concibe a las arterias como un sistema de tubos interconectados con capacidad para almacenar sangre. Esta es expelida hacia la aorta en forma intermitente (eyección ventricular) y parte de ella fluye a la circulación periférica que ofrece una resistencia periférica total a dicho flujo. La aorta actúa como una válvula de amortiguación de la actividad mecánica del ventrículo izquierdo, ya que al recibir todo el volumen sistólico, gracias a su distensibilidad, permite almacenar y amortiguar toda esta energía mecánica, haciendo que el flujo sea menos intermitente, y atenuando la turbulencia.

Figura 2. Modelo de Windkessel en la fisiopatología de la HIPN.

El esquema representa los cambios patológicos que ocurren en la HIPN dentro del modelo fisiológico de Windkessel.

HIPN, hidrocefalia idiopática de presión normal; FSC, flujo sanguíneo cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; SSS, seno sagital superior; EIC, espacio Intracraneal.

Durante la diástole, esta energía es liberada gracias al retroceso elástico de la aorta y así permite mantener el flujo hacia la circulación mayor. La aorta se comporta como un reservorio elástico de volumen sistólico, almacenando este volumen para liberarlo durante la diástole y garantizar el flujo hacia las arteriolas y capilares. Este fenómeno se conoce como efecto Windkessel.

La distensibilidad aortica es clave para este fenómeno, permitiéndole a la arteria acomodarse al gasto pulsátil del corazón. Si no fuera por esta distensibilidad durante la sístole y el retroceso elástico durante la diástole, el flujo sanguíneo no sería continuo, si no intermitente, sin flujo durante la diástole.

La importancia de la distensibilidad es tan evidente que, la disminución de la misma (en el anciano), determina que la presión ejercida por la bomba cardiaca en cada sístole no pueda ser amortiguada o absorbida por la pared arterial provocando un aumento significativo de la presión arterial sistólica de manera aislada.

Otro punto a considerar es la diferencia descrita entre:

- a. Presión arterial
- b. Tensión arterial

Todo vaso elástico se caracteriza por soportar:

1. Una presión interna (PI)
2. Una presión externa (PE)

La diferencia de ambas, se denomina presión transmural (Pi-Pe). La presión interna tiende a mantener abierto el vaso, mientras que la presión externa tiende a colapsarlo, de ello resulta una tensión lateral en la pared del vaso que se denomina tensión elástica (T), que tiende a colapsarlo. La presión arterial determina una distensión de la pared denominada tensión, la cual se halla en sentido tangencial a su pared. Ambas variables se

relacionan al tomar en consideración la ley de Laplace. $T = P_{xr}/zh$, es decir, la tensión parietal es directamente proporcional a la presión transmural por el radio del vaso, e inversamente proporcional al espesor del vaso. Esto explica porque vasos pequeños sometidos a elevadas presiones no se rompen (al tener menos radio, tienen menos tensión parietal a pesar de aguantar presiones elevadas). La relación inversa entre la tensión y la compliancia del vaso, mientras más pequeña sea la tensión, los cambios de volumen producidos por los cambios de presión transmural son mayores. El pulso arterial cerebral, el pulso venoso y el pulso de LCR, están estrechamente relacionados.

La HIPN, es una manifestación del colapso de su efecto de windkessel con alteración del FSC y pulsación venosa. La disfunción del mecanismo de windkessel es un componente de la demencia senil y del envejecimiento normal según Bateman⁵. El modelo de Windkessel es una representación simplificada del sistema circulatorio. El modelo consta de un elemento resistivo y un elemento de conformidad (o compliancia) basado en la resistencia y elasticidad de los vasos (Westerhof y Lankhaar). El elemento de compensación (compliancia) emula la elasticidad de los vasos de mayor diámetro. Esto se debe a que su capacidad para almacenar energía es mayor y permite producir un flujo laminar en los vasos capilares. El valor total de la compliancia arterial, C, es la relación del cambio de volumen respecto al cambio de presión: $C = \Delta V / \Delta P$. La ley de Poiseuille establece que la resistencia es inversamente proporcional al radio de los vasos sanguíneos, es decir, los vasos más pequeños como los capilares y las arteriolas ofrecen mayor resistencia al flujo sanguíneo. La resistencia total del sistema puede obtenerse con la suma de las resistencias de todos los vasos pequeños. Este modelo se basa en las variaciones de presión simultáneas en todo el sistema circulatorio, es decir, no toma en cuenta la distribución de los gradientes de presión.

La energía del pulso arterial es transferida al LCR. El flujo sanguíneo en el lecho capilar es libre de pulso. Al llegar a los senos venosos muestra carac-

terísticas pulsátiles. La energía transferida desde el pulso arterial al LCR es transferido nuevamente hacia el flujo de descarga venosa. El sistema es guiado por el pulso arterial, cuando entra al cráneo aumenta el volumen sanguíneo en la arteria pial durante la sístole. Seguido en la sístole tardía por un pico en el flujo sanguíneo venoso al dejar el cráneo. Este movimiento refleja la transferencia de energía cinética de la arteria al pulso venoso vía LCR. El pulso acueductal de LCR es más pequeño y fuera de fase con el pulso de LCR cervical.

De acuerdo con la doctrina de Monro-Kelly en cualquier punto en el tiempo, el volumen de LCR que deja el cráneo debería ser igual al volumen de diferencia entre la sangre arterial que entra y la sangre venosa que sale.

Durante la diástole, cuando el exceso de flujo arterial-venoso es guardado por el mecanismo de Windkessel, enviado de nuevo al lecho vascular cerebral, y el grado de flujo venoso que deja el cráneo disminuye. Implica que durante este periodo el volumen de sangre venoso en el cráneo pueda

aumentar constantemente, para luego ser lanzado en la sístole^{59,60}.

Mucha de esta sangre es almacenada durante la diástole en las venas puente corticales que entran al SSS. Su drenaje es controlado por esfínteres. La constricción de estos esfínteres resulta en un incremento de la presión transmural de las venas puente. Esto causa su congestión y dilatación antes de su descarga al SSS. Estos esfínteres crean el efecto de resistencia de la ley de Starling. En circunstancias normales estos mecanismos de resistencia de la ley de Starling interactúan con el pulso de LCR para asegurar el flujo sanguíneo correcto en el SSS.

La oclusión de las vías de drenaje venoso reducen la compliancia en el espacio intracraneal, alterando el mecanismo de Windkessel. Da por resultado que la sangre que entra a la microvasculatura cerebral sea más pulsátil. La hipertensión venosa en los senos duros parece estar asociada con cambios en la compliancia intracraneal.

Referencias

- 1.- Clive B Beggs. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Medicine* 2013; 11: 142
- 2.- Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 198–203.
- 3.- Bateman GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002; 44: 740–8.
- 4.- Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol* 2009; 24: 133–8.
- 5.- Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491–7.
- 6.- Putnam TJ, Adler A. Vascular architecture of the lesions of multiple sclerosis. *Arch Neurol Psychiat* 1937; 38:1–5.
- 7.- Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 392–9.
- 8.- Zamboni P, Menegatti E, Conforti P, Shepherd S, Tessari M, Beggs C. Assessment of cerebral venous return by a

novel plethysmography method. *J Vasc Surg* 2012; 56: 677–85.

9.- Zivadinov R, Poloni GU, Marr K, Schirda CV, Magnano CR, Carl E, *et al.* Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency. *BMC Neurol* 2011; 11:128.

10.- Dawson JW. The histology of disseminated sclerosis. *Trans Roy Soc Edinb* 1916; 50: 517.

11.- Putnam TJ. Evidences of vascular occlusion in multiple sclerosis and encephalomyelitis. *Arch Neurol Psychiatry* 1937; 6: 1298–1321.

12.- Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Anstrom JA. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci* 2007; 257: 62–6.

13.- Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology* 1995; 194: 469–76.

14.- Brown WR, Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR. Microvascular changes in the white matter in dementia. *J Neurol Sci* 2009; 283:28–31.

15.- Chung CP, Hu HH. Pathogenesis of leukoaraiosis: role of jugular venous reflux. *Med Hypotheses* 2010; 75: 85–90.

16.- Chung CP, Wang PN, Wu YH, Tsao YC, Sheng WY, Lin KN, *et al.* More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol* 2011; 69: 553–9.

17.- Bateman GA. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses* 2004; 62: 182–7.

18.- Stephensen H, Tisell M, Wikkelsø C. There is no transmantle pressure gradient in either communicating or non-communicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002; 50: 763–3.

19.- Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS, Mannon LJ, *et al.* Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1539–47.

20.- Varga AW, Johnson G, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 282: 28–33.

21.- Mase M, Miyati T, Kasai H, Demura K, Osawa T, Hara M, *et al.* Noninvasive estimation of intracranial compliance in idiopathic NPH using MRI. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 102: 115–8.

22.- Moody DM, Brown WR, Challa VR, Ghazi-Birry HS, Reboussin DM. Cerebral microvascular alterations in aging, leukoaraiosis, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 826:103–116.

23.- Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37:56–74.

24.- Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkil KA, Crum WR, *et al.* Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:141–7.

25.- Dalton CM, Miszkil KA, O'Connor PW, Plant GT, Rice GP, Miller DH. Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease. *Neurology* 2006; 66:693–8.

26.- Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1586–90.

27.- Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1277–84.

28.- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 658–60.

29.- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139–51.

30.- Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2004; 127: 965–72.

- 31.- Manon Brundel, Jeroen de Bresser, Jeroen J van Dillen, L Jaap Kappelle. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *Cerebral Blood Flow Metabolism* 2012;32:425–36.
- 32.- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701
- 33.- White L, Petrovitch H, Hardman J, Nelson J, Davis DG, Ross GW, *et al.* Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:9–23.
- 34.- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 75–80
- 35.- Kövari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, *et al.* Cortical micro- infarcts and demyelination affect cognition in cases at high risk for dementia. *Neurology* 2007;68:927–31.
- 36.- Berislav V. Zlokovic. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Natur Reviews Neuroscience* 2011;12:723–38.
- 37.- Zlokovic, B. V. The blood–brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008;57: 178–201
- 38.- Moskowitz M A, Lo, E. H. & Iadecola, C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 2010; 67:181–198.
- 39.- Guo S, & Lo, E. H. Dysfunctional cell–cell signaling in the neurovascular unit as a paradigm for central nervous system disease. *Stroke* 2009;40:S4–S7.
- 40.- Daneman R, Zhou L, Kebede A A, & Barres B A. Pericytes are required for blood brain barrier integrity during embryogenesis: A study showing that pericytes control the formation of the BBB during embryonic development. *Nature* 2010;468:562–6.
- 41.- Li F. Endothelial Smad4 maintains cerebrovascular integrity by activating N-cadherin through cooperation with Notch: A study showing that N-cadherin mediates pericyte–endothelial attachment in the cerebral blood vessels, preventing microhaemorrhage. *Dev Cell* 2011;20:291–302.
- 42.- Bell R D. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* 2010;68:409–427.
- 43.- Armulik A. Pericytes regulate the blood–brain barrier: A study that reveals a role for pericytes in the maintenance of the BBB in vivo during adulthood. *Nature* 2010;468:557–61.
- 44.- Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, *et al.* Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011;1:202–11.
- 45.- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Nyul LG, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: fractional volumetric analysis of gray matter and white matter. *Radiology* 2001;220: 606–10.
- 46.- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, *et al.* Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000;214:665–70.
- 47.- Bradley WG Jr, Whittemore AR, Kortman KE, Watanabe AS, Homyak M, Teresi LM, *et al.* Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus. *Radiology* 1991; 178:459–66.
- 48.- Bradley WG. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clin Proc* 2002;77:507–8.
- 49.- O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:441–7.
- 50.- Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1574–85.
- 51.- Miyati T, Mase M, Kasai H, Hara M, Yamada K, Shibamoto Y, S, *et al.* Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:274–8.
- 52.- Williams H. The venous hypothesis of hydrocephalus. *Med Hypotheses* 2008;70:743–7.
- 53.- Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008;5:7.

- 54.- Nakahara Y, Ogata A, Takase Y, Maeda K, Okamoto H, Matsushima T, *et al.* Treatment of dural arteriovenous fistula presenting as typical symptoms of hydrocephalus caused by venous congestion: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011;51:229–32.
- 55.- Graff-Radford NR, Rezai K, Godersky JC, Eslinger P, Damasio H, Kirchner PT. Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1589–96.
- 56.- Owler BK, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Péna A, Harris NG, *et al.* Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a PET study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:17–23.
- 57.- Larsson A, Bergh AC, Bilting M, Arlig A, Jacobsson L, Stephensen H, *et al.* Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus: diagnostic and prognostic aspects. *Eur J Nucl Med* 1994;21:118–23.
- 58.- Bradley WG Jr. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: new findings and thoughts on etiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1–3.
- 59.- Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, *et al.* Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002;50:534–43.
- 60.- Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow, Pathological cerebrospinal fluid pulsations. *Neuroradiology* 1992; 35:16–24.

**Artículo sin conflicto
de interés**

©Archivos de Neurociencias