

cular-iónico). En neuronas, la mayor parte del zinc vesicular-iónico está en el interior de vesículas sinápticas y se vierte al exterior durante la transmisión sináptica: es el zinc sináptico. En las inmediaciones, el zinc actúa sobre una gran variedad de neurorreceptores y canales iónicos ejerciendo una función moduladora no del todo conocida. Pero su permanencia prolongada permite su translocación a neuronas postsinápticas que carecen de mecanismos defensivos específicos, i.e., transportadores de membrana que lo encierran en vesículas. En tales casos, el zinc actúa como neurotóxico y puede provocar muerte neuronal. Neuronas y células gliales poseen mecanismos de limpieza que eliminan el zinc sináptico del espacio extracelular, probablemente de forma simultánea a lo que ocurre con el neurotransmisor (glutamato). Es muy posible que la disfunción de estos sistema de limpieza desencadene mecanismos compensatorios de precipitación por la proteína extracelular preamiloide, que a la larga, potencien factores etiológicos de la enfermedad de Alzheimer. [REV NEUROL 2001; 33: 341-7]

Palabras clave. Alzheimer. Corteza cerebral. Hipocampo. Sinapsis. Translocación de zinc. Zinc.

vesicular-iónico). Desenvolvimento. Nos neurónios, a maior parte do zinco vesicular-iónico encontra-se no interior de vesículas sinápticas sendo excretado durante a transmissão sináptica, este é o zinco sináptico. Nas imediações, o zinco actua sobre uma grande variedade de neurorreceptores e canais iónicos, exercendo uma função moduladora não completamente esclarecida. Contudo, a sua permanência prolongada permite a sua deslocação para neurónios pós-sinápticos, os quais carecem de mecanismos protectores específicos, por exemplo transportadores de membrana que o envolvem em vesículas. Nesses casos, o zinco actua como neurotóxico e pode provocar morte neuronal. Os neurónios e células gliais possuem mecanismos de limpeza que eliminam o zinco pós-sináptico do espaço extra-celular, provavelmente simultaneamente, com o neurotransmissor (glutamato). Conclusão. É muito possível que a disfunção destes sistemas de limpeza desencadeiem mecanismos compensadores de precipitação da proteína extracelular pré-amiloide que a longo prazo potencializa factores etiológicos da doença de Alzheimer. [REV NEUROL 2001; 33: 341-7]

Palavras chave. Alzheimer. Córtex cerebral. Deslocação do zinco. Hipocampo. Sinapse. Zinco.

Cambios en la sustancia blanca y rendimiento cognitivo en el envejecimiento

D. Bartrés-Faz, I.C. Clemente, C. Junqué

WHITE MATTER CHANGES AND COGNITIVE PERFORMANCE IN AGING

Summary. Objective. In this paper we review the main magnetic resonance studies to show a possible relationship between changes in the white matter of the brain or leukoaraiosis, and the neuropsychological profile of elderly persons without dementia. Development. The articles published to date show contradictory data, and in nearly half the cases reviewed no clear relationship could be established between leukoaraiosis and conduct. However, by using sensitive cognitive tests it is possible to detect and association between the presence and degree of change in the white matter and decline in frontal function such as speed of processing information, visuospatial function, verbal fluency, classification and mental sequences. Other cognitive areas such as language, memory or visuospatial, visuoconstructive and visuoceptive functions appear less frequently related to the presence or intensity of lesions of the white matter of the brain. From a neuropsychological point of view, periventricular localization of the leukoaraiosis seems to be more important than subcortical localization. Conclusions. The neuropsychological functions most frequently associated with the presence of leukoaraiosis are those dependent on the frontal lobes, and are a 'disconnection' favoured by the presence of the white matter of the brain, the most probable underlying physiopathological mechanism. Although there is evidence showing a genetic effect in the appearance of the white matter of the brain, study of the genes associated with cognitive deterioration in normal ageing has not given conclusive findings. [REV NEUROL 2001; 33: 347-53]

Key words. Ageing. Cognitive. Genes. Leukoaraiosis. Neuropsychological frontal. Speed of processing. White matter.

INTRODUCCIÓN

En 1894, Otto Binswanger sugirió, por primera vez, una posible asociación entre la demencia y los cambios en la sustancia blanca (CSB) cerebral. Más tarde, su discípulo, Alois Alzheimer, contribuyó a la investigación de lo que hoy en día se conoce como enfermedad de Binswanger o encefalopatía subcortical [1]. Neurorradiológicamente, la enfermedad de Binswanger se caracteriza por un daño difuso en la sustancia blanca cerebral que puede llegar

a ser muy extenso y que refleja un incremento de líquido en el tejido cerebral, secundario a la gliosis consecutiva a la desmielinización [2].

Con el uso de la tomografía computarizada (TC), a partir de los años 70, y de la resonancia magnética (RM), en los 80, se observó que los CSB podían también evidenciarse claramente en un porcentaje variable de individuos de edad avanzada –del 5 al 100%, en función del estudio [3]–, que, sin embargo, no

Recibido: 19.02.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 05.05.01.

Unidad de Psicobiología. Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. David Bartrés-Faz. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Casanova, 143. E-08036 Barcelona. Fax: +34 93402 1584. E-mail: dbartres@psi.ub.es

Agradecimientos. Este trabajo se ha realizado con la ayuda de una beca de Formación de Profesorado Universitario y Personal Investigador del Ministerio de Educación y Cultura a D. Bartrés-Faz y por Ajuts als Grups de Recerca Consolidats (SGR97-00302 y SGR99-00081), de la Generalitat de Catalunya, al Grup de Recerca en Neuropsicologia de la Universitat de Barcelona. Al Dr. Josep M.ª Serra-Grabulosa y a Pilar Salgado, por su asistencia durante la redacción del manuscrito.

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

presentaban síntomas neurológicos o neuropsicológicos aparentes [1,3]. Hachinski, et al, desde un punto de vista descriptivo, denominaron leucoaraiosis –*leuko*, del griego, blanco, y *araiosis*, rarefacción o sustancia blanca extraña– a los CSB evidenciados inicialmente mediante TC y, posterior y más profusamente, mediante RM [4,5].

Localización y anatomopatología de los CSB

Los CSB se distribuyen mayoritariamente en las regiones periventriculares, centros semioviales y corona radiante; aparecen como señales hipodensas respecto a la sustancia blanca no afectada y la sustancia gris en TC, y como señales hiperintensas respecto a estos dos tejidos en cortes de RM potenciados en T₂ (Figura). Las técnicas FLAIR resultan especialmente sensibles a los CSB [6]. Los estudios clinicopatológicos han indicado que estas señales anormales coinciden típicamente con un patrón mixto de infartos lacunares, desmielinización sin inflamación y arteriosclerosis marcada [3]. En general, la desmielinización perivascular y la gliosis, los espacios de Virchow-Robin dilatados o las pequeñas lagunas causan las pequeñas lesiones (puntiformes). Por otro lado, el daño difuso o extenso consiste en zonas de pérdida axonal y de células gliales y rarefacción de la mielina, respetando las fibras en ‘U’, acompañado de espongiosis [7,8]. La presencia de CSB coexiste con relativa frecuencia con depresión, trastornos de la marcha, caídas e incontinencia [9-13]. Los factores de riesgo más importantes son la edad y la hipertensión arterial [11,14]. En diversos estudios se ha descrito una mayor presencia de CSB en cerebros de mujeres que en los de hombres, aspecto que podría relacionarse con un declive de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema nervioso central tras la menopausia [11,15-17].

Relación con la función intelectual: resultados no concluyentes y variables relevantes

Steingart et al [18], mediante la utilización de la TC, fueron los primeros en relacionar la presencia de CSB con sutiles déficit neuropsicológicos en sujetos voluntarios. No obstante, la relación entre la presencia de CSB y la afectación cognitiva ha sido un tema especialmente investigado a partir de la introducción de la RM en los diseños de estudios neuropsicológicos, por ser ésta mucho más sensible que la TC. Actualmente, y debido a la notable presencia de resultados contradictorios en la literatura (Tabla I), no existe un consenso sobre si la presencia de CSB afecta de forma claramente evidenciable, mediante tests neuropsicológicos, la función intelectual en el anciano y, en caso de que así fuera, en qué grado resulta esta afección.

Tabla I. Estudios en los que se ha investigado la relación entre los CSB observados mediante RM y el rendimiento neuropsicológico en sujetos sin demencia.

Estudio	Muestra (n)	Resultado	Ajustado por:
Hendrie et al [31]	27	NS	–
Hunt et al [38]	46	NS	Edad
Rao et al [32]	50	NS	Edad, género, educación, hipertensión
Fein et al ^b [33]	7	NS	–
Junqué et al ^a [19]	41	Positivo	Edad
Schmidt et al ^c [34]	35	NS	Edad, género, educación, atrofia
van Swieten et al ^c [20]	84	Positivo	Edad, género, educación
Almkvist et al [35]	23	NS	–
Boone et al [21]	100	Positivo	Edad
Matsubayashi et al [22]	73	Positivo	Edad, atrofia, infartos lacunares
Tupler et al [39]	66	NS	Edad, educación
Schmidt et al [23]	150	Positivo	Edad, presión arterial, VBR
Ylikoski et al [24]	120	Positivo	Edad
Breteler et al [16]	111	NS	Edad
Breteler et al [25]	90	Positivo	Edad, género, educación, VBR
DeCarli et al [26]	51	Positivo	Edad, volumen intracraneal
Schmidt et al ^c [27]	272	Positivo	Edad
Baum et al [28]	41	Positivo	Edad, CI
Longstreth et al, 1996 ^d [11]	3.301	Positivo	Edad, género, educación, infarto silente, humor, hipertensión
Swan et al [29]	317	Positivo	Edad, educación, otra enfermedad cerebrovascular
Sabri et al [36]	76	NS	–
Schmidt et al ^b [41]	273	NS	–
de Groot et al ^e [40]	1.077	Positivo	Edad, género, educación
Bartrés-Faz et al [37]	58	NS	Edad

NS: no significativo; CI: coeficiente intelectual; VBR: ratio ventriculocerebral. ^aPacientes con historia de accidentes isquémicos transitorios o déficit neurológico rápidamente reversible. ^bEstudio longitudinal a tres años. ^cIncluyen un grupo de sujetos hipertensos. ^dUna proporción de sujetos pueden ser dementes. ^eSólo los CSB periventriculares.

A pesar de que existen diversos resultados positivos [11,19-30] y, en general, éstos suelen incluir muestras más grandes de sujetos, la asociación entre los CSB y la función cognitiva no se ha podido establecer siempre [16,31-37], especialmente una vez controlados los posibles efectos de otros factores asociados al deterioro cognitivo como la propia edad, la hipertensión arterial o la educación [24,38-40]. Algunos autores incluso han señalado que no existe ninguna relación entre la evolución del deterioro cognitivo y los CSB; es decir, aunque con la edad avanza la densidad de CSB en el cerebro de los sujetos, la mayor afectación no se corresponde con una involución más acentuada de la función cognitiva [41]. Otros autores intentaron zanjar el problema sugiriendo que sólo aparecería un déficit cognitivo detectable ante

Tabla II. Resumen de las funciones neuropsicológicas evaluadas en los trabajos reflejados en la tabla I. Las columnas indican la función cognitiva, el número de veces que se ha explorado teniendo en cuenta todos los trabajos, el número de veces que la exploración ha resultado positiva y el porcentaje de casos con resultado positivo respecto al total de evaluaciones.

Área cognitiva evaluada	Evaluaciones totales	Número de resultados positivos	Porcentaje de casos positivos
Velocidad de procesamiento ^a	12	9	75
Visuomotor	10	7	70
Fluidez verbal	7	3	43
Función ejecutiva ^b	10	4	40
Medidas generales de deterioro ^c	11	3	27,3
Memoria	19	5	26,3
Atención-concentración	13	2	15,4
Visuoconstructivo, visuoperceptivo, visuoespacial	7	1	14,3
Rendimiento intelectual general	11	1	0,9
Lenguaje ^d	6	0	0

^aNo incluye pruebas de tiempo de reacción. ^bIncluye componentes de planificación, secuenciación mental y razonamiento abstracto. ^cPor ejemplo: *Mini Mental Status Examination*, CAMDEX cognitivo. ^dPruebas de comprensión y denominación lingüísticas.

Tabla III. Tests neuropsicológicos que han resultado sensibles a la presencia de cambios en la sustancia blanca en los trabajos de RM publicados.

Estudios	Tests neuropsicológicos
Junqué et al [19]	Stroop, secuencias premotoras de Luria
Van Switen et al [20]	MMSE, TMT-A, TMT-B, Stroop, reproducción visual (WMS)
Boone et al [21]	Dígitos directos, WCST (perseveraciones)
Matsubayashi et al [22]	MMSE, <i>Visuospatial Cognitive Performance Test</i>
Schmidt et al [23]	TMT-B, <i>Purdue Pegboard</i>
Ylikoski et al [24]	TMT-A, Stroop
Breteler et al [25]	TMT-A, TMT-B, fluidez verbal fonética
DeCarli et al [26]	TMT-A, TMT-B, WAIS manipulativo, clave de números (WAIS), reproducción visual (WMS)
Schmidt et al [27]	<i>Purdue Pegboard</i> , <i>Alters-Konzentrations-Test</i> , TMT-B
Baum et al [28]	TMT-A, <i>Visual Position Memory</i>
Longstreth et al [11]	MMSE, clave de números (WAIS)
Swan et al [29]	Clave de números (WAIS), BVRT, fluidez verbal fonética
De Groot et al [40]	Stroop, clave de números (WAIS), Fluidez verbal categoría animales, RAVLT, MMSE

WMS: *Wechsler Memory Scale*; TMT: *Trail Making Test*; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale*; BVRT: *Benton Visual Retention Test*; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; MMSE: *Mini Mental Status Examination*.

lesiones relativamente extensas –p. ej., un área total de más de 10 cm² [21]–; sin embargo, existen estudios que no han hallado ninguna relación entre el grado de deterioro intelectual y la presencia de CSB en sujetos con lesiones extensas [33].

Hay que considerar diversos factores para intentar explicar los resultados antagónicos de la literatura, como el tamaño desigual de las muestras de sujetos, las secuencias, la intensidad del campo magnético y el grosor de los cortes de RM, y el tipo de pruebas neuropsicológicas administradas [40]. Un porcentaje significativo de las discrepancias entre los estudios también parece explicarse por la heterogeneidad en el tipo de escalas utilizadas para cuantificar los CSB. Así, algunos trabajos dan una puntuación, en términos de intensidad de CSB, en función de las diferentes regiones cerebrales –p. ej., los lóbulos– y una puntuación total [19,28], mientras que otros sólo reflejan la puntuación total de los CSB en función del tamaño y la intensidad de las lesiones para cada sujeto [21,23,26]. Actualmente, existen métodos de cuantificación semiautomática que seleccionan aquellos píxeles a partir de una determinada intensidad –p. ej., por encima de 3,5 DE de la media de la distribución del parénquima cerebral–, para considerarse como posibles manifestaciones de CSB [42]. La utilización de estos procedimientos más objetivos podría representar una posible solución al problema de la heterogeneidad de las escalas utilizadas clásicamente.

Mediante la utilización de pruebas neuropsicológicas sensibles es posible evidenciar ligeras diferencias cognitivas entre sujetos con CSB respecto a los que no presentan lesiones en la sustancia blanca. De acuerdo con de Groot et al [40], en los trabajos cognitivos deberían interesar especialmente las diferentes regiones del cerebro por separado, debido a que la correspondencia de las distintas funciones neuropsicológicas no se distribuye homogéneamente en el parénquima. Si no se tienen en cuenta estas diferencias regionales, la existencia de una relación en una región podría ser enmascarada por la ausencia de asociación en otra zona, y, por tanto, no observarse un efecto significativo.

Habilidades cognitivas específicas

Del análisis de la mayoría de trabajos con RM que se han publicado hasta la fecha se desprende que las pruebas más comúnmente afectadas corresponden a aquellas que reflejan el funcionamiento de los lóbulos

frontales (Tablas II y III). En este sentido, las medidas de velocidad de procesamiento de la información –test de Stroop, clave de números del WAIS–, la función visuomotora –tests *Trail Making Test-A* y *Purdue Pegboard*–, la fluidez verbal fonética

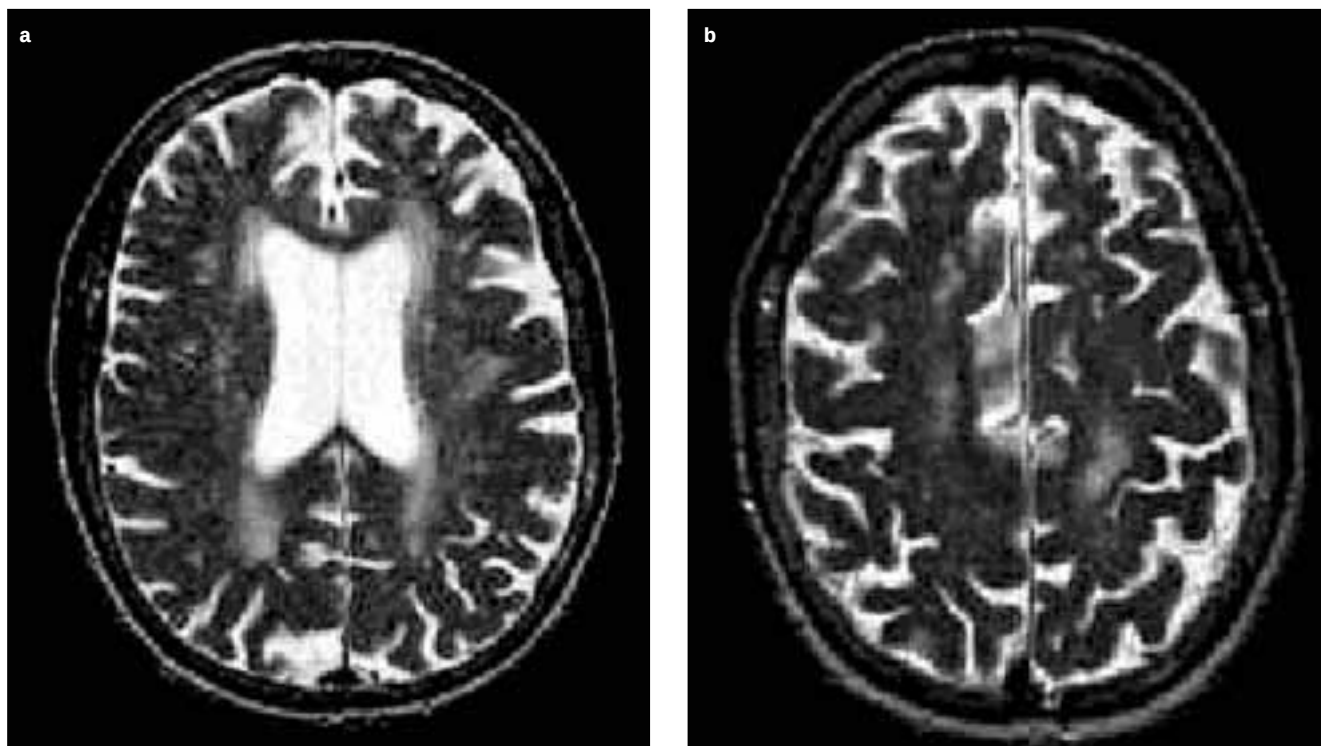


Figura. Cortes axiales de RM potenciados en T₂ de un sujeto con alteración de la memoria asociada a la edad [37,48]. a) Cambios leve-moderados en la sustancia blanca en zonas periventriculares y presencia de dilatación ventricular leve-moderada; b) Cambios en la sustancia blanca en los centros semiovais de carácter leve-moderado.

y semántica y las pruebas que evalúan las clásicas funciones ejecutivas, como son la planificación, categorización, secuenciación y flexibilidad mental –*Wisconsin Card Sorting Test* y *Trail Making Test-B*–, aparecen significativamente deprimidas en sujetos con CSB, de un 40 a un 70% de veces que se han administrado. Las pruebas que más frecuentemente se afectan por la presencia de CSB son las que incluyen una medida de tiempo en su realización [40]. De forma quizás no esperada, debido a su relación con las zonas anteriores del cerebro, las pruebas de atención-concentración aparecen menos frecuentemente afectadas que el resto de funciones frontales (Tabla II). No obstante, en los trabajos publicados raramente se han utilizado pruebas muy sensibles a estos procesos, como el *Continuous Performance Test*, sino otras menos precisas como la prueba de los dígitos directos del WAIS, haciendo que la interpretación de los resultados pueda confundirse por el componente de memoria inmediata que suelen conllevar. En líneas generales, los resultados obtenidos desde 1989 hasta la actualidad coinciden con las conclusiones de Junqué et al, cuando observaron por primera vez que una característica peculiar de los sujetos que presentaban CSB parecía ser el enlentecimiento cognitivo [19].

Las medidas de deterioro general –medidas, por ejemplo, con las pruebas MMSE, o la versión cognitiva del test de CAMDEX– alcanzan resultados positivos en menos del 30% de las veces que se utilizan (Tabla II) y, generalmente, el posible efecto desaparece si los resultados se ajustan por la edad [40]. Otras áreas cognitivas, como la función visuoespacial, visuoperceptiva, visuoconstructiva, o el lenguaje sólo han arrojado resultados positivos en menos del 15% de las veces que se han evaluado (Tabla II). En el caso de la memoria, ésta parece ser más resistente a la presencia de leu-

coaraiosis que las funciones frontales, y se ha indicado que el tipo visual aparece más a menudo relacionado con los CSB que la de tipo verbal [26,28].

En la actualidad se dispone de algunos datos para intentar dilucidar algún mecanismo a través del cual los CSB pueden afectar el funcionamiento intelectual. Ya en 1989, Mittenberg et al [43] se aventuraron a hipotetizar que éste podría relacionarse con una ‘desconexión’ propiciada por la presencia de CSB, que afectaría sobre todo al lóbulo frontal. Según los autores, los déficits frontales asociados frecuentemente al envejecimiento podrían explicarse, en cierta medida, por la presencia de CSB en estas personas. Esta hipótesis se ha corroborado recientemente al observar que el volumen de lesiones en la sustancia blanca aumenta con la edad y es muy superior en el lóbulo frontal respecto al parietal, temporal u occipital [15]. En el mismo sentido, trabajos actuales han encontrado que los CSB periventriculares afectan a la velocidad del procesamiento de la información, en contraposición a los CSB subcorticales, que no tienen efecto sobre la cognición. Este aspecto parece explicarse por el hecho de que la leucoaraiosis periventricular está afectando básicamente a las fibras axonales largas de asociación, que conectan la corteza cerebral con estructuras subcorticales –p. ej., circuito frontoestriado–, y no a las fibras en ‘U’, que comunican áreas corticales adyacentes [30]. En conclusión, estos resultados avalan el principio de ‘desconexión’ propuesto por Mittenberg et al [43], como posible principal mecanismo fisiopatológico de los CSB con relación al deterioro cognitivo en el anciano sin demencia.

Hallazgos de la genética de la conducta con relación a los CSB

En los últimos años han aparecido datos que indican que la presen-

cia de los CSB en sujetos sanos podría estar modulada genéticamente. En este sentido, en un estudio sobre 74 gemelos monocigotos y 71 gemelos dicigotos destaca una sustancial aportación de los factores genéticos en la presencia de los CSB, independientemente de factores como el tamaño cerebral y la edad [44]. Otros trabajos han apuntado específicamente a genes asociados al deterioro cognitivo en el envejecimiento, tales como los de la apolipoproteína E (APOE) y del enzima convertidor de angiotensina (ACE), como posibles candidatos con relación a la modulación genética de los CSB [45-47].

En un estudio reciente de nuestro grupo [37], cuantificamos el grado de los CSB en 58 sujetos con alteración de la memoria, pero sin demencia [48]. Esta evaluación se efectuó a partir de la escala propuesta por Scheltens et al [49] sobre tres regiones del cerebro (subcorticales, periventriculares y centros semiovais) en imágenes de RM potenciadas en T₂. Los genes de APOE, ACE y de la apolipoproteína CI (APOCI) se estudiaron por su posible relación con los CSB y el deterioro cognitivo de los pacientes. Encontramos que un alto porcentaje de casos (95,7%) presentaba algún grado de CSB, como mínimo en una de las regiones evaluadas, aunque sólo un 12% de los casos tenían lesiones extensas o confluentes. La alta proporción de CSB encontrada en nuestra muestra concuerda estrechamente con un trabajo reciente realizado sobre más de 1.000 sujetos envejecidos, de los que sólo el 5% se encontraban libres de algún tipo de CSB [15].

Según nuestros resultados, la intensidad de los CSB periventriculares y de los centros semiovais correlacionaba positivamente con la edad de los sujetos, pero no la de los subcorticales. En general, la intensidad de los CSB en los centros semiovais y periventriculares correlacionaba negativamente con las puntuaciones en pruebas neuropsicológicas, tanto de memoria –memoria lógica de la *Wechsler Memory Scale Revised*– como de funciones frontales –*Trail Making Test-A*. No obstante, y de acuerdo con las observaciones de otros autores [24,38,39], al realizar las correlaciones parciales eliminando el efecto de la edad, no se mantuvieron las relaciones significativas entre los datos neurorradiológicos y los cognitivos. Tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los sujetos con lesiones extensas con el resto de la muestra, en relación a la función cognitiva. En cambio, y coincidiendo con trabajos previos publicados por nuestro grupo [50,51], sí encontramos una relación entre los genotipos APOE, APOC1 y ACE y el rendimiento neuropsicológico en pruebas del lóbulo frontal y de memoria, siendo las variables genéticas mejores predictoras del funcionamiento cognitivo en estos sujetos que las variables ra-

diológicas. Finalmente, y a pesar de que los datos en la literatura indicaban una posible asociación entre el grado de CSB y los genotipos APOE y ACE [45-47], nuestros resultados concordaron con estudios más recientes que descartaban esta relación [52-56].

Los datos procedentes de nuestro laboratorio parecen indicar que los CSB en sujetos sin demencia representan epifenómenos asociados a la edad, pero no al deterioro cognitivo. Recientemente, otros autores han llegado a conclusiones similares al observar que el rendimiento neuropsicológico de los sujetos se relacionaba con medidas de flujo sanguíneo regional cerebral y con medidas de atrofia cortical, pero no con las lesiones en la sustancia blanca [36]. Sin embargo, cabe la posibilidad de que los resultados negativos de estos estudios puedan explicarse por el hecho de que, a pesar de utilizar pruebas sensibles a la afectación de los lóbulos frontales, no se hayan explorado específicamente ciertos aspectos como la velocidad del procesamiento de la información.

CONCLUSIONES

La relación entre la presencia de CSB o leucoaraiosis y el deterioro cognitivo no se encuentra claramente establecida de acuerdo con los datos contradictorios existentes en la literatura. En este sentido, la uniformidad de las exploraciones cognitivas, de las escalas utilizadas para evaluar los CSB y el ajuste de los resultados por variables asociadas al deterioro intelectual y a la propia edad parecen ser aspectos necesarios para establecer una relación firme. A pesar de los datos inconsistentes, diversos trabajos apuntan hacia un efecto más o menos específico de las lesiones en la sustancia blanca sobre las pruebas que reflejan el funcionamiento del lóbulo frontal, como la velocidad de procesamiento de la información, la fluidez verbal o las funciones ejecutivas. Otros aspectos como el lenguaje, la memoria, la atención, la función visuoespacial, visuoperceptiva, visuocorrectiva y el funcionamiento intelectual general se han relacionado menos frecuentemente con los CSB. La utilización de pruebas de función mental generales no suelen ser sensibles para detectar un posible efecto entre los CSB y la conducta. Aunque existe un componente genético en la manifestación de los CSB, los genes asociados al deterioro cognitivo en el envejecimiento parecen mediatizar sus efectos por otro mecanismo no asociado a la leucoaraiosis, puesto que no se han detectado diferencias entre sujetos con distintos genotipos para estos genes con relación a la cantidad o intensidad de lesiones en la sustancia blanca cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzitari D. Age-related white matter changes and cognitive impairment. *Ann Neurol* 2000; 47: 141-3.
2. Ramos-Estébanez C, Rebollo Álvarez-Amandi M. Enfermedad de Binswanger: un tipo frecuente de demencia vascular. *Rev Neurol* 2000; 31: 53-8.
3. Pantoni L, García J. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997; 28: 652-9.
4. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *Arch Neurol* 1987; 44: 21-3.
5. Merino JG, Hachinski VC. Leukoaraiosis. Reefing rarefaction. *Arch Neurol* 2000; 57: 925-6.
6. Gawnecain ML, Silver NC, Moseley IF, Miller DH. Fast FLAIR of the brain: the range of appearances in normal subjects and its application to quantification of white-matter disease. *Neuroradiology* 1997; 39: 243-9.
7. Chimowitz MI, Estes ML, Furfan AJ, Awad IA. Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1992; 49: 747-52.
8. Muñoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum semiovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993; 50: 492-7.
9. Tarvonen-Schroeder S, Roytta M, Raiha I, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Clinical features of leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 431-6.
10. Lesser IM, Boone KB, Mehinger CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older adult depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1280-7.
11. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The cardiovascular health study. *Stroke* 1996; 27: 1274-82.
12. Camicioli R, Moore MM, Sexton G, Howieson DB, Kaye JA.

- Age-related brain changes associated with motor function in healthy older people. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 330-4.
13. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1071-6.
 14. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol* 1999; 46: 827-33.
 15. De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LMP, Heboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 9-14.
 16. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JHW, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors and cognitive function in a population-based study. The Rotterdam study. *Neurology* 1994; 44: 1246-52.
 17. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. Atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 1996; 27: 2262-70.
 18. Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Díaz F, Cape R, et al. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol* 1987; 44: 32-5.
 19. Junqué C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jódar M, Ribas JC, et al. Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1990; 47: 151-6.
 20. Van Switen JC, Geyskes GG, Derix MMA, Peeck BM, Ramos LMP, van Latum JC, et al. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol* 1991; 30: 825-30.
 21. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehninger M, Hill-Gutiérrez E, Goldberg MA, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. *Arch Neurol* 1992; 49: 549-54.
 22. Matsubayashi K, Simada K, Kawamoto A, Ozawa T. Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke* 1992; 23: 175-80.
 23. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Duesek T, Zach E, Reinhart B, et al. Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities. *Neurology* 1993; 43: 2490-4.
 24. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1993; 50: 818-24.
 25. Breteler MMB, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke* 1994; 25: 1109-15.
 26. DeCarli C, Murphy DGM, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology* 1995; 45: 2077-84.
 27. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging, cerebral abnormalities and neuropsychological test performance in elderly hypertensive subjects: a case-control study. *Arch Neurol* 1995; 52: 905-10.
 28. Baum KA, Schulte C, Girke W, Reischies FM, Félix R. Incidental white-matter foci on MRI in 'healthy' subjects: evidence of subtle cognitive dysfunction. *Neuroradiology* 1996; 38: 755-60.
 29. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of middle blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998; 51: 986-93.
 30. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000; 47: 145-51.
 31. Hendrie HC, Farlow MR, Austrom-Guerrero M, Edwards MK, Williams MA. Foci of increased T₂ signal intensity on brain MR scans of healthy elderly subjects. *Am J Neuroradiol* 1989; 10: 703-7.
 32. Rao SM, Mittenberg W, Bernardin L, Haughton V, Leo GJ. Neuropsychological test findings in subjects with leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 40-4.
 33. Fein G, van Dyke C, Davenport L. Preservation of normal cognitive functioning in elderly subjects with extensive white-matter lesions of long duration. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 220-3.
 34. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Lytwijn H, Blemat B, Niederkorn K, et al. Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Arch Neurol* 1991; 48: 417-20.
 35. Almkvist O, Wahlund LO, Andersson-Lundman G, Basun H, Bäckman L. White-matter hyperintensity and neuropsychological functions in dementia and healthy aging. *Arch Neurol* 1992; 49: 626-32.
 36. Sabri O, Ringelstein EB, Hellwing D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, et al. Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke* 1999; 30: 556-66.
 37. Barrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Serra-Grabulosa JM, Guardia J, López-Alomar A, et al. MRI and genetic correlates of cognitive function in elders with memory impairment. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 449-59.
 38. Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, et al. Clinical significance of white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1989; 39: 1470-4.
 39. Tupler LA, Coffey CE, Logue PE, Djang WT, Fagan SM. Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. *Arch Neurol* 1992; 49: 1248-52.
 40. De Groot JC, de Leeuw FE, Breteler MMB. Cognitive correlates of cerebral white matter changes. *J Neural Transm* 1998; 53 (Suppl): 41-67.
 41. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities. Three-year follow-up of the Austrian Prevention Stroke Study. *Neurology* 1999; 53: 132-9.
 42. DeCarli C, Reed T, Miller BL, Wolf PA, Swan GE, Carmelli D. Impact of apolipoprotein E ϵ 4 and vascular disease on brain morphology in men from the NHLBI twin study. *Stroke* 1999; 30: 1548-53.
 43. Mittenberg W, Seidenberg M, O'Leary DS, DiGiulio DV. Changes in cerebral function associated with normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 918-32.
 44. Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Jack LM, Reed T, Wolf PA, et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 1998; 29: 1177-81.
 45. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Schumacher M, Niederkorn K, Kapeller P, et al. Apolipoprotein E polymorphism and silent microangiopathy-related cerebral damage. Results of the Austrian stroke prevention study. *Stroke* 1997; 28: 951-6.
 46. Amar K, MacGowan S, Wilcock G, Lewis T, Scott M. Are genetic factors important in the aetiology of leucoaraiosis? Results from a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 585-90.
 47. Bronge L, Farnaes SE, Blomberg M, Ingelsson M, Lannfelt L, Isberg B, et al. White matter lesions in Alzheimer patients are influenced by apolipoprotein E genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 89-96.
 48. Barrés-Faz D, Clemente I, Junqué C. Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. *Rev Neurol* 1999; 29: 64-70.
 49. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJP, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993; 114: 7-12.
 50. Barrés-Faz D, Junqué C, López A, Valveny N, Moral P, Gálvez E, et al. Apo E influences declarative and procedural learning in age-associated memory impairment. *Neuroreport* 1999; 10: 2923-7.
 51. Barrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, López-Alomar A, Valveny A, López-Guillén A, et al. Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neurosci Lett* 2000; 290: 177-80.
 52. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, Morris CM, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 allele, temporal lobe atrophy, and white matter lesions in late-life dementias. *Arch Neurol* 1999; 56: 961-5.
 53. Kuller LH, Semanski L, Manolio T, Haan M, Fried L, Bryan N, et al. Relationship between Apo E, MRI findings and cognitive function in the cardiovascular health study. *Stroke* 1998; 29: 388-98.
 54. Catto A, Carter AM, Barrett JH, Stickland M, Bamford J, Davies JA, Grant PJ, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cerebrovascular disease. *Stroke* 1996; 27: 435-40.
 55. Watanabe Y, Ishigami T, Kawano Y, Umhara T, Nakamori A, Mizushima S, et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and carotid plaques in Japanese. *Hypertension* 1997; 30: 569-73.
 56. Notsu Y, Nabika T, Park HY, Masuda J, Kobayashi S. Evaluation of genetic risk factors for silent brain infarction. *Stroke* 1999; 30: 1881-6.

CAMBIOS EN LA SUSTANCIA BLANCA Y RENDIMIENTO COGNITIVO EN EL ENVEJECIMIENTO

Resumen. Objetivo. En el presente trabajo se revisan los principales estudios de resonancia magnética dirigidos a evidenciar la posible relación entre los cambios en la sustancia blanca cerebral (CSB) o leucoaraiosis y el perfil neuropsicológico de sujetos envejecidos sin demencia. Desarrollo. Los artículos publicados hasta la fecha aportan resultados contradictorios, y en casi la mitad de los casos revisados la relación entre la leucoaraiosis y la conducta no se ha podido establecer claramente. No obstante, con la utilización de pruebas cognitivas sensibles es posible detectar una asociación entre la presencia o el grado de CSB y el declive en las funciones frontales, como la velocidad de procesamiento de la información, la función visuomotora, la fluidez verbal, la categorización o la secuenciación mentales. Otras áreas cognitivas como el lenguaje, la memoria o las funciones visuoespaciales, visuconstructivas y visuoperceptivas aparecen menos frecuentemente relacionadas con la presencia o intensidad de lesiones en la sustancia blanca cerebral. La localización periventricular de la leucoaraiosis parece más importante desde un punto de vista neuropsicológico en contraposición a la localización subcortical. Conclusiones. Las funciones neuropsicológicas más frecuentemente asociadas a la presencia de leucoaraiosis son las dependientes de los lóbulos frontales; el mecanismo fisiopatológico más plausible consiste en una ‘desconexión’ propiciada por la presencia de los CSB. Aunque existe evidencia que señala un efecto genético en la manifestación de los CSB, el estudio de genes asociados al deterioro cognitivo en el envejecimiento normal no ha aportado resultados concluyentes. [REV NEUROL 2001; 33: 347-53]

Palabras clave. Cognitivo. Envejecimiento. Frontal. Genes. Leucoaraiosis. Neuropsicológico. Sustancia blanca. Velocidad procesamiento.

ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA E RENDIMENTO COGNITIVO NO ENVELHECIMENTO

Resumo. Objectivo. No presente trabalho são revistos os principais estudos de ressonância magnética, dirigidos a evidenciar a possível relação entre as alterações da substância branca cerebral, ou leucoaraiose, e o perfil neuropsicológico de indivíduos envelhecidos sem demência. Desenvolvimento. Os artigos publicados até à data trazem resultados contraditórios e em quase metade dos casos revisados não foi possível estabelecer claramente uma relação entre a leucoaraiose e o comportamento. No entanto, com a utilização de provas cognitivas sensíveis é possível detectar uma associação entre a presença ou o grau de alterações da substância branca e o declínio nas funções frontais, tais como a velocidade de processamento da informação, a função oculomotora, a fluidez verbal, a categorização ou a sequenciação mental. Outras áreas cognitivas como a linguagem, a memória ou as funções de visão espacial, visão construtiva e visão perceptiva aparecem menos frequentemente relacionadas com a presença ou intensidade de lesões na substância branca cerebral. A localização periventricular da leucoaraiose parece ser mais importante a considerar sob um ponto de vista neuropsicológico em contraposição à localização subcortical. Conclusões. As funções neuropsicológicas mais frequentemente associadas à presença de leucoaraiose são as dependentes dos lobos frontais, e o mecanismo fisiopatológico subjacente mais provável é uma ‘desconexão’ propiciada pela presença dos CSB. Embora haja evidência que assinala um efeito genético na manifestação dos CSB, o estudo de genes associados à deterioração cognitiva no envelhecimento normal não trouxe resultados conclusivos. [REV NEUROL 2001; 33: 347-53]

Palavras chave. Cognitivo. Envelhecimento. Frontal. Genes. Leucoaraiose. Neuropsicológico. Substância branca. Velocidade de processamento.