

Transposición del epiplón como tratamiento neuroquirúrgico de la enfermedad de Alzheimer.



FABIÁN CREMASCHI, MD
NEUROCIRUJANO

AUTORES

¹HARRY S. GOLDSMITH, ²FABIÁN CREMASCHI, MD

¹University of Nevada School of Medicine,
Reno, Nevada, EE.UU.

²Facultad de ciencias Médicas. Universidad
Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

E-mail: fcremas@infovia.com.ar

Resumen

En este breve resumen se presenta la cirugía de transposición del epiplón mayor (epiplón gástrico u omento) como una alternativa terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se exponen los argumentos por los cuales se propone esta terapia y se concluye que es necesario continuar con la investigación clínica en forma más exhaustiva para confirmar la eficacia de este tratamiento.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; epiplón mayor; omento; tratamiento; cirugía

Abstract

In this brief summary is presented the omentum transposition surgery as a therapeutic alternative for treating Alzheimer's disease. It outlines the arguments on which this therapy is proposed, and we conclude that it is necessary to continue with clinical research in a more comprehensive way to confirm the efficacy of this treatment.

Key words: Alzheimer's disease; omentum; treatment; surgery

Recibido: Julio 2008
Aceptado: Septiembre 2008



Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es reconocida como uno de los problemas neurológicos más devastadores que enfrenta la práctica médica en nuestros días. Esta enfermedad acarrea consecuencias de índole médica, social y económica. De acuerdo a datos epidemiológicos, el futuro se vislumbra peor.¹ En el presente se diagnostican mil casos nuevos por día en los EE.UU. de N.A.¹ Estos pacientes se suman a los 4,5 millones de norteamericanos ya diagnosticados con EA y hay que tener en cuenta los millones de personas por nacer en el futuro cercano, muchos de los cuales van a sufrir la EA. El costo total calculado es de varios billones de dólares en gastos directos e indirectos relacionados con la enfermedad.¹

Recientemente, Khachaturian² describió los notables avances que se han hecho en los últimos veinte años sobre distintos aspectos relacionados con la EA. Sin embargo, no se han conseguido logros comparables en la terapéutica.

Es por ello que se necesita investigar nuevas posibilidades terapéuticas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y sus familias y disminuir el costo total. En la presente revisión se presenta el trabajo del autor principal (Harry S. Goldsmith) como una contribución al tema.

Antecedentes

Ciertos fenómenos neurodegenerativos de la EA han sido bien establecidos, pero la etiología exacta de la enfermedad aún permanece desconocida. Se considera que, en un momento dado, en el cerebro de un paciente con EA las neuronas se pueden encontrar en cualquiera de por lo menos tres situaciones: neuronas que funcionan normalmente, neuronas que se van deteriorando lentamente y neuronas muertas. Si bien es difícil desarrollar programas para prevenir y tratar esta enfermedad con un grado de precisión aceptable, el objetivo futuro en la prevención y el tratamiento de la EA será mantener la viabilidad de las neuronas normales cerebrales, enlentecer el ritmo de muerte neuronal y restaurar las funciones de las neuronas muertas.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa en la cual ciertas neuronas mueren lentamente en un número aún no determinado de años. El síndrome demencial, que tarde o temprano ocurre como un sello característico de la enfermedad, comienza a manifestarse cuando hay pérdida de una masa crítica de neuronas localizadas en ciertas regiones clave del cerebro que son responsables de la función cognitiva.

Conceptos etiológicos

Existen diversas hipótesis que intentan explicar la etiología de esta enfermedad, entre las cuales las más importantes son:

Hipótesis amiloidea

Existe la creencia entre un número de investigadores de que existe una relación entre la presencia de placas amiloides dentro del cerebro y el desarrollo de la EA. Dado que el componente principal de la placa amiloidea está compuesto de proteína β -amiloidea (P β A), esto ha dado lugar a la creencia de que la deposición amiloidea dentro de estas placas es responsable del desarrollo de la EA.

A primera vista, dicha hipótesis puede parecer razonable, pero algunos aspectos de este concepto ponen en duda su verosimilitud:

1) La presencia del amiloide en preparados de neuronas cultivadas en placas de Petri puede causar muerte neuronal. Sin embargo, no hay ninguna prueba de que el amiloide encontrado en el cerebro humano pueda ser neurotóxico in vivo.³

2) No parece haber ninguna relación directa entre el número de placas amiloides en el cerebro humano y el grado de severidad de los síntomas demenciales observados en pacientes con EA.⁴

3) Si bien se ha demostrado que ratones transgénicos pueden presentar depósitos de P β A en relación con la pérdida cognitiva, se debe resaltar que esta pérdida ocurrió antes del depósito de dicha proteína.⁵

4) En muchos individuos que presentaron un estado cognitivo normal antes de su muerte durante la autopsia se encontró un número abundante de placas amiloides en su cerebro, comparable con el hallado en pacientes con la demencia de Alzheimer.⁶ Asimismo, en pacientes con EA que habían sido examinados durante su vida, cuando se les hizo la autopsia, se encontró que la severidad de la demencia tenía una relación directa con el número de nudos neurofibrilares en el neocórtex, pero no con el grado de deposición de placas seniles.⁷

5) Publicaciones clásicas han demostrado que el hallazgo neuropatológico más temprano en la EA es el depósito de placas seniles en el cerebro.^{8,9}

A pesar de la evidencia creciente que las placas amiloides no son la causa subyacente de la EA, aún persiste cierto entusiasmo en la creencia de que estas placas son la causa de la enfermedad.¹⁰ Inclusive, recientes publicaciones no sólo muestran evidencia de que las placas no son la causa de los síntomas, sino que se ha sugerido que constituyen en realidad una ventaja adaptativa para la supervivencia neuronal.¹¹

Hipótesis colinérgica

Esta hipótesis manifiesta que la deficiencia cerebral colinérgica puede ser la causa del deterioro cognitivo en pacientes con EA. Esta es la base para el empleo extendido de inhibidores de la colinesterasa en la EA, que son administrados en la tentativa de mantener los niveles suficientes de acetilcolina (ACh) a nivel cerebral. Estos agentes aparentemente producen su



efecto impidiendo la acción de la enzima colinesterasa sobre la ACh, que es el neurotransmisor esencial, pero considerado insuficiente, para producir una adecuada transmisión colinérgica en áreas críticas del cerebro involucradas en la cognición y la memoria. Dado que los inhibidores de la colinesterasa han demostrado tener un efecto positivo pero moderado en pacientes con EA, posiblemente debido a un aumento limitado del flujo sanguíneo cerebral (FSC),^{3,12} persiste la creencia de que los niveles bajos de ACh en la EA podría ser la causa principal de la enfermedad y, si se pudiera incrementar los niveles de este neurotransmisor sobre todo en el área hipocámpal, el paciente con EA podría beneficiarse con su uso. Sin embargo, este concepto clásico puede ser cuestionado.

La colinacetyltransferasa (ChAT) es una enzima implicada en la síntesis de ACh y sirve como un marcador específico para las neuronas colinérgicas. Si los niveles bajos de ACh constituyesen la base de la EA, uno esperaría que los niveles de ChAT también estén disminuidos en los pacientes con EA respecto a los controles normales. No obstante, estudios recientes en pacientes con deficiencia cognitiva leve (*mild cognitive impairment* o MCI, por su sigla en inglés) o con EA moderada encontraron que los niveles de ChAT no eran diferentes de los encontrados en pacientes ancianos no dementes. También se encontró que los niveles de ChAT estaban elevados en la corteza frontal e hipocampo en pacientes con deficiencia cognitiva leve y que los niveles de ChAT estaban reducidos sólo en los pacientes que se encontraban en la etapa final de la enfermedad.¹³ Estas conclusiones reducen el apoyo a la hipótesis de la disminución de ACh como causa subyacente de la enfermedad de Alzheimer.

Hipoperfusión cerebral

Se ha establecido fehacientemente que existe una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en la EA. Asimismo, se ha aceptado que la razón de la disminución del FSC en pacientes con EA generalmente es la degeneración neuronal, que disminuye la necesidad de FSC. Sin embargo, la información actual sugiere que la EA podría no ser consecuencia de la neurodegeneración que causa la disminución del FSC sino que, por el contrario, la disminución del FSC, sobre todo durante la edad avanzada, conduciría a la neurodegeneración en la EA.^{14,15}

Si la EA es un resultado de la disminución del FSC, debemos notar que hay muchas condiciones que llevan a la disminución del FSC, de las cuales la más importante sería el fenómeno de envejecimiento normal. Además de la edad avanzada como un factor de riesgo para la EA, hay muchas otras condiciones estrechamente asociadas con el desarrollo de la EA que tienen un efecto negativo en el mantenimiento del FSC. Estos factores de riesgo incluyen la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, las arritmias cardíacas, el trauma encéfalo craneano, el infarto de miocardio, la aterosclerosis, la hipocolesterolemia, la diabetes mellitus tipo 2, el uso de tabaco y la obesidad, entre otros.^{16,17}

Una disminución del FSC deriva en un aporte inadecuado de oxígeno, glucosa y otras sustancias cruciales para la supervivencia neuronal en regiones anatómicas claves que están implicadas en el desarrollo de la EA. Cuando estas neuronas son privadas crónicamente de estas sustancias nutritivas esenciales, se produce una alteración en el metabolismo energético intracelular que afecta severamente el aparato mitocondrial, implicado directamente en la producción de adenosintrifosfato (ATP), fuente de energía celular. Cuando un número suficiente de neuronas localizadas en ciertas áreas críticas del cerebro son afectados por esta pérdida de energía neuronal, el resultado final es la demencia tipo Alzheimer.

La dependencia del flujo sanguíneo requerido para la producción de ATP se hace sumamente crítica si la deficiencia de este último ocurre en neuronas localizadas en áreas cruciales en el cerebro, como por ejemplo el hipocampo. Cuando estas neuronas son privadas de su fuente de energía, el ATP, debido a un FSC disminuido, se produce un estrés oxidativo que afecta directamente a las mitocondrias, esenciales para la producción subsiguiente de ATP. El estrés oxidativo que surge en las mitocondrias tiene un efecto desfavorable sobre las estructuras intracelulares en las neuronas, lo que afecta la síntesis de las proteínas intracelulares y causa acumulación de péptidos beta amiloideos intra y extracelulares.^{14,17,18} Estos hallazgos añaden credibilidad a la idea de que la producción de P β A no es la causa de muerte neuronal en la EA, sino que es un marcador que indica injuria intracelular de las neuronas que da lugar a la disminución de ATP debido a una disminución del FSC.

Estudios recientes han demostrado la estrecha relación entre la disminución del FSC y el desarrollo de la EA.^{19,20} Se usó la resonancia nuclear magnética en contraste de fase para medir el volumen de sangre que fluye hacia el cerebro humano a través de las arterias carótida interna y basilar; de esta manera se pudo calcular el FSC total. Se demostró una disminución significativa ($P < 0,001$) del volumen de flujo sanguíneo en pacientes con EA (con una media de 442 mL/min) en comparación con sujetos no dementes (con una media de 551 mL/min) pareados por edad. En un grupo de sujetos normales más jóvenes (edad media de 29 años), los volúmenes calculados mediante estudios de resonancia magnética en contraste de fase tuvieron una media significativamente mayor (742 mL/min).¹⁹ Este estudio demostró la marcada disminución del suministro de sangre al cerebro en las personas mayores y los pacientes con EA en comparación con los individuos jóvenes. El concepto de que una disminución del nivel de FSC puede originar la muerte neuronal y la eventual aparición de los síntomas de la EA ha estado presente desde hace más de una década, después de haber sido planteado por De la Torre en 1993.²¹ Un trabajo más reciente corrobora esta hipótesis, demostrando que una perfusión cerebral subóptima crónica podría contribuir a las perturbaciones metabólicas que son responsables de las lesiones características de la EA.²²



Otro estudio reciente (*The Rotterdam Study*), basado en la evaluación de más de 7.000 pacientes dementes y no dementes de edad avanzada, demostró que la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) es un factor adicional implicado en el desarrollo de la EA.²³ Esta combinación de disminución del FSC total y de la VFSC tendría un efecto deletéreo sobre las neuronas sensibles a la isquemia situadas en áreas críticas del cerebro, como el hipocampo. A medida que el volumen sanguíneo y la velocidad de flujo al cerebro disminuyen, el deterioro neuronal generalizado conduciría al desarrollo de la EA.²³

Además de la disminución del FSC y de la VFSC, que habitualmente se produce en los pacientes con EA, se agregan las alteraciones histopatológicas tanto en el exterior como en el interior de los capilares cerebrales de estos pacientes, que posteriormente disminuyen la perfusión cerebral. Estudios histoquímicos han demostrado que los capilares cerebrales en los pacientes con EA pierden su configuración estructural; esto afecta notablemente el patrón de flujo en la microcirculación.²⁴ El flujo sanguíneo a través de un capilar no afectado es normalmente laminar, pero cuando el capilar pierde su estructura regular, como se ha visto en los vasos capilares en pacientes con EA, el patrón de flujo sanguíneo a través de estos vasos se perturba. Este flujo sanguíneo irregular a través de los capilares sanguíneos con estructura anormal se convierte en otro factor que disminuye aún más el FSC hacia las áreas neuronales críticas del cerebro.

En adición al flujo turbulento ya mencionado, los cambios que se producen en las paredes mismas de los capilares también afectan negativamente al FSC. Los cambios histológicos en la pared capilar misma incluyen un engrosamiento de la membrana basal, compresión de las células endoteliales, degeneración de los pericitos y distorsión de la luz capilar.¹⁷ Estos cambios físicos dañan a las células endoteliales de los capilares y por ende alteran el metabolismo normal del óxido nítrico dentro de estas. Las células endoteliales son muy importantes para el FSC pues controlan la vasodilatación, que permite un incremento del FSC. Cuando estas células se dañan, la luz de los capilares pierde su capacidad para dilatarse y en consecuencia se limita el FSC. La suma de las alteraciones mencionadas en las células endoteliales, la atrofia del músculo liso vascular y la distorsión de los pequeños vasos sanguíneos en el cerebro con EA restringen el FSC, lo que da como resultado la hipoperfusión cerebral, que eventualmente puede ser el factor fundamental para el desarrollo subsecuente de la enfermedad de Alzheimer.

Como resumen de los comentarios sobre las hipótesis etiológicas, el autor principal considera que las alteraciones del FSC son de gran importancia en el desarrollo de la EA y, por lo tanto, al mejorar el FSC se conseguiría un efecto beneficioso en los pacientes con EA.

Una nueva modalidad propuesta de tratamiento

Grandes cantidades de dinero y tiempo se están invirtiendo actualmente en diversos centros en todo el mundo para encontrar un agente farmacológico que haga frente a las afecciones conductuales y cognitivas asociadas a la EA. Múltiples estudios con fármacos siguen siendo evaluados en la búsqueda para encontrar un abordaje terapéutico de esta enfermedad. Actualmente, los inhibidores de la colinesterasa son de uso común para este propósito, pero es bien sabido que sus efectos clínicos son de corta duración, incluso en pacientes que, según se informa, han respondido bien a los fármacos; y además, sus efectos secundarios adversos pueden ser considerables.²⁵

A pesar de persistir la creencia de algunos investigadores de que las placas amiloideas y, en menor grado, la deficiencia de ACh son las causas subyacentes de la EA, está aumentando el interés en la hipótesis de que la causa subyacente de la EA podría ser la hipoperfusión cerebral.^{26,27,28,29} Los factores etiológicos de la EA mayormente aceptados son la edad avanzada y varios otros ya mencionados que disminuyen el FSC. Si la disminución del FSC es la base fundamental para el desarrollo de la EA, como lo propone esta hipótesis, se debe continuar realizando denodados esfuerzos dirigidos a la elaboración de métodos médicos o quirúrgicos para aumentar el FSC e investigar su efecto en los pacientes.

No se ha demostrado estadísticamente que los tratamientos con agentes farmacológicos aumenten el FSC en un grado significativo durante un periodo prolongado de tiempo. Sin embargo, actualmente hay un procedimiento quirúrgico que ha demostrado ser capaz de añadir una cantidad relativamente importante de volumen sanguíneo durante un período prolongado de tiempo para el cerebro humano,³⁰ con la consiguiente mejoría de los síntomas de la EA.^{31,32,33} Esta operación, conocida como transposición del epiplón u omento (transposición omental, TO), es un procedimiento que merece una evaluación crítica, con metodología científica, pues es una alternativa terapéutica valedera especialmente para los pacientes con deficiencia cognitiva leve o con EA incipiente.

La técnica de la TO, presentada en publicaciones anteriores^{31,32,33,34,35} es un procedimiento quirúrgico en el cual el epiplón mayor (epiplón gastrocólico) u omento, es alargado quirúrgicamente, preservando un amplio pedículo intacto dentro de la cavidad peritoneal con su suministro de sangre intacto. El pedículo omental se trae por vía subcutánea hasta el pecho, el cuello y detrás de la oreja. Se realiza una craneotomía y se abre la duramadre seguido por la escisión de pequeñas porciones de la piamadre. Se coloca el omento directamente sobre el cerebro y luego se recoloca el hueso de la craneotomía.³⁴ Se ha demostrado histológicamente que los vasos sanguíneos penetran directamente, vertical y rápidamente desde el epiplón mayor al cerebro subyacente en los





días siguientes a la cirugía. Esto permite que la sangre extracerebral y las sustancias biológicas derivadas del epiplón puedan entrar en el cerebro de los pacientes con EA.^{35,36}

Importantes agentes biológicos están presentes en el tejido omental, incluyendo gangliósidos y neurotransmisores,³⁷ factor de crecimiento nervioso,³⁸ factores angiogénicos, especialmente el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* o VEGF, por su sigla en inglés)^{39,40} que es una sustancia con gran capacidad angiogénica, y neurotrofinas (NT-3/4 y NT-5).⁴¹ De reciente interés es la constatación de un gran número de células madre que están presentes en el epiplón mayor humano.⁴²

Sin duda, un enfoque farmacológico en el tratamiento de la EA será más aceptable para los pacientes en oposición a un procedimiento quirúrgico como la TO. Sin embargo, en un paciente con evidencia de deficiencia cognitiva leve o EA incipiente, la posibilidad de un alivio de la sintomatología utilizando algunos de los tratamientos conservadores actuales está muy limitada.

Aunque no es una cura, la transposición omental ha demostrado que logra una respuesta cognitiva favorable durante varios años en pacientes en las últimas etapas de la EA.⁴³ Parece razonable pensar que si los pacientes fueran operados en un estadio más precoz del desarrollo de la EA, se esperaría una mayor mejoría posoperatoria a largo plazo, porque que una mayor cantidad de neuronas viables estarían disponibles para la estabilización metabólica.

Basados en las experiencias iniciales con pacientes a quienes se les realizó la TO para el tratamiento de la EA, podríamos esperar que en un ensayo clínico aleatorizado y controlado varios pacientes obtengan un efecto neurológico favorable, debido a que como resultado de este procedimiento se estaría suministrando energía a las neuronas en deterioro que están en proceso de morir, con la consiguiente reversión de los síntomas de la EA. Al respecto, el autor principal observó que en nueve de veinticinco pacientes sometidos a este procedimiento se han revertido los síntomas demenciales, la mayoría de los cuales estaban en la etapa avanzada de la enfermedad.³³ Lamentablemente, ninguno de estos pacientes participaron en un ensayo clínico aleatorizado y controlado. Sin embargo, recientemente Shankle *et al*⁴⁴ publicaron un estudio en el que se evidenció la eficacia de la cirugía de la TO en pacientes con EA. Luego de un seguimiento de 3,5 años, concluyeron que la cirugía es 34 veces más eficaz que el resultado clínico obtenido con los fármacos inhibidores de la colinesterasa.

A pesar de ello, es necesario continuar diseñando estudios con una estricta metodología científica, prospectiva, sobre la transposición omental en pacientes con EA para corroborar las mencionadas experiencias. Se puede esperar que haya pacientes con EA que elijan someterse a la TO bajo un estricto control

experimental, si se considera la posibilidad de que la operación podría tener un efecto favorable sobre sus síntomas cognitivos. Los pacientes deben ser informados que el propósito de la operación sería aumentar el flujo sanguíneo cerebral y, consiguientemente, de sustancias biológicas críticas para el funcionamiento neuronal, con la esperanza de que el procedimiento estabilice su condición y, posiblemente, revierta los síntomas cognitivos.

Los aspectos técnicos de la ejecución de la TO no son difíciles cuando es realizada por un cirujano con buen nivel de formación general en conjunto con un neurocirujano. Al igual que en todos los procedimientos quirúrgicos nuevos, hay maniobras que son importantes y el equipo que realiza la transposición omental debe estar consciente de estas maniobras a fin de no disminuir las posibilidades de una posterior mejoría neurológica. Si la cirugía es realizada por personas sin experiencia o sin conocimiento de la posible complejidad de esta operación, al igual que en cualquier otra cirugía, los resultados serán pobres. Si esto ocurre, puede dar lugar a la presentación de informes en los que los autores concluyan diciendo que la operación es difícil, insegura y sin justificación científica.^{45,46}

Conclusiones

En esta breve revisión del tema se presenta la hipótesis de que la EA se desarrolla a partir de una disminución crítica del FSC. Por lo tanto, la transposición omental tiene el potencial de ser útil mediante el aumento significativo del FSC y, por lo tanto, de sustancias biológicas esenciales. Debido a la devastadora naturaleza de la EA para el paciente y su familia, un estudio controlado con la participación de un pequeño número de pacientes con EA no sólo es justificado sino que parece necesario hasta que se desarrollen métodos farmacológicos que permitan prevenir y tratar la enfermedad de Alzheimer.





Referencias

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. 2003 Aug;60(8):1119-22.
2. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease: two-decades of progress. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3 Suppl):409-15.
3. De la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*. 2004 Mar;3(3):184-90. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):270.
4. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 1991 Oct;30(4):572-80.
5. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, Aβeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996 Oct 4;274(5284):99-102.
6. Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 Apr;58(4):376-88.
7. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):631-9.
8. Braak H, Braak E, Bohl J, Reintjes R. Age, neurofibrillary changes, Aβeta amyloid and the onset of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1996 May 31;210(2):87-90.
9. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997 Jul-Aug;18(4):351-7.
10. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):353-6. Erratum in: *Science* 2002 Sep 27;297(5590):2209.
11. Plant LD, Boyle JP, Smith IF, Peers C, Pearson HA. The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J Neurosci*. 2003 Jul 2;23(13):5531-5.
12. Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2001 Oct;42(10):1441-5.
13. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2002 Feb;51(2):145-55.
14. de la Torre JC. How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease? *Neurol Res*. 2006 Sep;28(6):637-44.
15. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1563-71.
16. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar-Apr;21(2):161-9.
17. de la Torre JC. Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000;14 Suppl 1:S72-81.
18. Stieber A, Mourelatos Z, Gonatas NK. In Alzheimer's disease the Golgi apparatus of a population of neurons without neurofibrillary tangles is fragmented and atrophic. *Am J Pathol*. 1996 Feb;148(2):415-26.
19. Spilt A, Box FM, van der Geest RJ, Reiber JH, Kunz P, Kamper AM, et al. Reproducibility of total cerebral blood flow measurements using phase contrast magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Jul;16(1):1-5.
20. Spilt A, Weverling-Rijnsburger AW, Middelkoop HA, van Der Flier WM, Gussekloo J, de Craen AJ, et al. Late-onset dementia: structural brain damage and total cerebral blood flow. *Radiology*. 2005 Sep;236(3):990-5.
21. de la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res*. 1993 Jun;15(3):146-53.
22. Roher AE, Kokjohn TA, Beach TG. An association with great implications: vascular pathology and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jan-Mar;20(1):73-5.
23. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2005 Jun;57(6):789-94.
24. Fischer VW, Siddiqi A, Yusufaly Y. Altered angioarchitecture in selected areas of brains with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 1990 Apr;79(6):672-9.
25. De la Torre JC. Alzheimer's disease is a vasocognopathy: a new term to describe its nature. *Neurol Res*. 2004 Jul;26(5):517-24.
26. De la Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: can it cause Alzheimer's disease? *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Apr;903:424-36.
27. Roher AE, Garami Z, Alexandrov AV, Kokjohn TA, Esh CL, Kalback WM, et al. Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006 Sep;28(6):672-8.
28. Maalikijy Akkawi N, Borroni B, Agosti C, Magoni M, Broli M, Pezzini A, et al. Volume cerebral blood flow reduction in pre-clinical stage of Alzheimer disease: evidence from an ultrasonographic study. *J Neurol*. 2005 May;252(5):559-63.
29. Miklossy J. Cerebral hypoperfusion induces cortical watershed microinfarcts which may further aggravate cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2003 Sep;25(6):605-10.
30. Goldsmith HS, Bacciu P, Cossu M, Pau A, Rodriguez G, Rosadini G, et al. Regional cerebral blood flow after omental transposition to the ischaemic brain in man. A five year follow-up study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;106(3-4):145-52.
31. Goldsmith HS. Role of the omentum in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2001 Sep;23(6):555-64.
32. Goldsmith HS. Treatment of Alzheimer's disease by transposition of the omentum. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Nov;977:454-67.
33. Goldsmith HS, Wu W, Zhong J, Edgar M. Omental transposition to the brain as a surgical method for treating Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2003 Sep;25(6):625-34.
34. Goldsmith HS. Omental transposition to the brain and spinal cord. *Surg Rounds*. 1986; 9: 22-33.
35. Goldsmith HS, Chen WF, Duckett SW. Brain vascularization by intact omentum. *Arch Surg*. 1973 May;106(5):695-8.
36. Pau A, Sehrobundt Viale E, Turtas S. Effect of omental transposition on the brain on the cortical content of norepinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in experimental cerebral ischaemia. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982;66(3-4):159-64.
37. Goldsmith HS, McIntosh T, Vezina RM, Colton T. Vasoactive neurochemicals identified in omentum: a preliminary report. *Br J Neurosurg*. 1987;1(3):359-64.
38. Siek G, Maquiss JK, Goldsmith HS. Experimental studies of omentum-derived neurotrophic factors. In: Goldsmith HS, editor. *The Omentum: Research and Clinical Applications*. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 109-16.
39. Goldsmith HS, Griffith AL, Kupferman A, Catsimpooolas N. Lipid angiogenic factor from omentum. *JAMA*. 1984 Oct 19;252(15):2034-6.
40. Zhang QX, Magovern CJ, Mack CA, Budenbender KT, Ko W, Rosengart TK. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis. *J Surg Res*. 1997 Feb 1;67(2):147-54.
41. Dujovny M, Ding YH, Ding Y, Agner C, Perez-Arjona E. Current concepts on the expression of neurotrophins in the greater omentum. *Neurol Res*. 2004 Mar;26(2):226-9.
42. García-Gómez I, Goldsmith HS, Angulo J, Prados A, López-Hervás P, Cuevas B, et al. Angiogenic capacity of human omental stem cells. *Neurol Res*. 2005 Dec;27(8):807-11.
43. Goldsmith HS, editor. *The Omentum: Application to Brain and Spinal Cord*. Wilton, Connecticut: Forefront Publishing; 2000.
44. Shankle WR, Hara J, Bjornsen L, Gade GF, Lepout PC, Ali MB, et al. Omentum transposition surgery for patients with Alzheimer's disease: a case series. *Neurol Res*. 2008 Apr;30(3):313-25.
45. Clifton GL, Donovan WH, Dimitrijevic MM, Allen SJ, Ku A, Potts JR 3rd, Moody FG, Boake C, Sherwood AM, Edwards JV. Omental transposition in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1996 Apr;34(4):193-203.
46. Goldsmith HS. Omental transposition in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1997 Mar;35(3):189-90.

