

Lagunas cerebrales

ESTUDIO CLINICO Y PATOLOGICO DE 100 CASOS FATALES*

GUSTAVO ROMAN CAMPOS **

INTRODUCCION

Las lagunas cerebrales se definen como pequeñas cavidades quísticas del tejido cerebral, con un diámetro entre 0,5 y 17 milímetros, situadas generalmente en los ganglios basales y en el puente (1,2). Fueron descritas inicialmente en 1838 por Dechambre (3), un interno del hospital de la Salpêtrière y fueron objeto de un estudio detallado a finales del siglo pasado por Durand-Fardel (4) y por otros investigadores contemporáneos (5-7). En 1901, Pierre Marie (8) y sus discípulos (9-10), describieron las características clínicas y patológicas del estado lacunar. A pesar de que las lagunas son sin duda las más numerosas de todas las lesiones

vasculares cerebrales (2), estas fueron olvidadas durante casi medio siglo hasta que Fisher y colaboradores (2,11-16) en una cuidadosa serie de artículos, revivieron el interés por estas lesiones. Caplan (17) y Gautier (18, 19) más recientemente, han enfatizado la importancia clínica de estas lesiones. Sólo hasta hace 3 años, las lagunas fueron finalmente incluidas como una categoría clínica separada de apoplejía o accidente cerebrovascular (20).

El objeto de este artículo es revisar 100 autopsias de pacientes con lagunas, seleccionados entre el material de un gran centro neurológico, enfatizando en la ausencia de hipertensión arterial en un número grande de los mismo y en la importancia de estas lesiones como causa de demencia.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los archivos del Laboratorio de Neuropatología "Charles Foix" del hospital de la Salpêtrière

* Presentado *in extenso*, como Tesis para optar al "Diplôme d'Assistante Étranger" de la Universidad de París, VI, U.E.R. - Faculté de Médecine Pitié - Salpêtrière, París, 1975.

** Profesor Asistente de Neurología, Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

en París, entre Julio de 1964 y Junio de 1974 y se seleccionaron 100 casos con presencia de lagunas únicas o múltiples, en los cuales se disponía de historias clínicas neurológicas completas.

Se examinaron los siguientes parámetros:

1. Edad y sexo.
2. Evidencia de hipertensión arterial, de acuerdo a la presencia de por lo menos un criterio clínico y un criterio patológico, de los siguientes:

Criterios clínicos:

- Tensión arterial igual o superior a 160/95 mm Hg, documentado en varias ocasiones en la historia clínica.
- Presencia de retinopatía hipertensiva.

Criterios Patológicos:

- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Cardiomegalia y aumento del peso del corazón, para la edad del paciente.
- Arteriolonefroesclerosis hipertensiva.

3. Diagnóstico Documento de diabetes mellitus, hiperlipidemia o fibrilación auricular.
4. Historia neurológica: Se revisó cuidadosamente en la historia la presencia de episodios anteriores de déficit neurológico transitorio permanente, así como los resultados de los exámenes neurológicos.
5. Estudio Neuropatológico: Se anotó el número, localización y tamaño de las lagunas, según la descripción del protocolo de autopsia. Se revisaron los cortes en celoidina y los estudios microscopicos de las preparaciones histológicas. Se anotó la presencia de otras lesiones neuropatológicas asociadas con las lagunas, así como el grado de arteriosclerosis de las arterias cerebrales extra e intracraneales. Finalmente, se notó el grado de arteriosclerosis de la aorta y grandes vasos y la presencia de patología cardíaca y renal.

DEFINICIONES

Laguna : (Del latín *lacuna*-ae: Un agujero o pequeña cavidad).

Lesión descrita en 1838 por Dechambre (3), para referirse a la pequeña cavidad que resulta de un infarto isquémico de pequeña extensión, o teóricamente de la reabsorción de una hemorragia minúscula. Estas lesiones se sitúan generalmente en los ganglios basales y en la protuberan-

cia. Cole y Yates (21), utilizaron el término **cavidades quísticas** (cystic spaces) para referirse a estas lesiones.

Es difícil determinar en qué momento la cavidad de un infarto cerebral antiguo puede llamarse laguna, por lo cual Fisher (2) propuso que el diámetro máximo fuera de 17 milímetros, valor escogido en forma arbitraria. Este mismo autor propuso también que las lagunas con un diámetro entre 10-17 mm. podrían denominarse **lagunas gigantes**.

Nacrosópicamente, estas cavidades quísticas tienen bordes irregulares, generalmente son pálidas, aunque a veces tienen una ligera coloración amarillo-naranja. Microscópicamente sus paredes están formadas por una reacción astrocítica o fibrogliar densa. En ocasiones, se puede encontrar un vaso dentro de la cavidad o en sus paredes, pero este no es un elemento constante. En la vecindad estas lesiones se encuentran con frecuencia macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos).

Estado lacunar: (Del latín *status lacunatus* y del francés *état lacunaire*).

Designación utilizada por Pierre Marie (8) en 1901, para referirse al cuadro clínico crónico de pacientes con múltiples lagunas y manifestado clínicamente por alteración de la marcha (*marché à petit pas*), signos pseu-

dobulbares, demencia y trastornos esfinterianos; cuadro clínico que ocurre generalmente en pacientes con una larga historia de hipertensión arterial pobremente controlada. Patológicamente estos pacientes presentan numerosas lagunas (generalmente más de 10), asociadas con infartos cerebrales antiguos o secuelas de hemorragia cerebral y grados variables de dilatación ventricular (8,9).

Estado cribiforme: (De latín *status cribratus* y del francés *état criblé*).

Denominación dada por Durand-Fardel (22) en 1854 a la dilatación de los espacios perivasculares en la sustancia blanca hemisférica o en los ganglios basales. Estas cavidades se extienden a lo largo de un vaso, aparentemente normal, y pueden observarse a simple vista. Vogt y Vogt (23) utilizaron el término **status precribnatus** (*état precriblé*) para referirse a estas lesiones, cuando sólo son visibles al microscopio y se caracterizan por el agrandamiento de los espacios perivasculares y palidez de la mielina circundante.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Edad y Sexo: Las lagunas son lesiones de la edad senil. La edad promedio en este grupo de pacientes fué de 67 años. En otras series (Tabla 1) en-

tre el 60 y el 28o/o de los casos se encontraban en la sexta década de la vida o por encima de esta edad. Encontramos una ligera preponderancia en hombres (53o/o), lo cual concuerda con el estudio de Fisher (2) quien observó que las lagunas afectaban a los hombres en el 61o/o de los casos.

Distribución: La Tabla 2 ilustra la localización anatómica de las lagunas y compara los resultados de esta serie con los otros estudios disponibles. Se puede observar la clara preferencia de estas lesiones por el núcleo lenticular, observándose que el putámen está comprometido más frecuentemente que el globus pallidus. En el centro oval generalmente se observan las lagunas en la porción frontal del mismo. Todos los niveles de la protuberancia pueden contener lagunas; sin embargo, el tegmentum del puente generalmente es respetado. En la presente serie no se observaron lagunas a nivel de los pedunculos cerebrales, la médula oblonga, la corteza cerebral o cerebelosa ni en la médula espinal.

Número de lesiones: Se encontró una laguna solitaria en 25 pacientes. Doce de estas fueron lagunas gigantes y se encontraron siete veces en el núcleo lenticular, 3 en el tálamo, una en el puente y una en el centro oval. En 114 pacientes, Fisher (2) encontró 36 lagunas gigantes. Otras lagunas solitarias se localizaron 7 veces en el puente, 4 en el putámen, una en el tálamo y una en el núcleo dentado del cerebelo. Ferrand (9) en-

contró lagunas solitarias en el 16o/o de sus casos y Fisher (2) en el 25o/o de su serie. Tres pacientes de nuestra serie tenían dos lagunas, mientras que en la serie de Fisher (2) el 21o/o de los casos tuvieron dos lagunas. El 72o/o de nuestros pacientes presentaban lagunas múltiples con un promedio de 5 lagunas por paciente. La distribución anatómica de estas lesiones se ha resumido en la Tabla 2. Se notó una ligera preponderancia de las lesiones en el hemisferio izquierdo, lo cual confirma la observación de Fisher (2). Las lagunas y el estado cribiforme se encontraron unidos en el mismo paciente en un 26o/o de nuestros casos.

Estudio Neuropatológico: Todas las lagunas observadas en el presente estudio eran lesiones cavitarias antiguas producidas como resultado de la reabsorción de una área pequeña de infarto cerebral. La lesión responsable en la mayoría de los casos fue un infarto isquémico, corroborado por la presencia de lipohialinosis en la vecindad de las lesiones en el 66o/o de los casos. Sin embargo, más de la tercera parte de estos pacientes (35o/o) tenían evidencia neuropatológica de hemorragias antiguas en las paredes de la lesión, con presencia de hemosiderina, siderófagos y ocasionalmente, neuronas ferruginosas o "incrustadas", en la vecindad o en las paredes de la lesión. Igualmente, estos casos mostraban hemorragias microscópicas rodeando las arteriolas hialinizadas, en la vecindad de las lagunas. La presencia frecuente de lesiones hemorrágicas microscópicas en

las lagunas ha sido mencionada por Escourolle y Poirier (24), aunque Fisher (2) la encuentra solamente en uno de sus casos. Por otra parte, Cole y Yates (21) observaron pequeñas hemorragias en 13 de sus 46 pacientes hipertensos con lagunas, es decir en el 28o/o, cifra vecina a la encontrada por nosotros.

Las lagunas como lesiones aisladas y asintomáticas se encontraron en un 26o/o de los casos. En estos pacientes generalmente fueron un hallazgo incidental y eran por lo general únicas y asintomáticas. En las series de Fisher (2) y Fang (25) esta cifra aumenta al 39o/o del total de pacientes. En general la presencia de lagunas múltiples constituye un indicador confiable de la existencia de severa patología cerebrovascular, puesto que 50o/o de los pacientes de esta serie presentaban infartos cerebrales en territorios arteriales mayores y 32o/o tenían hemorragias intracerebrales. En 11 pacientes coexistían la hemorragia y el infarto cerebral. Estas cifras son similares a las presentadas por Fisher (2), Marie (8), Ferrand (9) y Fang (25).

Factores de Riesgo: En el 85o/o de los pacientes se encontró arteriosclerosis de las arterias cerebrales extra-intracranéanas en grado moderado a severo hallazgo que se correlaciona bien con la alta frecuencia de infartos cerebrales observados en estos pacientes. La frecuencia y el grado de arteriosclerosis se compara con la

serie de Fisher (2) en la Tabla 3. Aunque el grado de arteriosclerosis puede correlacionarse en forma aproximada con el número de lagunas (2), hay excepciones a esta regla.

La hipertensión arterial ha sido considerada por la mayor parte de los autores (2,8,9, 19), como el factor más importante y un elemento *sine qua non* para la formación de las lagunas. Sin embargo, en 1929, Critchley (26) notaba ya que no siempre se encuentra hipertensión arterial en pacientes con lagunas y más recientemente Fang (25) confirmó esta observación. Los hallazgos de esta serie, confirman igualmente estas anotaciones, pues el 28o/o de nuestros pacientes no tenía evidencia de hipertensión arterial por criterios clínicos o patológicos. Aunque los criterios clínicos para determinar la presencia de hipertensión arterial en pacientes ancianos a menudo son poco concluyentes, la ausencia de cambios secundarios a la auptosia, en corazón y en riñones, en este grupo, permite afirmar con alguna certeza que en efecto se trata de un grupo de pacientes no hipertensos. La Figura 1 muestra la distribución por edad y sexo de los casos de lagunas en pacientes normotensos e hipertensos. Nótese que la edad promedio de los pacientes normotensos con lagunas era mayor (72 años), que la del grupo hipertenso (64 años). La mayoría de los pacientes (72%), tenía sin embargo hipertensión arterial de larga data, confirmada por la presencia de lesiones secundarias en corazón y riñón.

Seis pacientes presentaban enfermedad de Binswanger en asociación con lagunas múltiples; una entidad que ha sido considerada por Nurger y colaboradores (27), como una de las causas vasculares de demencia. En 9 pacientes se encontró diabetes mellitus, cifra que se compara con el 11o/o de la serie de Fisher (2). Aronson (28) observó que en pacientes diabéticos o hipertensos, de más de 76 años de edad, se presenta con mayor frecuencia un número alto de lagunas en el puente. Sin embargo, por sí misma la diabetes no parece ser un factor mayor en la producción de lagunas.

Formas Clínicas de Presentación: La forma clínica más común de la presentación de las lagunas en esta serie, fué la de una demencia severa, de grado tal que necesitó cuidado institucional, en 36 pacientes. La causa de la demencia, de acuerdo al estudio neuropatológico, se consideró como enfermedad de Alzheimer en 6 casos, enfermedad Binswanger en 6 casos y demencia por infartos múltiples (29) en el resto de los casos. 16 de los pacientes de esta última categoría presentaba una marcada dilatación ventricular grados 3 o 4 de la clasificación de Messert el Al), (30) este es un hallazgo de importancia puesto que recientemente se ha descrito la asociación de hidrocefalia normotensa con el estado lacunar (31-33).

La presencia de lagunas como causa de demencia no ha sido suficientemente enfatizada en los estudios pre-

vios sobre este tema. Por ejemplo, Fisher (20) y Fang (25), no encontraron casos de demencias en series tomadas de hospitales generales. La población neurológica seleccionada de nuestra serie es la probable explicación de esta divergencia. Se menciona, sin embargo, que Hughes et Al (34) y más recientemente Gautier (19), han hecho énfasis en que la demencia de origen vascular, no es rara en pacientes hipertensos.

La segunda forma, en orden de frecuencia, fué un síndrome clínico de parálisis pseudobulbar, en cual se observó en 18 pacientes. En el 26o/o de los pacientes las lagunas fueron asintomáticas, este último hallazgo ha sido observado por otros autores (2, 19,25). Fisher (35), informa por ejemplo, el caso de un hombre de 71 años de edad quien presentó un ataque transitorio de mareo, sin que se demostraran cambios en el examen neurológico. Este hombre inesperadamente falleció 5 días más tarde, de un infarto del miocardio y el examen neuropatológico demostró 44 lagunas de los hemisferios cerebrales y en el tronco cerebral.

CONCLUSIONES

A pesar de que las lagunas pueden ser asintomáticas en un número elevado de pacientes, pueden también producir cuadros clínicos muy característicos, siendo de particular importancia la parálisis pseudobulbar y la demencia de origen vascular, posiblemente

TABLA 1
DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES CON LAGUNAS EN DIFERENTES SERIES

Edades	Ferrand ⁹ (1902)	Fisher ² (1965)	Román (1981)
Años	o/o	o/o	o/o
50	15.6	9.0	4.0
50 - 59	24.4	18.9	14.0
60 - 69	26.6	34.2	35.0
70 - 79	28.4	26.2	37.0
80	5.0	11.7	10.0

TABLA 2
DISTRIBUCION DE LAS LAGUNAS SEGUN SU LOCALIZACION ANATOMICA

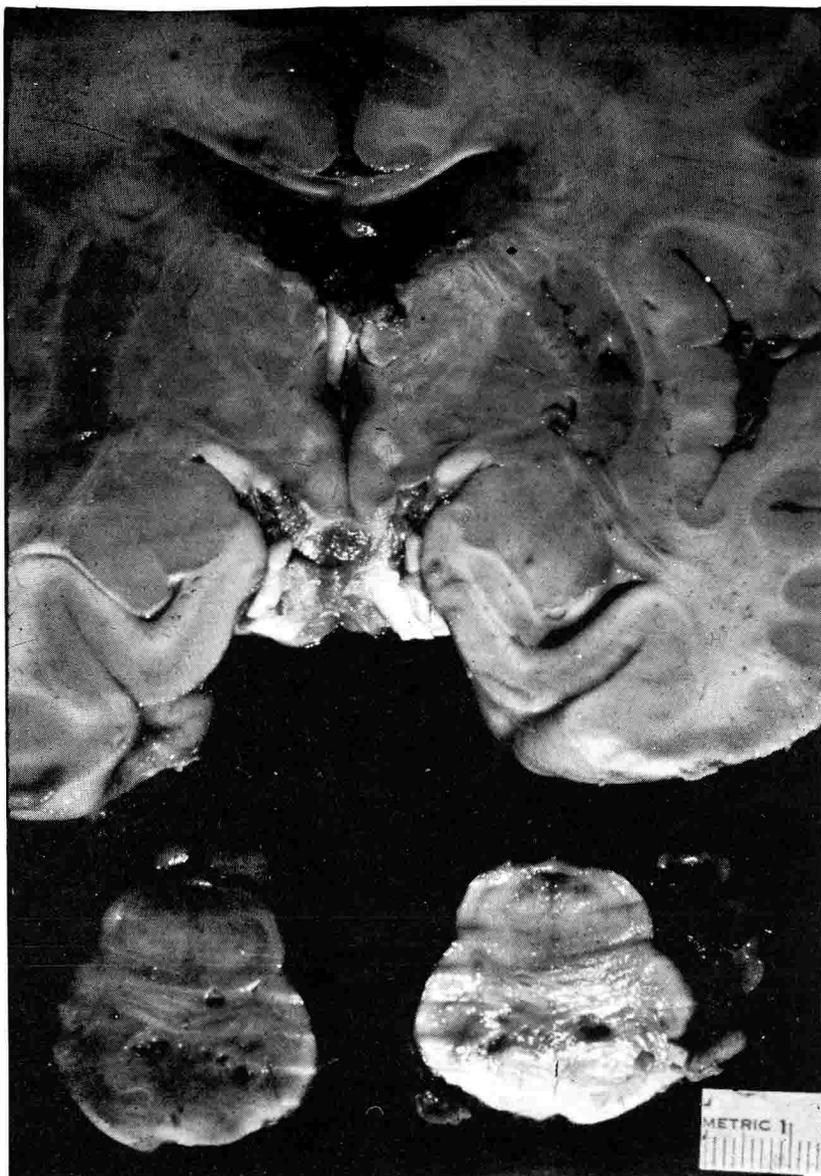
Localización Anatómica	Ferrand ⁹ (1902)	Fisher ² (1965)	Fang ²⁵ (1972)	Román (1981)
Sitio o/o	o/o	o/o	o/i	o/o
Núcleo lenticular	35	37	37	32
Núcleo Caudado	9	10		21
Puente	13	16	14	12
Tálamo	18	14	17	14
Cápsula Interna	14	12	26	15
	7	8		
Cuerpo Calloso	1	2		2
Cerebelo	3	1		4

asociada con hidrocefalia normotensa y por lo tanto, susceptible de tratamiento quirúrgico. La importancia de las lagunas continúa aumentando a medida que los clínicos son conscientes de su existencia. Así, el Harvard Cooperative Stroke Registry (20), encontró que el 36o/o de todos los infartos en un grupo de 364 pacientes con apoplejía, se debió a lagunas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fué realizado gracias a una beca del Ministerio de Relaciones Exteriores de Francia como parte del programa de cooperación técnica Colombia-Francesa.

El Dr. J--C Gautier sugirió este tema



Aspecto característico del estado lacunar. Obsérvese la distribución de las lagunas en los ganglios basales y en el puente, así como la moderada dilatación ventricular.

de investigación. La colaboración de los doctores F. Lhermitte, P. Castaigne, R. Escourolle y de Madame Simoneau del Laboratorio Charles

Foix del Hospital de la Salpetriere en París, fué decisiva en la culminación de este estudio.

TABLA 3
SEVERIDAD DE LA ARTERIOSCLEROSIS CEREBRAL EN PACIENTES CON LAGUNAS

GRADOS DE SEVERIDAD	LAGUNAS		CONTROLES
	Fisher ² (1965)	Román (1981)	Fisher ² (1965)
	o/o	o/o	o/o
Severa	64	63	9
Moderada	20	25	13
Leve	15	8	32
Ausente	1	4	46

RESUMEN

Se revisaron las autopsias neurológicas del Hospital de la Salpetriere en París, desde 1964 hasta 1974 y se obtuvieron 100 autopsias de pacientes con lagunas, en los cuales existía una historia clínica neurológica completa. Las lagunas se encontraron principalmente en pacientes ancianos, (edad promedio 67 años), distribuidas en igual forma en los dos sexos. En general son lesiones múltiples (72 casos), que se presentan comunmente en los ganglios basales y en el puente. Las lagunas son indicadores confiables de enfermedad vascular cerebral puesto que se acompañaban de infarto cerebral en territorios vasculares mayores en 50 pacientes y de hemorragia cerebral en 32 de ellos. Se encontró arterioesclerosis de las arterias cerebrales en grado severo a moderado en el 85o/o de los casos.

La gran mayoría de los pacientes sufrían hipertensión arterial de larga data; sin embargo, en 28o/o de los casos no se encontró evidencia clínica o patológica de hipertensión arterial. Estos últimos pacientes eran en promedio más viejos (72 años de edad promedio), que los pacientes hipertensos (edad promedio 64 años). La diabetes se encontró sólo en 9 casos.

Las lagunas solitarias encontradas en 26 pacientes fueron asintomáticas. Las lagunas múltiples se manifestaron clínicamente como una parálisis pseudobulbar en 18 pacientes y se asociaron con demencia en 36 casos. Estos últimos pacientes pueden clasificarse como demencia por infartos múltiples, 6 de ellos tenían enferme-

dad de Alzheimer y 6 más tenían enfermedad de Binswanger. En 16 pacientes con demencia se observó una marcada dilatación ventricular, ha-

llazgo que puede ser de importancia, en razón de la reciente asociación entre la hidrocefalia normotensa y el estado lacunar.

SUMMARY

A review of neurologic autopsies from the Hopital de la Salpetriere (Paris), from 1964 to 1974, yielded 100 patients with lacunes for which complete clinical records were available. Lacunes were found to be lesions of senescence (mean age 67 years), without sex preference, usually multiple (72 cases), that present most commonly in the basal ganglia and the pons. They are reliable indicators of cerebrovascular disease since they were accompanied by cerebral infarctions involving large arterial territories in 50 patients and cerebral hemorrhage in 32. Moderate to severe cerebral atherosclerosis was found in 85o/o. The majority of patients had longstanding arterial hypertension but in 28o/o there was no clinical nor pathologic evidence of hypertension. These

patients were older (mean age 72 years than hypertensive ones (mean age 64 years). Diabetes was present in only 9 cases.

Solitary lacunes usually were asymptomatic in 26 patients. Multiple lacunes on the contrary presented as pseudobulbar palsy in 18 patients or were associated with dementia in 36 cases, mostly with multi-infarct dementia, although six patients had Alzheimer's disease and six more had Binswanger's disease. In 16 patients with-infarct dementia, multiple lacunes were associated with ventricular dilatation, a finding that might be significant in vies of the recent association of normal pressure hidrocephalus and état lacunaire.

REFERENCIAS

1. Román-Campos G: Les lacunes cérébrales. Etude clinique et pathologique de 100 cas. Mémoire d'Assistant Etranger, Université de Paris VI, U.E.R. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris, 1975.
2. Fisher CM: Lacunes. Small, deep cerebral infarcts. Neurology 15:774-784, 1965.
3. Dechambre A: Mémoire sur la curabilité du ramollissement cérébral. Gazette Méd (Paris) 3e serie 6:305-314, 1838.
4. Durand-Fardel M: Traité du Ramollissement du Cerveau. Paris, JB Bailliere, 1843.
5. Proust A: Desdifférent formes de ramollissement du cerveau. Thèse d'agrégation, Paris, 1866.
6. Laborde JV: Le ramollissement et la congestion du cerveau principalement considerés chez le vieillard. Etude clinique et pathogenique. Paris, A Delahaye, 1866.
7. Compte A: Des paralysies pseudo-bulbaires. Thèse Médecine, Paris, 1900.
8. Marie P: Des foyers lacunaires de désintégration et de différents autres états cavitaires du cerveau. Rev. Méd. (Paris) 21: 281-298, 1901.

9. Ferrand J: **Essay sur l'hémiplégie des vieillards. Les lacunes de désintégration cérébrale.** Paris, Rousset, 1902.
10. Dupre E, Devaux A: **Foyers lacunaires de désintégration cérébrale. Note sur le processus histogénique.** Rev. Neurol (Paris) 9:653-657, 1901.
11. Fisher CM, Curry HB: **Pure motor hemiplegia of vascular origin.** Arch Neurol 13:30-44, 1965.
12. Fisher CM: **Pure sensory stroke involving face, arm and leg.** Neurology 15:76-80, 1965.
13. Fisher CM, Cole M: **Homolateral ataxia and crural paresis: A vascular syndrome.** J Neurol Neurosurg Psychiat 28:48-55, 1965.
14. Fisher CM: **A lacunar stroke: The dysarthria clumsy-hand syndrome.** Neurology 17:614-617, 1967.
15. Fisher CM: **The arterial lesion underlying lacunes.** Acta Neuropathol 12: 1-15, 1969.
16. Fisher CM, Caplan LR: **Basilar artery branch occlusion. A cause of pontine infarction.** Neurology 21:900-904, 1971
17. Caplan LR: **Lacunar infarction: A neglected concept.** Geriatrics 31:71-75, 1976.
18. Gautier J-C: **Les lacunes.** Rev. Prat (Paris) 26: 667-674, 1976.
19. Gautier J-C: **Cerebral ischemia in hypertension. In Cerebral Arterial Disease.** Ross Russell RW (ed), Edinburg, Churchill Livingstone, pp 181-209, 1976.
20. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL: **The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry.** Neurology 28:754-762, 1978.
21. Cole FM, Yates P: **Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions.** Brain 90:759-767, 1967.
22. Durand-Fardel M: **Traité Clinique et Pratique des Maladies des Vieillards.** Paris, G. Bailliere, 1854.
23. Vogt C, Vogt O: **Zur Lehre der Erkrankungen der striaten systeme.** J. Physiol (Suppl) 25:627-846, 1920.
24. Escourolle R, Poirier J: **Manual of Basic Neuropathology.** Philadelphia, WB Saunders Co, pp 101-102, 1978.
25. Fang HCH: **Lacunar infarction: Clinico-pathologic correlation study.** J Neuropathol Exp. Neurol 31:212,1972.
26. Critchley M: **Arteriosclerotic parkinsonism.** Brain 52:23-83, 1929.
27. Burger PC, Burch JG, Kunze U: **Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). A vascular etiology of dementia.** Stroke 7:626-631, 1976.
28. Aronson SM: **Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus.** J Neuropathol Exp Neurol 32:183-196,1973.
29. Hachinski VC: **Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly.** Lancet 2:207-210, 1974.
30. Messert B, Wannamaker BB, Dudley AW: **re-evaluation of the size of the lateral ventricles of the brain. Post-mortem study of an adult population.** Neurology 22:941-951, 1972.
31. Earnest MP, Fahn S, Karp JH, Rowland LP: **Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease.** Arch Neurol 31:262-266, 1974.
32. Vessal K, Sperber EE, James AE Jr: **Chronic communicating hydrocephalus with normal CSF pressures: A cisternographic-pathologic correlation.** Ann Radiol (Paris) 17:785-793, 1974.
33. Koto A, Rosenberg G, Zingesser LH, Horoupian D, Katzman R: **Syndrome of normal pressure hydrocephalus: Possible relation to hypertensive and arteriosclerotic vasculopathy.** J Neurol Neurosurg Psychiat 40:73-79, 1977.
34. Hughes W, Dodgson MCH, MacLennan DC: **Chronic cerebral hypertensive disease.** Lancet 2:770-774, 1954.
35. Fisher CM: **Dementia in cerebral vascular disease** In transactions of the Sixth Congress on Cerebral Vascular Disease. Toole JF, Siekert RG, Whisnant JP (eds), New York, Grune and Stratton, pp 232-236, 1968.