

ENFERMEDAD DE BINSWANGER

EVOLUCION DE LAS IDEAS Y PROPUESTA DE UN TRIPODE DIAGNÓSTICO

MARCELO GABRIEL VEGA*, ENRIQUE JOSÉ FACCIO**

RESUMO - Estudamos a evolução do conceito de doença de Binswanger a partir de 1894, ano de sua descrição inicial. Observamos que, posteriormente a uma fase com escassos relatos, com a introdução da tomografia computadorizada de crânio, há uma fase de sobrediagnóstico e de perda dos conceitos básicos, levando a confusão na literatura. Propomos a utilização de um tripé diagnóstico - clínico, radiológico e anatomo-patológico - que ajudará o correto posicionamento médico perante essa doença.

PALAVRAS-CHAVE: Binswanger, leucoaraiose, substância branca, demência.

Binswanger's disease: thought's evolution and a proposal of diagnostic triad

SUMMARY - We review the evolution of the concept of Binswanger's disease from his original description in 1894 to our days. We emphasize the conceptual impact caused by CAT scan. Finally, we propose a diagnostic triad based on clinical, neuropathological and radiological trends. We believe Binswanger's disease has a clear identity despite the lack of solid diagnostic criteria.

KEY WORDS: Binswanger, leukoaraiosis, white matter, dementia.

Muchos son los nombres que se inscriben en la evolución del concepto de Enfermedad de Binswanger como entidad nosológica autónoma. Posiblemente sea Klippel (citado por Ladame³³ quien comienza a individualizarla cuando en el año 1891 publica en la Revue de Psychiatrie un artículo titulado "pseudo-parálisis general arterfítica", realizando un primer intento de separación entre la parálisis general progresiva (PGP) y la psicosis arteriosclerótica. En esa época el pensamiento diagnóstico neuropsiquiátrico estaba fuertemente influenciado por la neurosífilis: así como posteriormente en las demencias habrá de estarlo por el vago concepto de arteriosclerosis cerebral. De esta forma, la PGP estará presente en los trabajos princeps de Binswanger de 1894⁹, en los previos de Klippel de 1891 y en los del argentino Mario Acevedo de 1909¹.

En el año 1894, en tres artículos publicados en la Berliner Klinische Wochenschrift dirigida por Ewald, el médico suizo Otto Binswanger realiza la descripción original de lo que dió en llamar Encefalitis Subcortical Crónica Progresiva. El intento básico de Binswanger aparenta ser el de separar de la neurosífilis y de la degeneración arteriosclerótica cerebral un cuadro particular, en donde existía alteración exclusiva de la sustancia blanca hemisférica, provocado por arteriosclerosis cerebral. Esta patología será conocida, desde Alzheimer³ como Enfermedad de Binswanger. De los tres artículos, el primero estaba dedicado a la patología, el segundo a la etiología y el tercero a la clínica de esta afección. Luego de explicar su interés en diferenciar estas entidades, indica que durante 11 años

*Doctor en Medicina (Universidad Nacional de Buenos Aires), Serviço de Neurologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais; **Doctor en Medicina (Universidad Nacional de Buenos Aires), Jefe del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional José T. Borda, Argentina. Nota: Este estudio forma parte de la Tesis de Doctorado de uno de nosotros (MGV). La orientación del Dr. Enrique Faccio fué fundamental. Su ausencia temprana se hace sentir en todos aquellos que tuvimos la oportunidad de compartir el día a día con su sabiduría y su cariño. Aceite: 3-janeiro-1995.



Foto: OTTO BINSWANGER 14/10/1852 - 15/07/1929. Fotografía cedida gentilmente por el Dr. Vladimir Hachinski.

estuvo observando un total de ocho casos, en donde la lesión arteriosclerótica se expresaba exclusivamente en sustancia blanca. Refiere además que estos cambios eran más pronunciados a nivel temporal y occipital (dato de interés ya que posteriormente otros casos reportados no respetarán tal distribución), Informa finalmente que en cuatro de ellos existía “ependimitis granular” (las comillas son nuestras).

Infelizmente, Binswanger describe sólo un caso, el de un hombre de aproximadamente 50 años con claros síntomas sifilíticos. Carecía de antecedentes vasculo-cerebrales así como de una definida patología motora o sensitiva. El examen anatomo-patológico de este único caso mostró que las arterias de la base del cerebro poseían escasas placas grisáceas intraluminales, los ventrículos laterales se encontraban alargados, la sustancia blanca parietal y temporal se presentaban retraídas, lo que se hacía más evidente posteriormente al cromaje, el epéndimo se encontraba engrosado y la corteza permanecía íntegra. Este caso que conforma el tercer artículo presenta varios puntos discutibles: Olszewski en 1962 se encargará de traerlos a luz¹¹ Dado que el objetivo de Binswanger es el de separar y conferir individualidad a tres entidades: la PGP, la degeneración arteriosclerótica cerebral y la (nueva) encefalitis subcortical, enuncia los postulados clínicos de esta última: 1) inicio

entre los 50 y 65 años; 2) deterioro mental lento y progresivo; 3) sintomatología focal; 4) ictus vasculares agregados; 5) evolución de aproximadamente 10 años. Para Binswanger, la encefalitis subcortical se diferenciaría de la degeneración arteriosclerótica en ser más limitada e insidiosa. Pese a su aseveración de que "una severa ateromatosis de las arterias del cerebro está siempre presente..." y que "... es muy probable que la pérdida de fibras subcorticales sea debida a una deficiencia en el riego, resultante de una arteriosclerosis..." debe hacerse notar que el único caso que describe la macroscopía, no presentaba tal patología, además de exhibir un epéndimo engrosado; lo que llevará a Olszewski a dudar del diagnóstico de este caso princeps. Sin duda Binswanger debe haber cortado otros cerebros (de esos 8 casos que menciona) pero no los publica.

Corresponderá a Alois Alzheimer, en la reunión anual de la Sociedad Alemana de Psiquiatría, en 1902, realizar la primera descripción histológica de esta enfermedad³ resaltando la integridad del cortex suprayacente. Atribuye las alteraciones de la sustancia blanca a una arteriosclerosis severa de los vasos perforantes que la nutren (nótese que es aquí donde aparece la primera mención a patología de los vasos medulares largos, ya que Binswanger se refería a lesión de los vasos de la base). Menciona también por primera vez los focos degenerativos, múltiples, en la sustancia blanca. Desde el ángulo microscópico observa: pérdida mielínica con proliferación glial, en parches; lagunas en sustancia blanca, cápsula interna, nucleos grises subcorticales y tronco cerebral.

Apartir de entonces, se suceden una serie de estudios que van ayudando a delimitar mejor a esta entidad. Bucholz en 1905¹³ considera al Binswanger una forma especial de arteriosclerosis cerebral con manifestación en sustancia blanca, idea esta que será retomada por Jakob y Moyano²⁸, en su conocida clasificación topográfica de la arteriosclerosis cerebral. Acevedo en 1909¹, Ladame en 1912³³ presentan también sus propios casos; el primero dejándose influenciar por la PGP al llegar a ese diagnóstico luego de una descripción magistral; el segundo realizando una discusión esclarecedora: propone la posibilidad de dos tipos anatómo-patológicos de demencia vascular; uno con focos múltiples córtico-subcorticales y otro exclusivo de la sustancia blanca. Es en este punto en donde nos impresiona asistir al comienzo de separación del Binswanger de la neurosífilis y su acercamiento con el vago concepto de arteriosclerosis. El genial patólogo alemán Franz Nissl describe en 1920³⁹ los cambios arterioscleróticos cerebrales encontrados en un paciente de 56 años. Pese a no describir con detalle la macroscopía, realiza una investigación detallada de los cambios microscópicos encontrados, fundamentalmente una hialinosis arteriolar cortico-subcortical.

De este modo se completa la tríada fundacional de la Enfermedad de Binswanger: 1) Binswanger realizando la descripción inicial y alertando acerca del compromiso de la sustancia blanca; 2) Alzheimer llamando la atención para la arteriosclerosis de los vasos medulares largos y 3) Nissl ampliando la descripción microscópica de estos vasos.

Los estudios publicados posteriormente aparentan estar preocupados con la búsqueda de un perfil clínico y una profundización de la fisiopatología. Kashida en 1925³¹, proponiendo la presencia de formas puras y de formas asociadas; Farnell y Globus en 1932²¹, Davison en 1942¹⁶ quien duda de la posibilidad de diferenciar clínicamente al Binswanger de otras formas de arteriosclerosis cerebral. Influenciado por la teoría del vasoespasmo de Spielmeyer propone dicho fenómeno como responsable por la alteración en sustancia blanca. Vicente Dimitri y Julio Aranovich en 1947¹⁸ al relatar el caso de un paciente de 54 años, novedosamente relatan la alteración de las capas 3 y 5 corticales y lo relacionan con procesos degenerativos distales. Meta Newman en 1947³⁸ presenta un caso femenino de 62 años, pero lo llamativo en este estudio es que la autora lo extrae entre 8900 autopsias realizadas en el St. Elizabeth Hospital de Washington. Otro punto de interés es que el caso es unilateral. Siguen los estudios de Roque y Jacinto Orlando en 1955⁴² Garcín, Lapresle y Lion en 1960²² con tres casos, todos de corta duración (2 a 4 años). Todas las lesiones predominaron a nivel periventricular y posterior. En 1962 aparece el estudio esclarecedor de Jean Olszewski⁴¹ quien realiza la primera revisión crítica del tema y se interroga acerca de la validez del primer caso de Binswanger, atribuyendo su sintomatología a neurosífilis. Propone además el nombre de Encefalopatía Arteriosclerótica

Subcortical en lugar del de Encefalitis dado por el propio Binswanger. Jellinger y Neumaier en 1964 proponen un disturbio de barrera hemato-encefálica como generador de esta afección³⁰. Comienzan a delimitar el concepto de border-zones, lo que será posteriormente muy utilizado por la escuela belga de Van der Bergh, vander Eecken y De Reuck¹⁷. Al estudio de Jelgersma en 1964²⁹ le sigue el de Mme Mikol de 1968, quien talvez influenciada por las ideas de Kashida y de Alzheimer titula su Tesis como "Enfermedad de Binswanger y formas relacionadas"³⁷ Dos de sus cinco casos son de formas puras, mientras que los tres restantes son de formas complejas, denominadas por la autora como "leucoencefalopatías en sentido amplio". Propone la teoría del "Latzte Wiese" (última pradera) de Zulch⁵² adscribiendo el origen de la patología a lesiones de arterias profundas carentes de anastomosis. Posterior al estudio de Yvonneau y cols de 1969³⁰ aparece la contribución de Biemond de 1970⁸ en donde por primera vez se intenta llegar al diagnóstico en vida del paciente. El autor destaca la presencia de antecedentes de varios ataques isquémicos previos, el comienzo entre los 50 y 65 años (nótese la influencia de Binswanger), el curso crónico y progresivo entre 2 y 10 años y los signos de arteriosclerosis sistémica. Los casos presentados por Van Bogaert y Martin en 1971⁴⁷ tienen como factor de interés la propuesta de un mecanismo fisiopatogénico diferente para las leucoencefalopatías, en este caso por angiomatosis cerebral que actúa secuestrando flujo y disminuyendo la circulación en zonas menos protegidas. Entre los estudios de Ishino de 1972²⁷ de Aronson y Perl de 1974⁴ aparece la investigación de Okeda de 1973⁴⁰ quien comprueba através de estudios morfométricos en tres grupos diferentes (Binswanger/Hematoma Hipertensivo/Encefalopatía Hipertensiva) que la hipertrofia de la capa media, si bien presente en los tres grupos, era significativamente mayor en el primero. Caplan y Schoene en 1978¹⁵ realizan nueva revisión, aunque ignorando a Biemond, proponen algunas características de la enfermedad: 1) La hidrocefalia es un pre-requisito para el diagnóstico; 2) Antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y/o de factores predisponentes a enfermedad cerebrovascular; 3) Accidentes isquémicos anteriores; 4) Acúmulo de déficits focales; 5) Remisiones parciales o estabilizaciones; 6) Curso clínico lento. El último estudio de la era pre-tomográfica fué el de Ali Cherif y cols de 1979² quien describe el segundo caso asimétrico en un paciente que presentaba una estenosis de 40% de la carótida ipsilateral junto a una anomalía del polígono de Willis, factores que llevarían a consecuencias de hipoflujo. Nótese que al factor arteriosclerótico hasta este momento reinante, se agrega otro, hemodinámico, y en muchos pasajes de la historia natural de la enfermedad de Binswanger veremos que algunos casos diagnosticados como tales, en rigor son infartos de border-zones con una fisiopatología diferente y con identidad nosológica propia, tal como lo confirma el trabajo de Carló Loeb³⁴ en demencias vasculares.

La comunicación de Rosemberg de 1979⁴⁴ nos coloca de lleno en la era tomográfica, y al analizar la bibliografía de la misma asistiremos a un desplazamiento conceptual de la enfermedad. Inicialmente será diagnosticada o sospechada mediante la utilización de parámetros clínicos y patológicos bastante estrictos. La llegada de la tomografía disminuye la importancia de la clínica y apoyándose en estereotipos tales como "Enfermedad de Binswanger = lesión de sustancia blanca periventricular (??) + HTA" hace que los reportes de esta enfermedad aumenten significativamente desenbocando finalmente en una etapa de nihilismo que aún hoy se hace sentir. Valentine y cols en 1980⁴⁶ presentan uno de los primeros estudios retrospectivos con 1700 tomografías, de las cuales 28 (1,6%) presentaban alteración de la sustancia blanca subcortical. Los autores encuentran relación significativa entre demencia e hipertensión arterial. Esta relación se incrementará posteriormente con los estudios de flujo cerebral, postulándose que la demencia podría deberse a la desconexión entre cortex y estructuras subcorticales provocadas por la agresión isquémica. Loizou, Kendall y Marshall en 1981³⁵ estudian un grupo de 21 pacientes mediante tomografía y adoptando criterios clínicos basados en los estudios de Biemond y Caplan¹⁴ llegan a la conclusión que 13 de ellos padecían de enfermedad de Binswanger (!). Debe destacarse el hecho altamente significativo de que SOLO UN CASO fué autopsiado, descansando el diagnóstico del resto en los hallazgos tomográficos y clínicos. En 1981 Goto, Ishii y Fukasawa²⁵ describen los hallazgos clínicos, tomográficos y anatómopatológicos de 6 casos de Binswanger. Aparece aquí la mención de infartos incompletos de la sustancia

blanca, tema que será retomado cinco años después por el grupo de Arne Brun en Suecia¹¹. En la discusión de los hallazgos es de destacar la afirmación acerca de la dificultad inicial (con tomógrafos de poca resolución) de identificar y separar las hidrocefalias normotensivas de la enfermedad de Binswanger, algo que Earnest y cols. habían entrevisto desde el ángulo clínico en 1974¹⁹. Asistimos aquí a un intento de separación de las leucoencefalopatías, advertimos que comienza a percibirse la posibilidad de un sobrediagnóstico del Binswanger. Mencionan además que, para el caso de esta enfermedad, las manifestaciones leucoencefalopáticas se extienden hacia el centro oval, dato este que rescatamos y destacamos ya que no todos los autores lo expresarán en forma tan clara. El estudio de Kinkel y cols. de 1985³² continúa estrechando de manera errónea los conceptos de Leucoencefalopatía/Binswanger. Tanto es así que en el período de un año llegan a diagnosticar 15 casos, donde sólo uno tuvo estudio anatómo-patológico. El aporte de Lotz y cols.³⁶ es, a nuestro juicio el que más se aleja del concepto clásico de la enfermedad que nos ocupa, afirmando entre otras cosas que la enfermedad de Binswanger es A VECES dementizante.

Es en esta etapa en la que el Binswanger comienza a confundirse con el resto de las leucoencefalopatías. La mayoría de los casos presentados como pertenecientes a tal patología presentan alteraciones aisladas del periventrículo frontal, el que como se sabe reacciona de esta manera ante una infinidad de procesos (Vega y Faccio 1991)⁴⁸. En 1986 George y cols.^{23,24} publican un estudio fundamental que ayudará a desentrañar el problema del binomio Leucoencefalopatía/Binswanger. Observan que las leucoencefalopatías pueden encontrarse en pacientes con enfermedad de Alzheimer y también en el envejecimiento cerebral normal. La incidencia y la severidad de las leucoencefalopatías aumenta con la edad, especialmente después de los 70 años. Afirman además que la demencia no guarda una relación directa con la leucoencefalopatía. Proponen la clasificación de las leucoencefalopatías en una escala de 7 puntos, siendo que los más leves (grados 1, 2 y 3) se localizan preferencialmente en el asta anterior (frontal).

Para nosotros que estamos siguiendo paso a paso la evolución de las ideas, es de gran importancia percibir que la estrecha interrelación Binswanger/Leucoencefalopatía comienza a ser colocada en su lugar. Se afirma que la enfermedad de Binswanger no es la única que puede presentar manifestaciones periventriculares y que estas, aisladas, predominan en situaciones totalmente diferentes a las encontradas en la enfermedad que nos preocupa. A partir de este momento creemos encontrar en la literatura un renovado interés por parte de los investigadores en estudiar los aspectos etiopatológicos de las hiperintensidades encontradas a nivel periventricular en la RNM. De esta forma Awad⁵ y cols estudian las áreas hiperintensas visualizadas mediante RNM y afirman que el sustrato anatómo-patológico podría ser: 1) pérdida de mielina; 2) redistribución del agua extracelular (ver Vega y Faccio 1991⁴⁸), 3) gliosis intersticial provocada por procesos vasculares crónicos; 4) ectasia perivascular. Zimmermann y cols.⁵¹ proponen una graduación de las hiperintensidades periventriculares en 4 grados de importancia progresiva. Lo interesante para nuestra discusión es que los grados 1 y 2, es decir aquellos en que las hiperintensidades se limitan al asta frontal son frecuentes de ver en pacientes carentes de sintomatología neurológica, es decir normales. En su publicación de 1986 Gordon Sze y cols.⁴⁵ estudian histológicamente las hipodensidades (o hiperintensidades) del ventrículo frontal en 56 pacientes carentes de patología neurológica, y observan que en esa región los axones forman una red más laxa, aumentando el espacio extracelular, que será ocupado por agua. También los axones son de menor tamaño, siendo la mielina proporcional, permitiendo mayor acúmulo de agua (véase Yamanouchi, Sugiura y Tomonaga, 1989⁴⁹). Todos estos datos ayudaron a percibir que una manifestación aislada periventricular no debe ser interpretada como indicadora de Enfermedad de Binswanger. Las conclusiones a las que llegan Rezek y cols.⁴³ son casi coincidentes, rescatando la conclusión de Olszewski cuando se refiere a la enfermedad de Binswanger "Sugerimos que casos oscuros de desmielinización subcortical, que no estén claramente relacionados con cambios arterioscleróticos, no sean asociados con el nombre de Binswanger". Creemos que de haberse seguido este consejo, podrían haberse evitado confusiones. Timo Erkinjuntii y cols en 1987²⁰ estudiando pacientes con alteraciones decorrentes de enfermedad de Alzheimer y de

demencias vasculares concluyen que la localización preferencial de las leucoencefalopatías en estas últimas era la región parieto-occipital (algo ya visto 103 años antes por Otto Binswanger!).

El camino preparado por los estudios de George y cols.^{23,24}, Awad y cols.⁵, Zimmermann y cols.⁵², Rezek y cols.⁴³, entre otros, talvez influncian a Vladimir Hachinski y cols.²⁶ a proponer una redefinición y una nueva localización nosológica de la patología de la sustancia blanca. Advierte el sobrediagnóstico de la enfermedad y ve que el factor aglutinante del mismo es la rarefacción de la sustancia blanca a la que propone llamar de "Leuko-araiosis" (de Leuko=Blanca; Araiosis = Rarefacción) denominación que tiene el mérito de hacer abstracción de la fisiopatología del proceso; ya el Maestro Moyano y Christofredo Jakob²⁸ habían utilizado un nombre similar (leucoencefalosis) y otros, por extensión, leucoencefalopatías.

Hemos estado siguiendo a lo largo de estas páginas la evolución del concepto de enfermedad de Binswanger. Creemos por tanto poder realizar ciertas formulaciones que sirvan para devolverle el lugar que le corresponde: que por un lado no sea considerada una quimera pero, que por el otro, como con fina ironía afirma John Brust¹² no se la tenga como el gran flagelo que azota a la humanidad.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad de Binswanger tiene, sin lugar a dudas, individualidad nosológica .
2. Fué sobrediagnosticada debido al impacto que causa la Tomografía Computada, cuando la mayoría de las hipodensidades periventriculares eran atribuidas a ella.
3. La mejor definición ofrecida por la RNM y estudios histopatológicos posteriores, demuestran que las manifestaciones periventriculares pueden deberse a otras causas, muy especialmente aquellas que presentan localización frontal aislada.

4. Proponemos la utilización de un trípede diagnóstico para la enfermedad de Binswanger. Dicho trípede está integrado con parámetros: a) clínicos; b) anatómo-patológicos; c) radiológicos (TC y RNM).

a) Desde el punto de vista **clínico**, utilizaremos los criterios diagnósticos clásicos, principalmente los propuestos por Binswanger (1894)⁹, Biernond (1970)⁸, Caplan y Schoene (1978)¹⁵, Caplan (1985)¹⁴, Bogousslavsky (1992)¹⁰, Bennet (1990)⁷. 1. comienzo de la sintomatología entre 50 y 65 años; 2. demencia establecida através de criterios clínicos y confirmada por tests neuropsicológicos; 3. antecedentes de HTA o de enfermedad vascular ateromatosa; 4. deterioro mental lento y progresivo; 5. déficits neurológicos acumulativos, de índole ictal, con sintomatología focal, sensitiva, sensorial o motora; 6. evolución progresiva entre 2 y 10 años, aunque se reporten casos con más de 20 años (Babikian y Ropper⁶).

b) Con relación a los hallazgos **anatómo-patológicos** podemos resumirlos en:

A. Macroscopia - 1. lesión de sustancia blanca en forma de áreas de decoloración difusa, aislada en ocasiones, en otras confluyente, generalmente simétricas, de consistencia reblandecida (Su localización es comunmente occipital y en centro oval, con respeto parcial del periependímo); 2. respeto de las fibras en U; 3. preservación de la corteza, con escasos o nulos signos de involución, aceptándose pequeñas y esparsas áreas de infarto; 4. presencia de lagunas en cápsula interna, centro oval, ganglios basales y ocasionalmente cerebelo; 5. ateromatosis leve a moderada de los vasos de la base, tanto del circuito anterior como del posterior (La luz de los mismos no se encuentra, necesariamente, obstruída).

B. Microscopia - Los focos lesionales de la sustancia blanca están representados por: 1. tumefacción de las vainas de mielina; 2. pérdida de mielina y oligodendrocitos (en casos intensos); 3. fragmentación y pérdida parcial de axones; 4. cavitación y áreas de infartos microquísticos; 5. compromiso de las arteriolas de la sustancia blanca, en forma de lipo-hialinosis de la media y fibrosis de la adventicia, con obstrucción parcial de la luz; 7. en microscopía electrónica: disminución del tamaño de la mielina y del número de fibras a nivel frontal (Yamanouchi y cols.1989⁴⁹).

c) El tercer ítem, **radiológico**, mostrará:

A. Tomografía computada: (Con respecto a este punto tan crítico, reproducimos textualmente el postulado de Babikian y Ropper⁶): "...white matter hypodensity may be a non-specific observation

consistent with a variety of pathological states") 1. bilateralidad de las lesiones; 2. dilatación ventricular simétrica; 3. hipodensidades periventriculares de más de 5 unidades Hounsfield, con extensión al centro oval y a predominio posterior; 4. respeto por la corteza cerebral.

B. Resonancia nuclear magnética: (La RNM es mucho más sensible que la TC para detectar cambios en el contenido hídrico del parénquima, por lo que deberá tenerse en cuenta y actuar con cautela antes de afirmar la presencia de la enfermedad): 1. hiperintensidad periventricular en forma de halo continuo, de grosor variable y márgenes irregulares, extendiéndose hasta la región córtico-subcortical; 2. hidrocefalia; 3. respeto por la corteza cerebral.

Creemos que la utilización de estos criterios en aquellos pacientes con sospecha de Enfermedad de Binswanger podrán ser útiles y por sobre todo ayudarán a diferenciarla de otra serie de condiciones de la más variada índole que también, aunque de manera diferente, afectan a la sustancia blanca cerebral.

REFERÊNCIAS

1. Acevedo M. Demencia por reblandecimientos múltiples subcorticales. *Rev Soc Med Arg* 1909, 17:873-915.
2. Ali Cherif A, Labrecque R, Pellisier JF, Poncet M, Boudouresques J. Encéphalopathie s sous-corticale de Binswanger: etude d'un cas comportant une atteinte hémispherique gauche nettement prédominant. *Rev Neurol (Paris)* 1979, 135:665-678.
3. Alzheimer A. Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. *Allgemeine Z Psychiatrie Psychochger Med* 1902, 59:665-671.
4. Aronson S, Perl DP. Clinical neuropathological conference. *Dis Nerv Syst* 1974, 35:286-291.
5. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on Magnetic Resonance Imaging in the elderly. II: Postmortem pathological correlations *Stroke* 1986, 17:1090-1097.
6. Babikian V, Ropper A. Binswanger disease: a review. *Stroke* 1987, 18:2-12.
7. Bennet DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 54:961-965.
8. Biemond A. On Binswanger's subcortical arteriosclerotic encephalopathy and the possibility of its clinical recognition. *Psychiat Neurol Neurochir* 1970, 73:413-417.
9. Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeine progressiven Paralyse. *Berliner Klin Wochenschr* 1894, 31: 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186.
10. Bogousslavsky J. Leucoencéphalopathie, leukoaraiose et infarctus cérébraux. *Rev Neurol (Paris)* 1988, 144:11-17.
11. Brun A, Englund E. White matter in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986, 19:253-262.
12. Brust JMC. Vascular dementia is overdiagnosed. *Arch Neurol* 1988, 45:799-801.
13. Bucholz L. Ueber die Geistesstörungen bei Arteriosklerose und ihre Beziehungen zu den psychischen Erkrankungen des Senium. *Arch Psych Nervenkrank* 1905, 39:499-532.
14. Caplan L. Binswanger's disease. In Frederiks JAM (ed). *Neurobehavioural disorders. Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1985, Vol 2, 317-320.
15. Caplan L, Schoene WC. Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *Neurology* 1978, 28:1206-1215.
16. Davison C. Progressive subcortical encephalopathy (Binswanger's disease) *J Neuropath Exp Neurol* 1942, 1:42-48.
17. De Reuck J. The cortico-subcortical arterial angioarchitecture in the human brain. *Acta Neurol Belg* 1972, 323-329.
18. Dimitri V, Aranovich J. Sobre los aspectos leucoencefalósicos de la arteriosclerosis cerebral. *Rev Neurol Bs As* 1945, 10:290-305.
19. Earnest MP, Fahn S, Karp JH, Rowland LP. Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1974, 31:262-266.
20. Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkawa R, Sipponen J, Vuorialho M, Iivanaine M. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987, 50: 37-42.
21. Farnell FJ, Globus JH. Chronic progressive vascular subcortical encephalopathy: chronic progressive subcortical encephalitis of Binswanger. *Arch Neurol Psychiat* 1932, 27:593-603.
22. Garcin R, Lapresle J, Lyon G. Encéphalopathie sous corticale chronique de Binswanger: étude anatomoclinique de trois observations. *Rev Neurol (Paris)* 1960, 102:423-439.
23. George AE, de León MJ, Gentes CI, Miller J, London E, Budzilovich GN, Ferris SH, Chase N. Leucoencephalopathy in normal and pathologic aging: 1. CT of brain lucencies. *AJNR* 1986, 7:561-566.

24. George AE, de León MJ, Kalnin A, Rosner L, Goodgold A, Chase N. Leukoencephalopathy in normal and pathological aging: 2. MRI of brain lucencies AJNR 1986, 7:567-571.
25. Goto K, Ishii N, Fukasawa H. Diffuse white matter disease in the geriatric population: clinical, neuropathological and CT study. Radiology 1981, 141:687-695.
26. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. Arch Neurol 1987, 44:21-23.
27. Ishino H, Higashi H, Hayahara T, Ikeda H, Otsuki S. A case of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). Folia Psychiatr Neurol Jap 1972, 26:39-44.
28. Jakob Ch, Moyano BA. La anatomía patológica de la arteriosclerosis cerebral. Rev Assoc Med Arg 1938, 4:244-254.
29. Jellgersma HC. A case of encephalopathia subcorticalis chronica (Binswanger's disease). Psychiatr Neurol (Basel) 1964, 147:81-89.
30. Jellinger K, Newmaier E. Progressive subcortical vasculäre Encephalopathie Binswanger: eine klinisch neuropathologische studie. Arch Psych Zeitschrift Ges Neurol 1964, 205: 523-554.
31. Kashida H. Über Gehirnarteriosklerose des frühen Alters und über die kombination von corticalen, pyramidalen, und extrapyramidalen symptomen bei der Gehirnarteriosklerose. Zeitsch Ges Neurol Psych 1925, 25:659-702.
32. Kinkel WR, Jacobs L, Polachini I, Bates V, Heffner RR. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) computed tomography, nuclear magnetic resonance and clinical correlations. Arch Neurol 1985, 42: 951-959.
33. Ladame C. Céphalite sous-corticale chronique; un cas de psychose d'origine artérioscléreuse. Encephale 1912,7:13-39.
34. Loeb C. Vascular dementias. In Frederiks JAM (ed) Neurobehavioural disorders. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 1985, Vol 2.
35. Loizou LA, Kendall BE, Marshall J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: a clinical and radiological investigation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981,44:294-304.
36. Lotz PR, Ballinger WE Jr, Quisling RG. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: CT spectrum and pathologic correlation. AJNR 1986, 7:817-822.
37. Mikol J. Maladie de Binswanger et formes aparentées. Rev Neurol (Paris)1968, 118:111-132.
38. Neumann MA Chronic progressive subcortical encephalopathy: report of a case. J Gerontol 1947, 2:57-64.
39. Nissl F. Zur Kasuistik der arteriosklerotischen Demenz (ein Fall von sog "Encephalitis subcorticalis"). Zeitschr Ges Neurol Psych 1920, 19:438-453.
40. Okeda R. Morphometrische vergleich Untersuchungen an Hirnarterien bei Binswangerscher Encephalopathie und Hochdruckencephalopathie. Acta Neuropatol (Berlin) 1973, 26:22-43.
41. Olszewski J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: review of the literature on the so called Binswanger's disease and presentation of two cases. World Neurol 1962, 3:359-375.
42. Orlando R, Orlando JC. Leucoencefalosis tipo Binswanger. Acta Neuropsiquiatr Arg 1955, 1:186-195.
43. Rezek DL, Morris JC, Fulling KH, Gado MH. Periventricular white matter lucencies in senile dementia of the Alzheimer's type and in normal aging. Neurology 1987, 37: 1365-1368.
44. Rosenberg GA, Kornfeld M, Stovring J, Bicknell JM. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger): computerized tomography. Neurology 1979, 29:1102-1106.
45. Sze G, De Armond SJ, Brant Zawadzki M, Davis RL, Norman D, Newton HT. Foci of MRI signal (pseudolesions) anterior to the frontal horns: histologic correlations of a normal finding. AJNR 1986, 7:381-387.
46. Valentín AR, Moseley IF, Kendall BE. White matter abnormality in cerebral atrophy clinicoradiological correlations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980, 43:139-142.
47. Van Bogaert L, Martin JJ. Analyse critique de la pathologie de l'angiomasose cérébromeningée diffuse non calcifiante et de l'encephalopathie de Binswanger. J Neurol Sci 1971, 14:301-314.
48. Vega MG, Faccio EJ. Acerca de las alteraciones de la sustancia blanca observadas en condiciones normales y patológicas en sujetos de edad avanzada. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional de Buenos Aires, 1991.
49. Yamanouchi H, Sugiura S, Tomonaga M. Decrease in nerve fibres in cerebral white matter in progressive subcortical encephalopathy of Binswanger type: an electron microscopy study. J Neurol 1989, 7:382-387
50. Yvonneau M, Vital C, Lafforgue J, Kinsala MS. L'encephalopathie sous corticale chronique de Binswanger: étude anatomo-clinique d'une observation. Bordeaux Med 1969, 5:1135-1141.
51. Zimmermann RD, Fleming CA, Lee BCP, Saint-Louis LA, Deck MDF. Periventricular hyperintensities as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. AJNR 1986, 7:13-20.
52. Zulch KJ Conceptions nouvelles concernant la pathogénie de l'ischémie cérébrale. Ann Radiol 1963, 6:7-14.