

La insuficiencia cerebro-vascular intermitente: factores etiopatogénicos extracraneales (*)

M. COSPITE y T. LO PRESTI

Cattedra di Angiologia dell'Università (Direttore Incaricato: Prof. M. Cospite)
Palermo (Italia)

El más profundo conocimiento de la patología vascular cerebral ha permitido en este último decenio, identificar algunas situaciones clínicas caracterizadas por un trastorno de la función neurológica de carácter **focal**, que regresa de forma **espontánea** en minutos o máxime en 24 horas.

Tal trastorno tiene como substrato fisiopatológico una alteración circulatoria a nivel de los gruesos troncos arteriales extracraneales que conduce a una crítica reducción del flujo hemático al cerebro, de donde un síndrome focal neurológico del todo reversible.

Ya a comienzos de siglo, **Chiari** (2) y **Hunt** (10) había llamado la atención sobre el nexo de causalidad entre lesiones obstructivas de las arterias cervicales e infarto cerebral. Más tarde, la mejoría en los medios de investigación y, sobre todo, su más frecuente utilización han permitido atribuir a los grandes troncos arteriales extracraneales una enorme importancia patogenética en el determinismo de la insuficiencia cerebral transitoria.

En Italia (8, 18, 19), cerca de 500.000 individuos son portadores de lesiones de las grandes arterias aferentes al cerebro. De ellos, al menos la mitad pueden encaminarse a importantes trastornos de la función neurológica.

En una reciente estadística referida a los habitantes de Rochester (21) resulta que cerca del 2 por mil de los individuos de edad comprendida entre los 65 y 74 años y cerca del 3 por mil de los mayores de 75 años eran afectados de ataques isquémicos transitorios. Pero más importante aún son los datos aportados por **Rees** (16) según los cuales sólo el 5 por ciento de los afectados de insuficiencia cerebro-vascular intermitente vuelven a una normal actividad, en tanto el 95 por ciento restante quedan con un grado mayor o menor de invalidez.

Son numerosas las condiciones patológicas que afectando al sector extracraneal de las arterias carótidas y vertebrales pueden determinar una insuficiencia cerebro-vascular intermitente.

Un cómodo criterio didáctico para estudiar sus causas es el de subdividir las en extravasculares y ligadas a los propios vasos. Es evidente que se trata de situaciones múltiples y bastante diferentes una de otra. Expondremos aquí las más importantes, si más no por su mayor frecuencia en la práctica clínica.

(*) Traducido del original en italiano por la Redacción.

Para poder comprender con mayor facilidad las formas a través de las cuales causas extravasculares actúan sobre la arteria vertebral determinando una insuficiencia cerebro-vascular, conviene recordar brevemente las relaciones que tal arteria contrae con estructuras anatómicas contiguas. A modo de ejemplo (fig. 1), la arteria vertebral desde su origen hasta su penetración en el foramen occipital puede subdividirse en varios sectores, a cada uno de los cuales corresponde una estructura anatómica distinta.

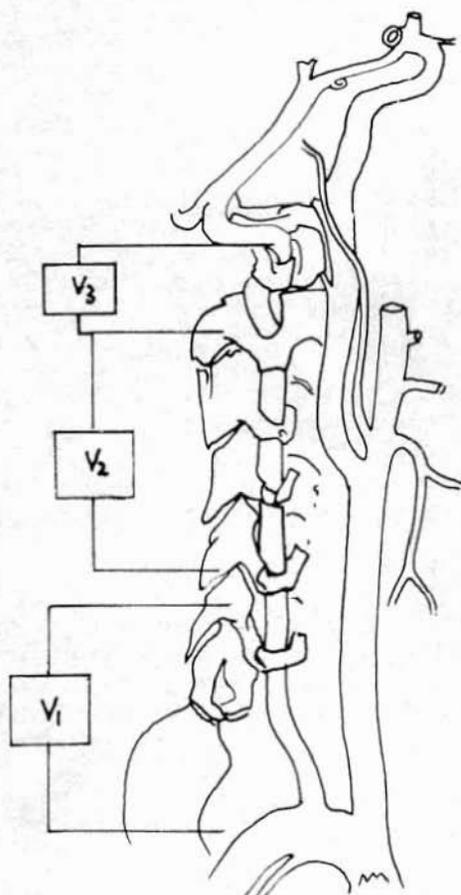


Fig. 1. Explicación en el texto.

En efecto, la arteria vertebral después de su origen en la subclavia transcurre verticalmente hacia arriba, entre los músculos escalenos y prevertebrales (sector V_1), pasa luego por delante de la apófisis transversa de la VIIª cervical y se introduce en los orificios de las apófisis transversas de las primeras seis vértebras cervicales (sector V_2). Desde su eje hasta el orificio occipital la arteria

describe dos curvas antes de penetrar en la cavidad craneal (sector V_3).

En dos sectores la arteria vertebral está expuesta a ser lesionada por la artrosis:

- a) en el sector de C_7 a C_4 , donde la uncoartrosis con la relativa exóstosis pueden imprimirle una angulación, una irritación o estrechamientos;
- b) en su parte superior, donde la artrosis occipito-atloidea puede ocasionar el mismo efecto, aunque a este nivel la artrosis interviene de modo excepcional.

A tal propósito, hay que tener en cuenta algunos elementos (1): las respectivas dimensiones de los orificios de las apófisis transversas y de las arterias son semejantes; la adventicia adhiere al periostio de estos orificios; la arteria vertebral no parece funcionalmente adaptada a la lordosis cervical.

De lo cual resulta que la arteria vertebral está siempre en el umbral de la comprensión y de la irritación.

Como complemento, recordaremos por último otras dos causas de disminución del flujo al territorio vértebro-basilar, distintas de la artrosis y que actúan a nivel de los sectores que llamamos V_1 y V_3 .

En el **sector V_1** la arteria vertebral, por su distancia del raquis no puede ser comprimida por elementos osteoarticulares. Luego, a tal nivel la disminución del flujo sólo puede producirse por masas musculares con las cuales la arteria contrae relación íntima. Recordemos aquí el doble síndrome de **Powers** (14) que consiste en la comprensión simultánea de la subclavia y de la vertebral por acción de los escalenos. Esto ocurre, según tal autor, únicamente cuando existe una anomalía de origen de la vertebral —cosa no infrecuente— y precisamente cuando nace de la **porción interescalénica** de la subclavia y no de la intraescalénica, como sucede en la mayoría de los casos.

En el **sector V_3** , donde la artrosis como mecanismo primario es despreciable (falta el «uncus» y por tanto no hay exóstosis), la comprensión sobre la arteria vertebral se efectúa por el espasmo de los músculos rectos posteriores mayor y menor y por los oblicuos mayor y posterior. Espasmo, cuya naturaleza puede ser de lo más variada (anomalías congénitas de la bisagra cérvico-occipital, displasia condiloidea, dislocación transmural de la bisagra).

Hay que subrayar, por último, que en este sector el transcurso anatómico particular de la arteria vertebral, que describe una doble curva antes de introducirse en la cavidad craneana, hace que los movimientos de rotación de la cabeza puedan determinar una compresión de la arteria vertebral contralateral a nivel de su curva atloidea. Esto ocurre más a menudo en los jóvenes que en las edades avanzadas. En estos últimos, en efecto, la reducción de la motilidad de la bisagra cervical y la disminución de la elasticidad de la pared vascular (artrosis y arteriosclerosis) tornan menos comprimible a la arteria vertebral.

Como se intuye con facilidad, se trata de trastornos circulatorios intermitentes, de corta duración, desencadenados por los movimientos de rotación y/o hiperextensión del cuello.

Es obvio que las alteraciones hasta aquí mencionadas concurren a hacer con mayor facilidad manifiesta la insuficiencia vertebro-basilar intermitente cuando coinciden las siguientes situaciones anatómicas que actúan de factores predisponentes:

- a) diferencia de calibre de las dos arterias vertebrales, por hipoplasia de una de ellas;

- b) arteria vertebral única.** Se trata de un trastorno disembrigénico consistente en la ausencia total de una vertebral o bien de una vertebral contralateral **sin valor funcional real** por ser notablemente hipoplásica.

Hasta ahora hemos examinado los trastornos hemodinámicos derivados de lesiones extrínsecas a los vasos. Como se intuye se trata de lesiones que actúan sólo a nivel de las arterias vertebrales, mientras no explican efecto alguno a nivel de las carótidas en relación a su trayecto y por ello los escasos efectos que tanto la bisagra cervical como las masas musculares pueden determinar a nivel de tales sectores vasculares.

Tomemos ahora en consideración las alteraciones propias de la pared vascular ocasionadas por situaciones morbosas diversas pero que pueden actuar en ambos sectores vasculares: arterias carótidas y arterias vertebrales.

Aparte de las arteritis de Takayasu, Bürger, Horton y otras eventuales arteritis infecciosas, que representan eventualidades del todo excepcionales, al arteriosclerosis es la máxima responsable de las lesiones causales de la insuficiencia cerebro vascular, afectando de preferencia el eje carotídeo pero sin olvidar las vertebrales y los otros grandes troncos que se originan en el arco aórtico. Con relativa frecuencia quedan interesados más vasos de modo simultáneo. Ello establece problemas bastante complejos no sólo por cuanto concierne al diagnóstico sino también en cuanto tiene relación con la terapéutica.

Según algunas estadísticas (8), la insuficiencia cerebrovascular intermitente se encuentra en el 60 % de los portadores de alteraciones quirúrgicamente accesibles de las grandes arterias del cuello (carótidas y vertebrales). Un 1,80 % de ellas interesa la bifurcación carotídea y el sector extracraneal de la carótida interna, a menudo bilateral.

El mecanismo a través del cual las lesiones obstructivas de las carótidas y vertebrales determinan el síndrome de insuficiencia cerebrovascular intermitente aún hoy no está claramente establecido. Se han formulado alguna hipótesis, sobre las que llamaremos la atención reproduciendo un fragmento del libro «The Life of Pasteur» (20).

«El 23 de octubre (1887) domingo por la mañana, después de haber escrito una carta en su cuarto, intentó hablar a Madame Pasteur sin lograr pronunciar palabra: su lengua estaba paralizada. Habiendo prometido acudir a comer aquel día a casa de su hija, no quiere alarmarla y se hace conducir a su casa. Transcurridas algunas horas en una poltrona, consintió en permanecer en casa de su hija con Madame Pasteur. Al atardecer recobró la palabra y dos días más tarde, cuando volvió a la Escuela normal, nadie hubiera podido notar en él el cambio. Pero en el siguiente sábado tuvo un nuevo ataque análogo sin síntomas premonitorios; el habla sigue difícil y su voz profunda y poderosa pierde por completo la fuerza».

«En enero de 1888 fue obligado a dimitir de su puesto de secretario».

La fenomenología acusada por Luis Pasteur hubiera sido, en un tiempo, atribuida a un «espasmo» de la cerebral media o a una de sus ramas izquierdas. Ello no parece hoy día convincente a la luz de las siguientes consideraciones (15):

a) de **histología normal**. Las arterias cerebrales son las más desprovistas de tejido muscular y por consiguiente las menos adecuadas a sufrir una contracción espástica;

b) de **histología patológica**, por cuanto los episodios de insuficiencia cerebro vascular intermitente se efectúan en sujetos arteriosclerosos en los cuales el tejido muscular de su pared arterial cerebral ha disminuido;

c) de **fisiopatología**, ya que el distrito circulatorio cerebral goza de la más amplia autonomía en cuanto a su regulación nerviosa, por lo cual ninguna excitación o interrupción extracraneal de las vías del sistema vegetativo es capaz de producir un espasmo.

Sabemos hoy que la fenomenología acusada por **Pasteur** es característica de la trombosis de la carótida interna y que a menudo la preceden ataques isquémicos transitorios.

Sabemos, además, que la insuficiencia cerebrovascular intermitente puede explicarse teniendo presente las dos siguientes hipótesis patogénicas:

a) **hipótesis embólica**, sostenida sobre todo por anglosajones (9, 13), según la cual la insuficiencia cerebro vascular intermitente cabría atribuirla a una embolización cerebral cuyo punto de partida serían las áreas ateroscleróticas del sistema carotídeo y vertebral.

A estos niveles el sistema coagulativo-fibrinolítico se halla en equilibrio inestable. Si prevalece el sistema coagulativo se forman trombos constituidos por fibrina y plaquetas, que si predominan los procesos de lisis pueden fragmentarse y resultar una microembolización distal con la consiguiente isquemia tisular, cuya evolución depende de la evolución del propio émbolo. Si tiende a la destrucción se produce la repermeabilización del vaso y en consecuencia la regresión del daño isquémico.

Esta hipótesis queda valorada tanto por las observaciones anatomopatológicas como por la visualización de émbolos en los vasos retinianos en pacientes con amaurosis transitoria. Tiene el atractivo de justificar los reblandecimientos cerebrales sin oclusión.

b) **hipótesis hemodinámica**, cuyos conceptos en los que se funda no es posible encuadrarlos sin tener en cuenta el tipo de lesión anatomopatológica que la arteriosclerosis determina a nivel de las carótidas y vertebrales.

El trastorno hemodinámico es, en efecto, distinto según nos hallemos frente a una rigidez de la pared arterial, a una estenosis o a una obliteración de la propia luz. Vamos a analizar en particular estas tres eventualidades porque es sobre ellas donde la intervención de factores desencadenantes actúan sobre el determinismo de la insuficiencia cerebro-vascular intermitente.

Rigidez de la pared arterial. Es de todos conocido un experimento elemental respecto a la dinámica de los fluidos introducidos de forma discontinua en un sistema hidráulico, según el cual el aporte circulatorio medio de un tubo rígido es menor que el de un tubo elástico recorrido por el mismo flujo. Se comprende, pues, con facilidad cómo la progresiva disminución de la elasticidad parietal vascular esté en condiciones potenciales de alterar con mayor o menor intensidad la hemodinámica sectorial.

Estenosis de la luz. Refiriéndonos siempre a ejemplos experimentales de física hidráulica, recordaremos cómo en un sistema de tubos rígidos por el que transcurre un fluido homogéneo con movimiento uniforme y régimen laminar, distal a un estrechamiento se produce una pérdida de presión y de aporte.

En estos sistemas es fácil calcular con fórmula matemática el valor crítico

de la estenosis a partir del cual se observa una notable disminución del aporte.

Para el sistema vascular, como es obvio, es distinto, sea por la **elasticidad** del sistema, sea por la **composición química** de la sangre (líquido no homogéneo), sea en fin por el **movimiento no uniforme** de la propia sangre.

No obstante, la medida efectuada con modernos fluxómetros electromagnéticos (**Crawford**) por encima y por debajo de estenosis carotídeas han permitido establecer cómo reducciones de calibre hasta del 50 % no comportan notables gradientes presores; en cualquier caso no se ha observado diferencia alguna de presión.

En la casuística de **Crawford** y colaboradores (7) los sujetos portadores de estenosis de dicha intensidad se encaminaban sólo a episodios transitorios y reversibles de déficit neurológico. Los pacientes con estenosis superiores al 50 % presentaban un notable gradiente pre-postestenótico y simultáneamente una sintomatología neurológica estable más bien grave.

Es evidente de que aquí nos interesa el primer tipo de pacientes. Pero está claro que para explicar la aparición de episodios isquémicos transitorios será preciso invocar otros factores, por ejemplo las variaciones de la presión sistémica, las variaciones de las resistencias periféricas distales a la estenosis, la viscosidad hemática, sobre las cuales llamaremos de modo sucesivo la atención.

Obliteración. También para lo que concierne a la obliteración es necesario referirse a ejemplos experimentales y precisamente a lo que sucede a continuación de la oclusión de la carótida en el cuello, método que los neurocirujanos adoptan antes de intervenir sobre el circuito vascular intracraneal en casos de aneurismas.

Sabemos que la oclusión instrumental de la carótida común en el cuello determina una caída de presión en el territorio que depende de ella, cuya intensidad viene por lo habitual expresada en tanto por ciento de la presión inicial. Tal caída se indica con el término «drop carotídeo», oscilando de uno a otro sujeto entre valores comprendidos del 20 al 1.80 % (11, 12).

Hay que anotar que el «drop carotídeo» es más elevado en los ancianos y repercute sobre todo el árbol arterial intracerebral.

Hay que advertir aún que la caída de presión expresada en tanto por ciento respecto a la presión inicial es idéntica tanto si está medida en la carótida inmediatamente distal a la oclusión como si lo está en las pequeñas arterias corticales.

Se supone que en la mayor parte de los sujetos el «drop carotídeo» tiende de manera progresiva a reducirse, por la intervención de los circuitos colaterales que intentan equilibrar la situación patológica hemodinámica inicial. Precisamente es sobre esta comprobación que se basan los métodos dirigidos a estimular circulaciones de compensación preparatorias de una ligadura definitiva. Son las maniobras de compresión intermitente sobre la carótida en el cuello.

Con lo antedicho se comprende con facilidad cómo la obliteración de la carótida común, producida con brusquedad, puede ser responsable del síndrome de insuficiencia cerebrovascular, cuya intensidad se halla en estrecha relación con el desarrollo de la circulación colateral.

Digamos, por último, que las acodaduras y el alargamiento de las arterias aferentes al cerebro, «kinking», pueden determinar por los mecanismos hemo-

dinámicos antes citados una caída de presión y aporte al circuito cerebral, capaz de desencadenar un síndrome de insuficiencia cerebrovascular. Todas las alteraciones señaladas hasta aquí pueden permanecer durante largo tiempo silenciosas bajo el aspecto clínico, siendo compensadas con rapidez por la activación de circuitos colaterales, que en el distrito encefálico son numerosos y se desarrollan a través del circuito de Willis.

No obstante, son capaces de determinar insuficiencia cerebro-vascular intermitente cuando, simultáneamente, existen factores desencadenantes de diversa naturaleza. Entre éstos recordemos la **hipotensión sistémica producida con brusquedad**, las **variaciones posturales** (p. e. cambios más o menos bruscos de la posición de la cabeza respecto al tronco, que ocasionan un importante trastorno hemodinámico de la circulación cerebral), las **modificaciones de la composición hemática** (aumento de la parte corpuscular sobre la plasmática) y, en fin, la **desviación hemática** producida entre distrito cefálico y otros distritos del organismo, posible por diversas circunstancias a causa de exigencias particulares funcionales de determinados sectores orgánicos donde las cambiantes exigencias metabólicas requieren un mayor aporte hemático para cubrir aquella demanda (p. e., el trabajo digestivo, el ejercicio físico, el empleo de vasodilatadores, etc.). En el ámbito de estas desviaciones, creemos debe llamarse la atención sobre un peculiar cuadro hemodinámico, hoy descrito con amplitud tras la primera descripción por **Contorni** (3, 4) en 1960 y sobre el cual, desde 1963, nosotros hemos aportado varias contribuciones (5, 6).

Nos referimos aquí al síndrome de succión subclavia, caracterizado, desde el punto de vista hemodinámico, por los siguientes elementos:

a) oclusión o estenosis de una subclavia antes de la emergencia de la vertebral; b) sustracción de sangre arterial a la circulación del cerebro; c) introducción de la sangre «succionada» en la subclavia, por debajo del sector ocluido, en correspondencia con la inosculación en ella de la vertebral hemolateral.

Tal situación hemodinámica comporta tres consecuencias fundamentales:

1. Existe un sufrimiento isquémico en el territorio braquial afectado (servido por la subclavia lugar de la oclusión o estenosis) menor de lo que correspondería a la intensidad de la lesión anatómica.

2. Puede producirse un comportamiento paradójico de las alteraciones a cargo del miembro afectado. En efecto, contra lo que suele ocurrir en los arteriopáticos que no sufren esta peculiaridad hemodinámica (en los cuales los trastornos se acentúan por el ejercicio del miembro interesado), en el «Subclavian Steal», al menos en parte de ellos, los trastornos son más intensos en reposo (parestias, frialdad cutánea, palidez del miembro) y, al contrario, se atenúan e incluso desaparecen con el trabajo muscular. Ello porque el ejercicio del miembro comprometido activa, por medio de un mecanismo de «sifonaje», la circulación de suplencia.

3. Existen trastornos isquémicos en el territorio cerebral mayores de cuanto comportarían las condiciones anatómicas de los vasos. En efecto, si el trastorno hemodinámico del distrito cerebral se redujese a la falta de aporte sanguíneo a través de la vertebral del lado lesionado (como ocurriría en el caso de obstrucción de la subclavia correspondiente a la emergencia de dicha vertebral), los trastornos circulatorios cerebrales serían mucho menos y con probabilidad

ausentes del todo (como hemos observado en pacientes con situaciones anatómicas de tal género).

En el «Subclavian Steal», en cambio, la vertebral no sólo no aporta sino que además sustrae sangre al tronco basilar y en cantidad evidente a juzgar por nuestras observaciones roentgencinematográficas y de las experiencias efectuadas en perros (17).

Se explica, por tanto, perfectamente, cómo estos pacientes pueden acusar trastornos circulatorios cerebrales (vértigos, lipotimias, amaurosis, etc.), aunque sean transitorios, más importantes que los del miembro superior.

RESUMEN

Los autores, tras unas breves disquisiciones anatómicas cervicales, pasan revista a cuantas causas principales pueden dar lugar a crisis de insuficiencia vasculo-cerebral transitorias. Señalan la existencia de dos hipótesis patogenéticas: embólica y hemodinámica. En este último aspecto, analizan la rigidez de la pared arterial, la estenosis de la luz del vaso y la obliteración y el papel de la circulación complementaria. Asimismo, se resalta la importancia de factores concomitantes como favorecedores de aquellos cuadros. Termina refiriéndose al Síndrome de Succión subclavia.

SUMMARY

The syndrome of intermittent cerebrovascular insufficiency is reviewed. Two pathogenic hypotesis are underlined: embolic and hemodynamic. Some considerations about the «Subclavian Steal Syndrome» are made.

BIBLIOGRAFIA

1. **Brown, B. ST.** y **Tissington Tatlow, W. F.:** Étude anatomo-radiologique de l'artère vertébrale. «Radiology», 81:80, 1963.
2. **Chiari,** citado por **Floriani** e **Col.:** La chirurgia delle arterie carotidi e vertebrali al collo. «Atti Soc. Ital. Chirurgia», 1:243, 1969.
3. **Contorni, L.:** Il circolo collaterale vertebro-vertebrale nella obliterazione dell'arteria succlavia alla sua origine. «Min. Chir.», 15:268, 1960.
4. **Contorni, L.:** Considerazioni chirurgiche da obliterazione del tratto iniziale dell'arteria succlavia con circolo collaterale vertebro-vertebrale e derivazione cefalo-brachiale (subclavian steal syndrome). «Min. Chir.», 22:602, 1967.
5. **Cospite, M.; Palazzolo, F.; Geraci, E.:** Considerazioni sulla fisiopatologia e sulla diagnostica della cosiddetta «Subclavian Steal». «Diagnostica e Terapia», 7:225, 1965.
6. **Cospite, M. y Palazzolo, F.:** Un caso di sindrome ischemica brachio-cefalica con circolo anastomotico vertebro-vertebrale che riattiva la succlavia sinistra (cosiddetta Subclavian Steal). «Min. Med.», 55:4.086, 1964.
7. **Crawford, E. S.; De Bakey, M. E.; Blaisdell, F. W.; Morris, G. C. Jr.; Fields, W. S.:** Hemodynamic alterations in patients with cerebral arterial insufficiency before and after operation. «Surgery», 48:76, 1960.
8. **Fiorani, P.; Speranza, V.; Benedetti, F. Jr.; Pistolesse, G. R.; Di Salvo, R.:** La chirurgia delle arterie carotidi e vertebrali al collo. «Atti 7° Congresso Soc. Ital. Chir.», 1:243, 1969.
9. **Gillespie, S. A.:** «Extracranial Cerebrovascular Disease and its Management.» Butterworths, London 1969.

10. **Hunt, R.:** The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesion of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. «Am. J. Med. Sec.», 147:704, 1964.
11. **Maspes, P. E.; Marassero, F.; Yenna, E.; Ayala, G. F.:** Observations expérimentales sur les effets hémodynamiques de l'occlusion de la carotide primitive au cou. «Neurochirurgie», 5:401, 1959.
12. **Maspes, P. E.; Marassero, F.; Genna, E.:** Indicazioni e incidenze della legatura delle arterie carotidi al collo. Fisiopatologia e ricerche sperimentali. «Min. Chir.», 14:505, 1959.
13. **Paulson, O. B.; Lassen, N. A.; Skinhj, E.:** Regional cerebral blood flow in apoplexy without arterial occlusion. «Neurology», 20:125, 1970.
14. **Powers, S. R.; Drislane, T. M.; Nevins, S.:** Intermittent vertebral artery compression, a new syndrome. «Surgery», 49:257, 1961.
15. **Pratesi, F.:** Ischemie cerebrali transitorie. «Card. Prat.», 14:1, 1963.
16. **Rees, J. E.:** Transient ischemic attacks. «Med. News-Trib.», 7:8, 1973.
17. **Reivich, M.; Holling, H. E.; Robert, B.; Toole, J. F.:** Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation. «New England J. Med.», 265:878, 1961.
18. **Stefanini, P.; Fiorani, P.; Pistolessa, G. R.; Catalano, L.; Benedetti-Valentini, F. Jr.; Di Salvo, R.; Pepe, P.:** Esperienze di terapia chirurgica nella insufficienza cerebro-vascolare da lesioni dei vasi arteriosi al collo. «Settim. degli Osped.», 8:331, 1966.
19. **Stefanini, P.:** Trattamento chirurgico della insufficienza cerebro-vascolare da lesioni ostruttive delle arterie cervical nel tratto extracranico. «Min. Med.», 58:1.048, 1967.
20. **Vallery-Radot, R.:** «The Life of Pasteur». Ed. Constable, London 1923.
21. **Whisnant, J. P.; Natsumoto, N.; Elveback, L. R.:** Transient cerebral ischemic attacks in a community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. «Mayo Clinic Proceedings», 48:194, 1973.
22. **Whisnant, J. P.:** «A Population Study of Stroke and TIA: Rochester, Minnesota Stroke», Ed. Churchill. Livingstone 1976, pág. 21.