

## MEDICINA AL DIA

### DEMENCIAS.

#### CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LAS DIFERENCIAS ENTRE LA DE ALZHEIMER CON LOS OTROS SINDROMES DEMENCIALES

Dr. Juan R. Santoni M.

Profesor de Neurología, Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD),  
Neurólogo del Centro de Rehabilitación y del Instituto Nacional de Endocrinología (INDEN)

Conferencia dictada el 10 de octubre de 1988 en la Casa de Francia

#### TIPOS ETIOLOGICOS Y CLINICOS DE DEMENCIA

1. Alzheimer presenil y senil
2. Demencia del Parkinson
3. Demencia vascular, antes arteriosclerótica
4. Por hidrocefalia a presión normal
5. Hereditaria de Huntington
6. Enf. de Creutzfeldt-Jakob
7. Relacionada con el S.I.D.A.
8. Parálisis general progresiva
9. Demencias sintomáticas de enfermedades metabólicas
  - Leucodistrofia metacromática
  - Lipidosis
  - Enf. Pick.

#### ALZHEIMER. DEFINICION ANATOMOPATOLOGICA Y CLINICA

La Demencia de Alzheimer es la más frecuente, especialmente cuando se ha desestimado el uso o el concepto previo de la entidad conocida como Demencia Senil. Esta

variación de concepto viene por realizaciones en los últimos años de que las lesiones como las placas argirófilas que antes se creían características solamente de la Senil, siempre se acompañan de la presentación de nidos o marañas neurofibrilares, haciendo por lo tanto incorrecta la persistencia de dos patologías distintas. Las diferenciaciones fueron especialmente clínicas y Amaducci le atribuye a Kraepelin la creación, a fuerza de su prestigio, de la diferenciación nosológica de las dos entidades.<sup>1</sup> En realidad, hay escasas diferencias clínicas fuera de la edad de instauración. Veremos que habrá una diferenciación de localización, pues si bien Alzheimer enfatizó la alteración fronto-occipital, en la actualidad se considera como eminentemente fronto-temporo-parietal.

Personalmente creo que el uso de la palabra senil es un insulto a todas las personas ancianas que aun teniendo senilidad física no presentan deterioro mental. Algo similar ocurre con las enfermedades llamadas tropicales cuando no todos nosotros, los tropicales, las padecemos.

#### EPIDEMIOLOGIA

Una vez que se consideró a la forma presenil como la misma que aparece en la senilidad, en los últimos 10 años, la epidemiología tuvo que cambiar. Hay que tomar en



cuenta que los estudios epidemiológicos efectuados en los países escandinavos y anglosajones tienen que variar en relación con un país como el nuestro por las diferencias de énfasis poblacional. En aquellos países el esquema de proporciones de edades al disminuir la mortalidad, aunque lo haga también la natalidad, se constituyen en columnas. En cambio en nuestros países, al ocurrir una elevada natalidad y a pesar de la gran mortalidad infantil, el aspecto es de una pirámide con los viejos en el apex y los niños en la base. Como la expectativa de vida ha aumentado más aun en aquellos países, más ancianos llegan a la edad en donde comienzan a ocurrir tasas mayores de prevalencia, incidencia y por qué no, también de mortalidad elevada para la enfermedad de Alzheimer. Citando de un extenso estudio efectuado por Mas, Alperovitch y Derouesne,<sup>2</sup> vemos que en primer lugar la mortalidad va aumentando de 3.5 por millón antes de los 60 años, pasa a 976 después de los 75. La prevalencia, que es la proporción de una población afectada por enfermedad y que se expresa como una tasa entre 100 habitantes enfermos, de los 65 años en adelante puede ser de 1 al 5.8 por 100. Depende mucho esta proporción de la metodología, pero todos los autores están claros en que es más importante en la mujer que en el hombre.

La incidencia es el número de nuevos casos reportados de una enfermedad en una población total y en un intervalo dado del tiempo; se expresa en 1,000 habitantes por año. En el caso de Alzheimer, ésta aumenta en forma exponencial con la edad. Se encuentra por el orden de 0.01 por 1,000 entre los 40 y los 60 años, aumentando a 1 por 1,000 entre los 65 y los 74, pero de aquí en adelante llega al 10 por 1,000 habitantes. Como es posible adivinar, con estas cifras aumenta la preocupación de encontrar uno o varios factores etiológicos que pudiesen llevar a terapéuticas preventivas.

## ETIOLOGIA

Se han barajado elementos familiares, genéticos, sexuales, más otros socioeconómicos, incluyendo intoxicaciones y el traumatismo craneal como importantes.

En el aspecto socioeconómico no parece haber variaciones importantes. Los antecedentes familiares parecen indicar en algunos estudios escandinavos que los miembros de primer grado de familias de pacientes que padecen el Alzheimer tienen cuatro veces más riesgo de presentarla que las otras personas de la misma edad en la población general. Este concepto no ha sido admitido como final.

La Trisomía 21 se ha sugerido desde los estudios de Heston.<sup>3</sup> Desde el punto de vista anatomopatológico Mann examinó cerebros<sup>4</sup> de 12 casos de Down de más de 53 años, por cierto algo contrario a la expectativa de vida usual de éstos, encontrando que existían numerosas placas argirófilas y nidos neurofibrilares en áreas corticales y subcorticales. Encontró que en el hipocampo de los pacientes con Down habían más placas y nidos que en los 10 de Alzheimer con los que había hecho la comparación: había, sin embargo, una menor pérdida relativa neuronal y de la mediana de los nucleolos en el síndrome de Down que en

el de Alzheimer. Fuera de esta similitud patológica no se ha insistido en una etiología conjunta.

## ANATOMIA PATOLOGICA Y FISIOPATOLOGIA

Las lesiones de las placas Argirófilas y de los nidos o marañas neurofibrilares aparecen en la corteza cerebral con un énfasis especial en el cerebro basal anterior y en la llamada vía perforante que va desde las capas II y III del lóbulo parahipocámpico al giro dentado. Hyman encuentra intensificada la aparición de nidos neurofibrilares 5-5a en las células parahipocámpicas y de las placas en las terminaciones de la vía; en donde además se altera el metabolismo de la Acetilcolinesterasa. Rasool también pudo ver disminuida la actividad de la AcoE en el núcleo amigdalino<sup>6</sup> en un trabajo en el que se evaluaba la disminución de células colinérgicas en el núcleo de Meynert. Davies<sup>7</sup> observa no sólo disminución de la densidad neuronal, sino también disminuciones del árbol sináptico neuronal de orden de un 25% en las capas II y III y 36% en la V del lóbulo temporal y 27% de la V del lóbulo frontal.

Hay otros elementos patológicos microscópicos que resaltan aún: primero, un hecho conocido desde los trabajos de Newman en el 1961 y que Esiri<sup>8</sup> vuelve a enfatizar en 1987 y es la presentación de degeneración amiloide que se encuentra en las arterias cerebrales. Segundo: el defectuoso ensamblaje microtubular<sup>9</sup> aun en presencia de neurofilamentos no afectados, más la variación de las llamadas varicosidades colinérgicas que están disminuidas en el lóbulo frontal y temporal.<sup>10</sup> Este dato es parte de un estudio de Francis quien a la vez evaluaba el contenido y la liberación cerebral de la somatostatina del cerebro de los pacientes con Alzheimer en biopsias (o autopsias) encontrándola anormal en el lóbulo temporal. En cambio otros autores como Tamminga<sup>11</sup> encontraron la somatostatina baja en el L.C.R. y correlacionaron el grado de reducción con el índice de defecto intelectual y con la disminución de la utilización de glucosa cortical en la tomografía de emisión de positrones; en especial del lóbulo parietal. Estos mismos encontraron en el P.M., que en la porción parietal posterior había menor concentración de la inmunorreacción de la sustancia parecida a la somatostatina (IRpS).

Utilizando el método de la emisión de fotones y la captación de I 123 con Iofetamina hidroclicorada con la cámara gamma, Johnson encontró también una reducción de actividad del lóbulo parietal posterior.<sup>12</sup> Otras investigaciones concernientes a la Vasopresina,<sup>13</sup> sustancia considerada como necesaria en el aprendizaje y la memoria, la encontraron disminuida en el hipocampo, nucleus accumbens y en el globo pálido interno. Robison ha sugerido que existe un defecto en los mecanismos de reparación del ácido desoxirribonucleico celular que pudiese ser demostrado incluso en células linfoblásticas.<sup>14</sup>

Finalmente se han investigado los aminoácidos neurotransmisores y una sustancia similar a la corticotrofina en esta entidad. Ellison<sup>15</sup> evalúa al glutamato, aspartato, taurina, alanina y al GABA en regiones corticales y en



estructuras basales; encuentra al GABA disminuido en el lóbulo temporal y al glutamato en las cortezas frontal y temporal inferior. A su vez Whitehouse encuentra en las demencias del Alzheimer, Parkinsoniana y en la de la Parálisis Supranuclear Progresiva, una disminución de la inmunorreactividad de una sustancia parecida a la corticotropina en los lóbulos frontal temporal y occipital. Correlaciona a éstos con una disminución de la enzima Acetil-transferasa, que es una catalizadora en la formación de la acetilcolina.<sup>16</sup> Kanfer, por otro lado, encuentra una reducción del 63% de la fosfolipasa D (que hace liberar la colina de la lecitina en el tejido cerebral) junto con reducción del 58% de la acetilcolina transferasa<sup>17</sup> mencionada arriba. Un cofactor de la hidroxilación de varios aminoácidos que es el Biopterin se ha encontrado disminuido en el L.C.R.<sup>18</sup> Vemos pues cómo se afectan severamente los lóbulos frontal, temporal e hipocámpico con menor lesión parietal, siendo mínima en el occipital en el aspecto anatómico, mientras que en el aspecto clínico y fisiopatológico aparecen las consiguientes disminuciones de enzimas, precursores e incluso neurotransmisores.

Es interesante la variabilidad clínica del Alzheimer. Evolucionan con el síndrome demencial común, pero con la aparición tardía de ataques epilépticos descritos por Hauser, en casi una quinta parte de los pacientes, pues aparecen mioclonías en 10% y ataques generalizados o focales en otro 10%.<sup>19</sup>

## PARKINSON

La demencia en la enfermedad de Parkinson es quizás tan o más importante, por las posibilidades de supervivencia, si bien se discuten mucho las similitudes etiológicas con el Alzheimer. La etiología del Parkinson parece ser poco discutible; procesos previos encefalíticos virales que ocurren varias décadas antes como la Encefalitis de von Economo o la influenza epidémica. En la República Dominicana he descrito lo importante de la etiología sífilítica,<sup>20</sup> pues encontramos casi una tercera parte de los Parkinsonianos con evidencia de neurosífilis y en cambio un solo caso con posible etiología de Encefalitis de von Economo. También se ha citado la intoxicación por Co y por Manganeso. Parecida a éstas es la intoxicación con Metil-feniltetra-hidropiridina. Se ha descrito un caso de intoxicación por Metano<sup>21</sup> que siguiendo a la acidosis metabólica y el coma, quedó con un Parkinson, una afectación parapléjica, más una alteración de los potenciales evocados visuales: se le encontró una lesión putaminal en el TAC 12 meses después.

Recordemos la etiología iatrogénica por ingesta prolongada de fenotiazínicos y de inhibidores del calcio<sup>22</sup> como la flunarizina (Sibelium) o la cinarizina (Sturgenon). Incluso se ha propuesto<sup>23</sup> la hipótesis de que el Alzheimer, el Parkinson y la Enfermedad de la Neurona Motora (ELA) sean debidas a factores ambientales que dañan regiones específicas del sistema nervioso central de forma asintomática pero que décadas después quedan propensas o receptibles a interactuar con la atrición neuronal causada por la edad.

## ANATOMIA PATOLOGICA

Es indudable que la lesión en este proceso radica en la sustancia nígrica y que en los ganglios basales se pueden encontrar los corpúsculos de Lewy quedando junto con lesiones del globo pálido como una enfermedad extrapiramidal; sin embargo, Ditter describe en 20 cerebros de pacientes con Alzheimer los mismos cuerpos de Lewy y pérdida neuronal y gliosis en los núcleos pigmentados que en el Parkinson. Observa que había ocurrido rigidez parkinsoniana en el 80% de los que tenían estos cambios, apareciendo rigidez en sólo el 14% de los que no tenían estas lesiones.<sup>24</sup> Así es que se puede hacer una relación no

apareciendo rigidez en sólo el 14% de los que no tenían estas lesiones.<sup>24</sup> Así es que se puede hacer una relación no sólo ambiental etiológica, sino también patológica con la demencia de Alzheimer. Recordamos que años atrás se describía en la clínica de la llamada demencia senil una marcha y un temblor que era similar al parkinsoniano. Se comprende que en el Parkinson, aparte de la lesión de las células dopaminérgicas, haya alteraciones de las células colinérgicas y de sus conexiones que afecten al lóbulo frontal. Por esto Agid y otros colaboradores como Pillon han insinuado que el uso de anticolinérgicos (por ejemplo: el Trihexifenidol) sean deletéreos para los pacientes parkinsonianos; acelerando la demenciación natural de la enfermedad.<sup>25</sup>

En el aspecto neuropatológico es indudable que la lesión principal es de las vías catecolaminérgicas, pero en el sistema extrapiramidal hay unos circuitos que son de distinta naturaleza neurotransmisora. El sistema nígrico-estriado-hipotálamo-rúbrico-olivo-espinal es el dopaminérgico-catecolamínico que evoca los movimientos auxiliares. En cambio el sistema colinérgico y gabaérgico está constituido por la corteza neocórtex-tálamo-corteza motora inhibiendo los movimientos innecesarios. Este último estaría envuelto en el proceso demencial. Al igual que en el Alzheimer, se ha evaluado la inmunorreactividad de la sustancia parecida a la somatostatina y su relación con la demencia parkinsoniana. Jolkonen de Finlandia<sup>26</sup> encontró que el nivel de esta sustancia estaba disminuida en el LCR de estos pacientes Parkinsonianos en relación con los controles, aun más en los parkinsonianos demenciados. En este estudio también se observaron disminuciones en el ácido vanilmandélico pero no de la Acetilcolinesterasa.

Clínicamente se han recogido alteraciones en las actividades visuo espaciales y psicomotoras. También se ha observado que usando los potenciales evocados auditivos de larga latencia el N1, N2 y el P3 están muy prolongados en los parkinsonianos demenciados en comparación con los no demenciados.<sup>27</sup> Taylor ha estudiado las respuestas a la medicación antiparkinsoniana con la demenciación, pero no hubo realmente correlación.<sup>28</sup>

## DEMENCIA VASCULAR

También llamada multinfarto y que antes se conocía



como Aterioesclerótica, es también frecuente siendo su etiología comprensible. Si un sujeto va presentando infartos cerebrales, aunque pequeños e incluso casi asintomáticos, a la larga sufrirá un deterioro mental que se relacionaría con lesiones especialmente del lóbulo frontal, pero también en el hipocampo. La etiología es la de la enfermedad oclusiva cerebral entrando en riesgo los diabéticos, los hipercolesterolémicos, los hipertensos. En la patología se va produciendo una disminución del volumen total cerebral con aumento de los surcos, ocurriendo una dilatación ventricular de tipo ex-vacuo. La sintomatología es en brotes de lesiones isquémicas cerebrales con la presentación de una TAC típica por la multiplicidad de infartos y en el EEG por focos cortico-subcorticales.

#### LA DEMENCIA POR HIDROCEFALIA A PRESION NORMAL

Es en realidad de carácter intermitente, ocurriendo después de traumas craneales, hemorragias subaracnoideas o infecciones cerebrales. La hidrocefalia produce una reducción del flujo de la arteria cerebral anterior que a su vez da lugar a deterioros celulares en el área de irrigación de esta arteria. Es importante descubrir esta entidad, pues es tratable quirúrgicamente con la instauración de un puente ventrículo-venoso a la vena cava o a la misma aurícula (o al peritoneo) que reducen lentamente la dilatación ventricular. La sintomatología es característica. Marcha espástica de pies de plomo, incontinencia vesical, demencia de instauración lenta, síndrome parkinsoniano más la presentación en la tomografía axial computarizada de extensa dilatación ventricular con hipodensidad periventricular. El pronóstico es variable. Thomsen<sup>29</sup> estudia 40 pacientes que fueron examinados neuropsicológicamente antes de la operación y 12 meses después. Encontró 16 mejorados, 19 con escasos cambios y 5 empeorados: el resultado positivo dependió de haber conocido la causa, de evoluciones rápidas y de flujo bajo del LCR, y de surcos más bien pequeños con escasa hipodensidad periventricular en el TAC. Si todos estos factores estaban presentes, entonces había recuperación del 80%. Graff-Radford observa<sup>30</sup> que si los síntomas de la marcha se presentan antes de la demenciación el resultado operatorio es siempre mejor.

#### LA COREA HEREDITARIA DE HUNTINGTON

Es frecuente en la República Dominicana con focos de localización en Samaná, San Juan de la Maguana y Moca. Está relacionada a nombres anglosajones en Samaná. Es un proceso de carácter dominante que al comenzar en la edad media del individuo permite que se haya ya reproducido. Es conocido desde hace unos dos años la exacta localización cromosómica, permitiendo no sólo el diagnóstico, quizás fatídico, de los que la van a padecer, sino que en un futuro la ingeniería genética permita desviar el proceso abiográfico. Se caracteriza por una gliosis o astrocitosis marcada acompañada de pérdida neuronal de las células pequeñas del putamen, globo pálido, núcleo cauda-

do y de las capas III, V y VI de la corteza motora frontal y de las células del hipocampo. Hay gran dilatación ventricular.

La alteración neurofisiopatológica pudiese tomarse como base para investigaciones que demuestren el riesgo en un familiar. El uso de la tomografía con emisión de positrones ha sido variable en su capacidad de diferenciación. Mazziotta<sup>31</sup> estudia con el Scan de emisión de positrones, 58 asintomáticos riesgosos, 10 sintomáticos y 27 controles y encuentra que todos los sintomáticos tenían disminuido el metabolismo glucosado en el Caudado y que 18, de los 58 asintomáticos, se constituían en riesgosos por también tenerlo así.

En cambio, Young<sup>32</sup> encuentra que 29 riesgosos de la enfermedad de Huntington tienen con el PET tasas metabólicas de glucosa en el caudado consideradas normales, pues ninguna estaba por fuera de la desviación standard de los controles normales. En cambio, en las fases I y II de la enfermedad ya instaurada sí hubo efectivamente una disminución de la captación del caudado por la glucosa (usaron [18 F]2 fluoro-2-deoxi-D glucosa). Se ha estudiado el número y la función de los receptores benzodiazepínicos en el cerebro de 6 casos de Huntington, pareados con controles en edad, sexo y retardo al efectuar el post-mortem. El número de receptores benzodiazepínicos y del GABA encontrados alostéricamente estaba incrementado en un 30 a 40% en las áreas corticales A-9 y A-10 solamente; en cambio el grado de enfatización de la captación de [3 H] diazepam para una dosis de GABA y/o pentobarbital estaba significativamente disminuida.<sup>33</sup> Finalmente Gramberger estudia los desplazamientos de los cationes Ca, Mg, Na y K, los neurotransmisores putativos y el contenido proteico de las cortezas frontales, Putamen y Sustancia Nígrica, encontrando aumentos del Na y disminuciones del K en corteza frontal con el doble de desplazamiento en el Putamen.<sup>34</sup> Vemos, pues, que hay alteraciones fisiológicas en los ganglios basales, especialmente en el sistema inhibitor de los movimientos innecesarios con afectación también del lóbulo frontal. El diagnóstico se efectúa por la historia familiar, por la TAC y por un electroencefalograma extremadamente aplanado que nos diferenciara con la siguiente patología viral.

#### LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob fue considerada como una demencia presenil por muchos años, hasta que Gadjusek demuestra que es una enfermedad por virus lento similar al Kuru de Nueva Guinea con un retardo clínico de unos 5 años entre el contagio y la aparición clínica. Es causada por un virus tipo prion capaz de resistir esterilización química y que tiene en el Vishna patología animal parecida. Presenta en el aspecto anatomopatológico una degeneración esponjiforme con ampollas de desaparición de sustancia cerebral y con marcada astrocitosis de los ganglios basales y de la corteza cerebral. Se ha recogido un caso de claro énfasis unilateral hemisférico.<sup>35</sup> Brown revisa en 1987 la literatura para un trabajo sobre la epidemiología reportando en Francia 329 casos en 15 años. La tasa de



mortalidad es de 0.5 a 0.6 por millón, aunque en París es de 1.2 por millón. Se observó familiar en el 6%, pero si bien los casos estaban esparcidos por toda Francia, no se revelaron contactos, ni hubo tampoco relación con factores socioeconómicos, ni traumáticos, ni de cirugía con la excepción de un caso de infección de un neurocirujano.<sup>36</sup> Un año antes Brown había publicado con Gadjusek un artículo con el análisis clínico de 230 casos neuropatológicamente verificados. Observaron que había igualdad en los sexos, que las edades estaban entre 55 y 75 años (promedio 61.5), que había casos familiares, que había síntomas prodrómicos no específicos pero que cuando el proceso mental comenzaba, había rápida evolución en 20%, que 36% tenían síntomas cerebelosos o visuales, que la rigidez extrapiramidal, los mioclonos y la periodicidad del EEG era tardía; que habían movimientos involuntarios en el 95% y que si bien la duración promedio era de 7 años, 6 1/2, 90% habían muerto antes del año.<sup>37</sup> Un estudio japonés encabezado por Kuroda encuentra que en 16 pacientes japoneses había una relación con los perfiles de histocompatibilidad tipo HLA DR w53 y HLA DQ w3 sugiriéndose un elemento genético común en la susceptibilidad al virus de Creutzfeldt-Jakob.<sup>38</sup>

#### SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Es preocupante la aparición de un cuadro de demencia tipo Alzheimer en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Aparte del hecho de que se sugiere que este virus se replique en el cerebro, encontramos que el virus puede ser transitorio en su paso por el cerebro. Claro está que las infestaciones cerebrales de carácter oportunista como el toxoplasma o el CMV contribuyen a la muerte con enfermedad progresiva mental o focal cerebral.

Gartner hace un cultivo primario de una biopsia cerebral de un seropositivo con demencia progresiva, obteniendo un número pequeño de células monocitoides que revelan actividad contraria a la Transcripasa por 100 días. La electromicroscopia demostró que eran viriones. Aunque no se demostró replicación, los virus de este cultivo primario fueron transmitidos a células T con transitoriedad, pero otros se transmitieron a monocitos macrofagos que produjeron virus por 120 días.<sup>39</sup>

La parálisis general progresiva es de una incidencia actual por debajo incluso de la de C-J. Vemos pocos casos ocurriendo nuestro último con una sintomatología más bien parecida a la del Alzheimer.

#### DEMENCIAS POR PROCESOS METABOLICOS

En primer lugar se han descrito casos de Leucodistrofia Metacromática de instauración tardía y/o familiar<sup>40-41</sup> cuyo diagnóstico se confirma por la disminución de Arilsulfatasa A en los leucocitos periféricos. En la primera publicación habían 4 casos familiares entre los 15 y 21 años con biopsia del nervio Sural, mostrando macrofagos con material metacromático, mientras que en la segunda era un

paciente de 38 años diagnosticado por mucho tiempo de Esquizofrenia. Hay casos de Gangliosidosis cerebral tardías como en las neuropiloidosis tipo Kufs, si bien la amaurosis y las mioclonias permiten su diferenciación. Finalmente llegamos a la demencia presenil de Pick, de la que hemos tenido un caso. Esta es una enfermedad relacionada con otros procesos y en una misma familia como la enfermedad de Friedreich y el Charcot Marie Tooth. Se presentan células rellenas de una sustancia anormal que toman formas aglobadas.

En los lóbulos temporal y frontal se reducen los gangliosidos del tipo N acetilgalactosamina G (D 1a) mientras aumentan los del tipo G (T1a) y G (D2) en la sustancia blanca.<sup>42</sup> Usando [18F]F.F.D.G. y tomografía de emisión de positrones, Kamo encuentra un considerable decremento de la tasa metabólica de glucosa en el cortex frontal.<sup>43</sup>

#### REFERENCIAS

1. Amaducci, LA, Rocca, WA, Schoenberg, BS. (1986) Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: How history can clarify nosology. *Neurology*, 36: 1497-1499.
2. Mas, JL, Alperovitch, A; Derouesne, C. (1987) Epidemiologie de la demence de type Alzheimer. *Rev. Neurol. (Paris)* 143: 161-171.
3. Heston, LL; Mastri, AR; Anderson, VE; White, J. (1981) Dementia of the Alzheimer type, clinical genetics, natural history and associated conditions. *Arch Gen Psychiatr.* 38: 1085-1090.
4. Mann, DMA; Yates, PO; Marcyniuk, B; Ravindra, CR. (1987) Loss of neurones from cortical and subcortical areas in Down's syndrome patients at middle age. Quantitative comparisons with younger Down's patients and with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 80: 79-89.
5. Hyman, BT; Van Hoesen, GW; Kromer, LJ; Damasio, AR. (1986) Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 20: 472-481.
- 5a. Hyman, BT; Kromer, LJ; Van Hoesen, GW. (1987) Reinnervation of the hippocampal perforant pathway zone in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 21: 259-267.
6. Rasool, CG; Svendsen, CN; Selkoe, DJ. (1986) Neurofibrillary degeneration of cholinergic and noncholinergic neurons of the basal forebrain in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 20: 489-495.
7. Davies, CA; Mann, DMA; Sumpter, PQ; Yates, PO. (1987) A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 78: 151-164.
8. Esiri, MM; Wilcock, GK. (1986) Cerebral amyloid angiopathy in dementia and old age. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49: 1221-1226.
9. Iqbal, K; Grundke-Iqbal, I; Zaidi T, et al. (1986) Defective brain microtubule assembly in Alzheimer's disease. *Lancet* 2/8504: 421-426.



10. Francis, PT; Bowen, DN; Lowe, SL, et al. (1987) Somatostatin content and release in cerebral biopsies from demented patients. *J. Neurol. Sci.* 78:1-16.
11. Tamminga, CA; Foster, NL; Fedio, P et al. (1987) Alzheimer's disease: Low cerebral somatostatin levels correlate with impaired cognitive function and cortical metabolism. *Neurology* 37:161-164.
12. Johnson, KA; Mueller, ST; Walshe, TM, et al. (1987) Cerebral perfusion imaging in Alzheimer's disease. Use of single photon emission computed tomography and iofetamine hydrochloride I 123. *Arch. Neurol.* 44: 165-168.
13. Mazurek, MF; Beal, MF; Bird, ED; Martin, JB. (1986) Vasopresion in Alzheimer's disease. A study of postmortem brain concentrations. *Ann. Neurol.* 20: 665-670.
14. Robison, SH; Munzer, JS; Tandan, R; Bradley, WG. (1987) Alzheimer's disease cells exhibit defective repair of alkylating agent-induced DNA damage. *Ann. Neurol.* 21: 250-258.
15. Ellison, DW; Beal, MF; Mazurek, MF, et al. (1986) A post-mortem study of amino acid neurotransmitters in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 20: 616-621.
16. Whitehouse, PJ; Vale, WW; Sweig, RM, et al. (1987) Reduction in corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in cerebral cortex in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 37: 905-909.
17. Kanfer, JN; Hattori, H; Orihel, D. (1986) Reduced phospholipase D activity in brain tissue samples from Alzheimer's disease patients. *Ann. Neurol.* 20: 258-267.
18. Kay, AD; Milstein, S.; Kaufman, S, et al. (1986) Cerebrospinal fluid biopterin is decreased in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 34: 996-999.
19. Hauser, WA; Morris, ML; Heston, LL; Anderson, VE. (1986) Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 36: 1226-1230.
20. Santoni, JR. (1978) Visión actual de neurosífilis. III Congreso Dominicano de Dermatología. Ponencia, Sept. 1978.
21. Bourrat, Ch.; Riboullard, L.; Flocard, F. et al. (1986) Voluntary intoxication with Methanol. Severe regressive encephalopathy with abnormal CT scan images. *Rev. Neurol. (Paris)* 142: 530-534.
22. Santoni, JR. (1988) Comunicación personal.
23. Caine, DB; Eisen, A; McGeer, E; Spencer, P. (1986) Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and motoneuron disease, abiotrophic interaction between ageing and environment. *Lancet* 2/8515:1067-1070.
24. Ditter, SM; Mirra, SS. (1987) Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology* 37: 754-760.
25. Agid, Y.; Ruberg, M.; Dubois, B.; Pillon, B; Javoy-Agid, F. (1985) Parkinson and dementia. *Zeitschrift fur neurologie*, abstracts of XIII World Congress of Neurology, Springer International, suppl vol 232:33.
26. Jolkkonen, J; Soininen, H; Halonen, T et al. (1986) Somatostatin-like immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease and its relation to dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49: 1374-1377.
27. Goodin, DS; Aminoff, MJ. (1987) Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 21:90-94.
28. Taylor, AE; Saint-Cyr, JA; Lang, AE. (1987) Parkinson's disease. Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain* 110: 35-51.
29. Thomsen, AM; Borgesen, SE; Bruhn, P; Gjerris, F. (1986) Prognosis of dementia in normal-pressure hydrocephalus after a shunt operation. *Ann. Neurol.* 20: 304-310.
30. Graff-Radford, NR; Godersky, JC. (1986) Normal pressure hydrocephalus. Onset of gait abnormality before dementia predicts good surgical outcome. *Arch. Neurol.* 43: 940-942.
31. Mazziotto, JC; Phelps, ME; Pahl, JJ, et al. (1987) Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *New Engl. J Med* 316: 357-362.
32. Young, AB; Penney, JB; Starosta-Rubinstein, S, et al. (1987) Normal caudate glucose metabolism in persons at risk for Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 44: 254-257.
33. Trifiletti, RR; Snowman, AM; Whitehouse, PJ, et al. (1987) Huntington's disease: Increased number and altered regulation of benzodiazepine receptor complexes in frontal cerebral cortex. *Neurology* 37: 916-922.
34. Gramsbergen, JB; Veenma-Van der Duin, L; Venema, K; Korf, J. (1986) Cerebral cation shifts and amino acids in Huntington's disease. *Arch Neurol.* 43: 1276-1281.
35. Yamanouchi, H; Budka, H; Vass, K. Sr. (1986) Unilateral Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 36: 1517-1720.
36. Brown, P.; Cathala, F; Raubertas, RF, et al. (1987) The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 37: 895-904.
37. Brown, P; Cathala, F; Castaigne, P; Gadjusek, DC. (1986) Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann. Neurol.* 20: 597-602.
38. Kuroda, Y; Kaneoka, H; Shibusaki, H. et al. (1986) HLA study of Japanese patients with Creutzfeldt-Jakob disease: Significant association with HLA-DQw3. *Ann. Neurol.* 20: 356-359.
39. Gartner, S; Markovits, P; Markovits, DM, et al. (1986) Virus isolation from and identification of HTLV-III/LAV-producing cells in brain tissue from a patient with AIDS. *J. Am. Med. Assoc.* 256: 2365-2371.
40. Alves, D; Pires, MM; Guimaraes, A; Miranda, MC. (1986) Four cases of late onset metachromatic leucodystrophy in a family: Clinical, biochemical and neuropathological studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49: 1423-1426.
41. Waltz, G; Harik, SI; Kaufman, B. (1987) Adult metachromatic leucodystrophy. Value of computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging of the brain. *Arch. Neurol.* 44: 225-227.
42. Kamp, P; Den Hartog Jager, WA; Maathuis, J. et al. (1986) Brain gangliosides in the presenile dementia of Pick. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49: 881-885.
43. Kamo, H; McGeer, PL; Harrop, R, et al. (1987) Positron emission tomography and histopathology in Pick's disease. *Neurology* 37: 439-445.