

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

ASPECTOS NEUROLOGICOS DEL DETERIORO Y DEMENCIA

* Dr. Jaime Court L.
Dr. Marco A. Soza M.

Se define la demencia como un decaimiento crónico de las funciones mentales, que se manifiesta en el pensamiento, memoria, rendimientos y conducta. Se presenta un deterioro de la memoria y compromiso del pensamiento abstracto (interpretación concreta de proverbios, dificultad para establecer semejanzas y diferencias, dificultad para definir palabras o conceptos), de la habilidad para el cálculo, de la capacidad de aprendizaje, orientación espacial y del juicio. Estas son las características esenciales, pero también puede encontrarse labilidad del afecto o una persistente alteración del ánimo, quiebre de las normas éticas, aparición de rasgos nuevos de la personalidad o exageración de los preexistentes, así como disminución de la capacidad para tomar decisiones independientes.

Estimamos que no deben confundirse el deterioro y demencia con las sicosis agudas exógenas, como ocurre en algunas publicaciones. Por esto los episodios de confusión mental, delirio o alucinaciones secundarios a drogas, deficiencia aguda de tiamina, lupus, endocrinopatías, etc., al ser clínicamente diferentes al deterioro mental, no se han incluido en el presente análisis.

La diferencia entre deterioro y demencia es sólo cuantitativa, siendo esta última expresión de una mayor intensidad del trastorno. Incluso muchos autores usan ambos términos indistintamente, pues estiman que no es posible precisar donde termina el deterioro y empieza la demencia.

Aunque los cuadros clínicos que conducen a la demencia han sido analizados desde muy antiguo, es en los últimos años donde han adquirido especial importancia, debido a que muchas de sus causas pueden en la actualidad ser reversibles parcial o totalmente con un tratamiento adecuado. Es por esto que debe intentarse establecer la etiología en todo paciente con deterioro mental, pues puede ser susceptible de tratar. También ha quedado aclarado en los últimos años

que en ocasiones las manifestaciones mentales pueden pasar desapercibidas, haciéndose evidentes los síntomas somáticos (alteraciones de la marcha, incontinencia esfinteriana, etc.) que pueden constituir el motivo de consulta. Sin embargo, el hallazgo al examen físico de elementos que indican un daño encefálico difuso (que como veremos son muy fáciles de buscar) permiten al médico sospechar el diagnóstico y evaluar más detalladamente el decaimiento intelectual.

SEMIOLOGIA

En general, el correlato anatómico del deterioro y demencia es una atrofia extensa de la corteza cerebral. Por esto, con mucha frecuencia se pesquisan al examen neurológico una serie de signos propios de los daños encefálicos difusos. Entre estos podemos distinguir:

1. alteraciones de los movimientos corporales
2. trastornos gnósticos práxicos y del lenguaje
3. alteraciones esfinterianas

1. Alteraciones de los movimientos corporales

Es frecuente que el motivo de consulta de un paciente con deterioro sea un desequilibrio en la marcha, incluso con caídas frecuentes. A medida que ésta progresa, puede llegar a ser tan intensa que lleva a la imposibilidad de mantenerse en pie sin apoyo o a caminar. Sin embargo, las pruebas específicas para medir coordinación motora ("pruebas cerebelosas") o la medición de las fuerzas no revelan alteraciones y el paciente curiosamente, estando en decúbito, es capaz de realizar prácticamente cualquier movimiento.

Otras veces, aparecen alteraciones de la marcha de tipo piramidal, presentando una paraparesia espástica, arrastrando con gran esfuerzo ambas extremidades inferiores, que se mantienen extendidas como columnas rígidas. Es decir, sin acompañarse de la flexión de cadera, rodilla y tobillo propios del deambular normal.

Pueden presentarse también alteraciones del sistema extrapiramidal, con una marcha a pasos pequeños, parecida a la de la enfermedad de Parkinson. Se deambula con el tronco flectado y escasez de movimiento asociados de los brazos. A veces esto se acompaña de una bradikinesia o lentitud que engloba todos los movimientos. Incluso puede acompañarse de acentuados trastornos en los movimientos de la musculatura dependiente de los pares craneanos bulbares, constituyéndose el cuadro denominado síndrome o parálisis pseudo bulbar.

Reflejos patológicos: en pacientes deteriorados, uno de los síntomas más frecuentes es la liberación de reflejos primitivos, como el de prehensión y succión.

El reflejo de prehensión se desencadena por un estímulo táctil en la palma de la mano, especialmente en la región entre el pulgar y el índice, junto a una tracción de los músculos flexores de los dedos. A consecuencia de esta combinación de estímulos táctiles y propioceptivos, el pulgar del paciente se aduce y los otros dedos se doblan en una posición mantenida de flexión. Este reflejo se libera en lesiones del lóbulo frontal y puede verse en forma unilateral en pacientes con lesiones circunscritas en la corteza frontal (por ejemplo tumores) o en forma bilateral, cuando existe compromiso de conciencia. En los pacientes con deterioro mental es a veces tan intenso que lo lleva a estar continuamente cogiendo las sábanas de la cama, un pañuelo o cualquier objeto al alcance de su mano, intentando muchas veces darle a esto un propósito.

El reflejo de succión se ve en lesiones del lóbulo frontal bilateral y se caracteriza por una protrusión labial, acompañada en ocasiones de movimiento de succión al aplicar un estímulo táctil suave en la cercanía de los labios. Es diferente al reflejo labial ("snout") a que nos referiremos más adelante.

Puede también aparecer un reflejo córneo mandibular.

Se obtiene estimulando la córnea con un trozo de algodón, lo cual produce una desviación de la mandíbula hacia el lado opuesto por contracción de los músculos pterigoideos.

Con frecuencia se observa exacerbación del reflejo palmomentoniano (que de por sí no es patológico). La estimulación cutánea de la palma produce una contracción de los músculos mentonianos ipsilaterales.

Paratonía: es un aumento del tono de las extremidades, que varía mucho de un momento a otro. Por lo general aumenta si uno urge al paciente a que se relaje, dando la impresión que el enfermo opone resistencia activa a los movimientos, y de allí que también se le denomine negativismo motor. En cambio, si se mueve la parte afectada muy lentamente, se reduce considerablemente el aumento del tono. El grado de resistencia varía así ampliamente desde una tonicidad apenas perceptible a una intensa hipertonia. Se desconocen las bases fisiológicas de la rigidez paratónica, pero se sabe que en general acompaña lesiones encefálicas difusas, ya sea encefalopatías metabólicas o atrofas corticales extensas. De allí que se la vea con frecuencia en los cuadros de deterioro mental y demencia y que coincida en muchos casos con la presencia de reflejo de prehensión y otros signos de lesión cortical.

Alteraciones en los reflejos tendíneos: Con frecuencia los pacientes con deterioro mental, como expresión de un daño encefálico difuso, presentan una hiperreflexia tendínea generalizada. Incluso el reflejo mandibular se exalta.

También se exagera el reflejo labial ("snout"), desencadenado por una percusión del labio superior o inferior, produciéndose una protrusión labial por contracción brusca del músculo orbicular de los labios.

Movimientos estereotipados: son muy frecuentes, especialmente un chasquido de la lengua o un movimiento continuo de masticación. Si bien al

paciente muchas veces esto no lo incomoda, resulta sumamente molesto para las personas que le acompañan permanentemente.

2. Alteraciones práxicas, gnósicas y del lenguaje

No las detallaremos en esta oportunidad. La afasia se manifiesta por dificultades para la denominación de objetos o alteraciones en el lenguaje espontáneo. La apraxia, por inhabilidad para realizar actividades motoras (por ejemplo encender un fósforo), a pesar que la comprensión, las fuerzas y la coordinación del movimiento están conservados. Con frecuencia se ve una apraxia constructiva, que se manifiesta por una dificultad para copiar dibujos o construcciones tridimensionales con cubos.

La agnosia se expresa por una incapacidad para reconocer objetos al verlos o al tacto o por el ruido que producen.

3. Trastornos esfinterianos

El paciente deteriorado presenta con frecuencia incontinencia urinaria, que al comienzo es ocasional y después permanente. Esta puede deberse a una falla en el reconocimiento de la sensación de repleción vesical y a una incapacidad de anticipar la consecuencia de la micción en lugares inapropiados. Otras veces se instala una vejiga neurogénica central, por compromiso bilateral, a nivel del encéfalo de las vías vesicales. Habrá incontinencia urinaria y muy rara vez retención de orina.

FORMAS CLINICAS

La clasificación de las demencias señaladas a continuación, aunque limitada, es útil para orientar sobre los exámenes complementarios necesarios para llegar al diagnóstico etiológico. Además se restringe a aquellas patologías más frecuentes y que crean problemas de diagnóstico diferencial y no abarca otras (demencia post TEC, post paro cardíaco, demencia dialítica, pelagra, etc.) en que la etiología aparece evidente.

1. Demencia por afección intracraneana primaria

Abiotróficas (senil o presenil).
Infartos múltiples
Procesos expansivos intracraneanos
Enfermedad de Jacob - Creutzfeldt
Hidrocefalo normotensivo

2. Demencias secundarias a afecciones metabólicas o tóxicas

Encefalopatía hepática crónica
Deficiencia de vitamina B12
Deficiencia de ácido fólico
Hipotiroidismo
Alcoholismo

Todas las demencias del grupo 2 son susceptibles de ser tratadas, al igual que algunas del grupo 1 (la debida a procesos intracraneanos e hidrocefalo normotensivo). Constituyen, en conjunto, un 10 a 20% de los pacientes con demencia. El tratamiento lleva en algunos casos a una regresión completa de la sintomatología, en otras parcial y en un tercer grupo detiene la progresión de ésta o al menos la retrasa.

1. Demencia por afección intracraneana primaria Demencia abiotrófica

El término abiotrofia fue acuñado en el siglo pasado para referirse a patologías que llevan a

una despoblación neuronal, generalmente sistematizada, sin causa aparente, y que se atribuía a una menor "vitalidad" genéticamente determinada de los grupos neuronales afectados. Es decir, ciertos sistemas o núcleos encefálicos se comprometen en forma lentamente progresiva, desapareciendo las neuronas correspondientes sin encontrarse signos de isquemia, tumor o inflamación en la autopsia. En los casos de deterioro o demencia se afecta la corteza cerebral.

Según la edad en que aparece este proceso, se acostumbraba diferenciar entre demencia senil (pasados los 65 años) o presenil (también llamada enfermedad de Alzheimer). Como la anatomía patológica muestra en ambos casos alteraciones similares en lo esencial (despoblación neuronal, degeneración neurofibrilar, placas seniles y degeneración gránulo-vacuolar) y sólo algunas diferencias cuantitativas, hoy se consideran ambas entidades una sola. Por esto muchos autores emplean indistintamente el término enfermedad de Alzheimer para ambas, denominación que antes se reservaba sólo para la forma pre - senil.

Esta es la causa más frecuente de demencia en adultos y constituye más del 80% en algunas series. En la tomografía axial computada se observa atrofia de la corteza cerebral, ampliándose los surcos corticales y dilatándose el sistema ventricular. Sin embargo, estas alteraciones morfológicas son evidentes sólo en dos tercios de los pacientes en el primer año de evolución (1). En cambio, ya en el segundo año en casi la totalidad se pesquiza la atrofia cerebral en la tomografía computada (1). Por esto el hallazgo de una tomografía normal en un paciente con demencia debe orientar a que se trata de un proceso abiotrófico o, lo que es menos frecuente, un deterioro por compromiso metabólico.

Demencia por infartos múltiples

Esta es causada por la suma de múltiples focos pequeños de destrucción tisular cerebral, debido a oclusiones vasculares a repetición, por trombosis o embolías. El diagnóstico debe plantearse en un paciente que ha presentado múltiples accidentes vasculares cerebrales y hace un cuadro de deterioro progresivo. En ocasiones los infartos son muy pequeños (lacunares) y no han dado manifestaciones clínicas de accidente vascular, haciéndose evidente sólo el deterioro mental progresivo. Sin embargo, al examen físico se encuentran en forma muy acentuada las alteraciones propias del daño encefálico difuso y la tomografía computada permite visualizar los infartos, al menos los de mayor tamaño. Es una causa mucho menos frecuente de demencia que la abiotrófica (Alzheimer) y en realidad la inmensa mayoría de los casos atribuidos antiguamente a "aterosclerosis cerebral" correspondían a una demencia senil.

Demencia por proceso expansivo intracraniano

Los tumores primitivos del cerebro (generalmente gliomas), las metástasis y otros procesos expansivos como hematomas subdurales, cisticercos y abscesos, pueden manifestarse por deterioro. Clínicamente orienta al diagnóstico la rápida progresión del decaimiento intelectual y la presencia de una asimetría en las alteraciones neurológicas, que indican un compromiso mayor de un hemisferio cerebral (por ejemplo una hemiparesia). Debe tenerse presente que en personas de edad avanzada, debido a la reducción de tamaño del encéfalo, el hematoma subdural puede alcanzar un tamaño mayor antes de dar síntomas y éstos son atípicos. Así en vez de instalarse, como es habitual, un compromiso progresivo de claridad de conciencia (obnubilación, sopor, etc.), en el anciano el hematoma puede manifestarse por deterioro mental de rápida progresión. En estos

casos, al igual que con las otras formas de procesos expansivos intracraneanos, los signos de daño encefálico focal (por ejemplo hemiparesia) pueden faltar, pudiendo manifestarse sólo por deterioro mental y su correlato neurológico de daño difuso. De aquí la enorme ayuda al diagnóstico que presta la tomografía axial computada, sobre todo recordando que en muchos casos (meningiomas, hematoma subdural, absceso) el tratamiento quirúrgico produce una excelente recuperación que evita un desenlace fatal.

Enfermedad de Jacob - Creutzfeldt

Esta afección es parte de un grupo de enfermedades denominadas encefalopatías espongiiformes sub-agudas. Se caracteriza por una demencia que afecta a la edad media de la vida, llevando a la muerte en pocos meses. Se acompaña de abundantes manifestaciones neurológicas con signos de lesión de las vías piramidales (hemiparesia o tetraparesia), extrapiramidales y cerebelosas, junto a contracciones musculares involuntarias (mioclonías). Es una de las demencias que se acompaña de mayor signología neurológica. Ha logrado ser transmitida a animales de experimentación y también, accidentalmente, a seres humanos a través de instrumentos quirúrgicos en biopsias o trasplante de córneas.

El examen histológico muestra una extensa degeneración neuronal, especialmente de la corteza y cerebelo, junto a acentuada astrocitosis.

Conviene destacar que para el diagnóstico de esta demencia es muy útil la electroencefalografía, que muestra un trazado de muy baja amplitud con sobreposición de ondas agudas periódicas.

Demencia por hidrocefalo normotensivo

Adams y col. (2) describieron en 1965 algunos pacientes con deterioro mental, que en la neumoencefalografía presentaban dilatación de

los ventrículos cerebrales y, sin embargo, la presión del LCR era normal. El cuadro típico se caracteriza por deterioro mental, alteración muy precoz de la marcha (a veces paraparesia espástica) e incontinencia urinaria. En la neumoencefalografía los ventrículos están de tamaño aumentado y los surcos y cisternas de la convexidad no se llenan de aire. Esto permite diferenciarlo de un proceso abiotrófico (demencia senil o pre-senil) en el cual, si bien hay hidrocefalia, los surcos de la convexidad están aumentados debido a la atrofia cortical. Hoy en día la neumoencefalografía ha sido reemplazada por la tomografía axial computada que, sin exponer al paciente a las molestias y riesgos de aquella, da una imagen similar.

Se postula que este cuadro se debe a una obstrucción en la absorción de LCR a nivel de la convexidad cerebral, secuela de una hemorragia subaracnoidea o de procesos inflamatorios que producen una aracnoiditis. Al colocar una válvula de baja presión, que permite drenar el LCR desde los ventrículos cerebrales al corazón, mejora —en muchos casos— visiblemente el cuadro neurológico y mental.

Aunque la diferencia entre esta entidad y un proceso abiotrófico es fácil de hacer mediante la tomografía axial computada (a veces complementada con una cisternografía con radioisótopos) es imprescindible no confundirlas, pues si el paciente está afectado por un proceso abiotrófico (y hay atrofia cortical), la intervención no solamente no lo beneficia sino que puede agravarlo.

2. Demencias secundarias a afecciones metabólicas o tóxicas.

Encefalopatía hepática crónica

Aunque puede ser causada por cualquier cirrosis, generalmente es debida a una cirrosis post hepatitis. Da un cuadro de deterioro mental con disminución de la iniciativa, capacidad de concentración y aprendizaje (3). Puede acompañarse de signos de lesión del sistema extrapiramidal (Corea o Parkinson), cerebelosos (incoordinación de los movimientos) o piramidales (tetraparesia). El diagnóstico en ocasiones es difícil, pues pueden faltar o no ser relevantes las evidencias clínicas de enfermedad hepática mientras existen claros signos de daño encefálico. En estos casos ayuda al diagnóstico la existencia de fluctuaciones en el compromiso mental, a veces muy marcadas, entre un día y otro, lo cual está en relación con el aporte proteico en la alimentación. Además, ayuda la presencia de asterixis, antecedente de hepatitis, y por supuesto el hallazgo de estigmas de cirrosis al examen físico. Afortunadamente es muy fácil comprobar o descartar el diagnóstico, midiendo la concentración de glutamina en LCR, lo que tiene un valor definitivo.

Como es sabido, la hiperamonemia debida a la afección hepática tiene un papel importante en la patogenia de esta encefalopatía. En condiciones normales el cerebro elimina el amonio a través de una doble combinación. Primero se combina con el alfaetoglutarato para formar glutamato y a continuación nuevamente con éste para formar glutamina. Esto se efectúa en los astrocitos que contienen la enzima requerida (glutaminosintetasa) y se explica así la astrocitosis compensatoria a la hiperamonemia que se produce en esta encefalopatía. Se han descrito también alteraciones en relación a los neurotransmisores, encontrándose un aumento del transporte hematoencefálico del triptofano (precursor de la serotonina) y un aumento de la octopamina, un presunto "falso" neurotransmisor que actuaría competitivamente con la dopamina.

Demencia por insuficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

En ocasiones la deficiencia de vitamina B₁₂ no produce el cuadro habitual de esclerosis combinada (manifestado por paraparesia espástica y alteración de la sensibilidad postural), sino puede producir un deterioro mental (4). Aunque este cuadro es infrecuente, debe tenerse presente por la buena respuesta al tratamiento. Excepcionalmente el diagnóstico puede ser muy difícil, pues puede no haber alteraciones hematológicas (5). Esto sucede en personas con alta ingestión de ácido fólico (por ejemplo vegetarianos), lo cual compensa a nivel hemático la deficiencia de vitamina B₁₂. En cambio, en relación a las alteraciones del sistema nervioso central no son ambas vitaminas intercambiables, no evitando el ácido fólico la alteración en la síntesis de mielina, que causa la deficiencia de vitamina B₁₂. El diagnóstico se hace midiendo la concentración sérica de esta última.

También la deficiencia de ácido fólico puede dar una demencia reversible. Si bien el déficit de esta vitamina no produce daño a la mielina (no dando cuadro de esclerosis combinada), altera el metabolismo cerebral produciendo un deterioro mental (6). El diagnóstico se hace al encontrar un nivel bajo de folato sérico.

Demencia por hipotiroidismo

Como parte del cuadro de mixedema puede producirse cierto decaimiento intelectual, que en ocasiones llega a un deterioro acentuado. Puede acompañarse de un cuadro de confusión mental (7). Aunque generalmente la sintomatología habitual del mixedema es suficientemente evidente como para sugerir el diagnóstico, excepcionalmente predomina el deterioro mental, pudiendo pasar la etiología desapercibida.

Demencia alcohólica

Denominada también encefalopatía alcohólica, es una demencia similar a otras con menoscabo del juicio, memoria y alteraciones conductuales. Las alteraciones de la memoria con frecuencia esbozan un síndrome de Korsakoff, habiendo una llamativa pérdida de la memoria para los hechos recientes y fabulaciones. Puede haber temblor bucolingual y temblor postural de las manos, con gran predominancia de los signos arcaicos. Anatómicamente se encuentra degeneración neuronal y proliferación glial.

Este cuadro se consideraba progresivo o estacionario y no reversible. Sin embargo, últimamente se ha visto que puede ser parcialmente mejorado al suspender la ingestión de alcohol. Esta recuperación es a través de semanas o meses, sugiriendo una base estructural más que bioquímica. Esto ha coincidido con estudios seriados de tomografía axial computada (8), donde se observa una mejoría de atrofia cerebral que se debería a recuperación de neuronas parcialmente dañadas y a una disminución de la gliosis. En cambio, la destrucción completa, y por lo tanto irrecuperable de otras neuronas, explicaría la parte irreversible de la atrofia cerebral observada en tomografía computada.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Aunque teóricamente en todo paciente con demencia debería investigarse su etiología, por razones del costo de los exámenes, esto generalmente se circunscribe o al menos es más perentorio hacerlo en aquellos pacientes de relativa menor edad, de progresión muy rápida de la sintomatología (semanas o pocos meses) o que presentan asimetría del compromiso neurológico (por ejemplo hemiparesia). El paciente con alguna de estas características tiene muchas mayores posibilidades de tener una demencia susceptible de tratar.

Todas las demencias por afección intracraneana primaria que tienen tratamiento (tumor, hematoma subdural crónico, abscesos, hidrocefalo normotensivo) pueden ser detectadas mediante la tomografía axial computada. En aquellos que carecen de tratamiento específico, este examen la mayoría de las veces también orienta a la posible etiología (enfermedad desmielinizante, infartos múltiples, proceso abiotrófico). Sólo excepcionalmente es necesario recurrir a una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico (en la enfermedad de Jacob - Creutzfeldt, ocasionalmente en procesos abiotróficos para diferenciar por ejemplo enfermedad de Alzheimer y de Pick*) y en estos casos la determinación diagnóstica a través de la histología sólo permite establecer un pronóstico, pero no se traduce en medidas terapéuticas diferentes.

Las etiologías de las demencias secundarias a afecciones metabólicas son detectadas con facilidad a través de los exámenes de laboratorio respectivos.

En caso que ni la tomografía axial computada, ni los exámenes de laboratorio, buscando de acuerdo a los antecedentes clínicos una determinada alteración metabólica, orienten a un diagnóstico, puede recurrirse a un examen de LCR. Este permite detectar casos de procesos inflamatorios crónicos meningoencefálicos (por ejemplo lues), que pueden manifestarse por demencia.

* La enfermedad de Pick da un cuadro clínico muy parecido al Alzheimer, fundamentándose el diagnóstico en la anatomía. Da una atrofia cerebral circunscrita (generalmente en lóbulos frontales y temporales) y no difusa como la enfermedad de Alzheimer. La histología muestra, además de alteraciones similares a ésta, la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas.

Además permite determinar—si la clínica lo aconseja— la glutamina en LCR, examen decisivo para afirmar o descartar una encefalopatía hepática crónica.

Como se ve, el estudio de estos pacientes es—en la actualidad— simple de programar. Para ello se debe, en primer lugar, hacer clínicamente el diagnóstico de deterioro o demencia (disminución importante de la memoria, de la capacidad de abstracción y juicio, disminución del rendimiento del trabajo habitual, cálculo aritmético, desorientación espacial en las calles o incluso dentro de la casa, etc.). Junto a esto, en la mayo-

ría de los casos se pesquisan al examen físico algunas alteraciones que expresan un daño encefálico difuso (reflejos arcaicos, hiperreflexia tendínea, paratonía, alteraciones de la marcha, etc.). Hecho el diagnóstico clínico de deterioro o demencia, si las circunstancias lo hacen posible, se procede a investigar su etiología a través de un examen de tomografía axial computada de cráneo y/o los exámenes de laboratorio que la orientación clínica establezca para buscar una determinada afección metabólica.

REFERENCIAS

1. Fox J. H. et al : Uses of computerized tomography in senile dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38 : 948-953, 1975
2. Adams R.D. et al : Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure : a treatable syndrome. *New Eng. J. Med.* 273 : 117-126, 1965
3. Victor M. et al : The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 44 : 345 - 396, 1965
4. Holmes J.M. : Cerebral manifestation of vitamin B12 deficiency. *Brit. Med. J.* 2 : 1394-1398, 1956
5. Strachan H. : Psychiatric syndromes due to avitaminosis B12 with normal blood and marrow. *Quart. J. Med.* 34 : 303-317, 1965
6. Sapira J. D. et al : Reversible dementia due to folate deficiency. *South Med. J.* 68 : 776-778, 1975
7. Nickel S. et al : Neurological manifestation of mixedema. *Neurol.* 8 : 511-517, 1958
8. Carlen P.L. et al : Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography. *Science* 200 : 1076-1078, 1978