una tumba el lugar de una neurona muerta. En el hipocampo estos ovillos fantasma inducen el crecimiento de procesos neuronales que acumulan vesículas transportadas en el axón y se convierten en neuritas distróficas, lo que da lugar a la formación de grupos de neuritas rodeando no un depósito de amiloide, como en las placas, sino material neurofibrilar. Estos grupos se denominan TANC, el acrónimo inglés de *Tangle Associated Neuritic Cluster* [19]. Con el posterior depósito secundario de amiloide los TANC probablemente constituyen el principal mecanismo de formación de placas seniles en el hipocampo, una región que no desarrolla placas difusas.

Hilos del neuropilo

Las dendritas de las neuronas portadoras de ovillos aparecen como procesos filiformes en el espacio de la sustancia gris no ocupado por los cuerpos neuronales –el neuropilo [20]–. La magnitud de esta lesión se aprecia mejor con la tinción de Gallyas, que sólo tiñe las proteínas de tau patológicas.

Degeneración granulovacuolar

Esta lesión, generalmente restringida a neuronas piramidales del hipocampo, es visible tanto en tinciones de hematoxilina y eosina como en las de plata. El pericarion (cuerpo neuronal) muestra múltiples vacuolas de unos 4 mm, que contienen un contenido claro en el que flota un gránulo de 1 o 2 mm [21]. Se ha interpretado la degeneración granulovacuolar como el intento de la neurona de autofagocitar en los lisosomas las proteínas anormales producidas en las fases iniciales de la degeneración neurofibrilar [22].

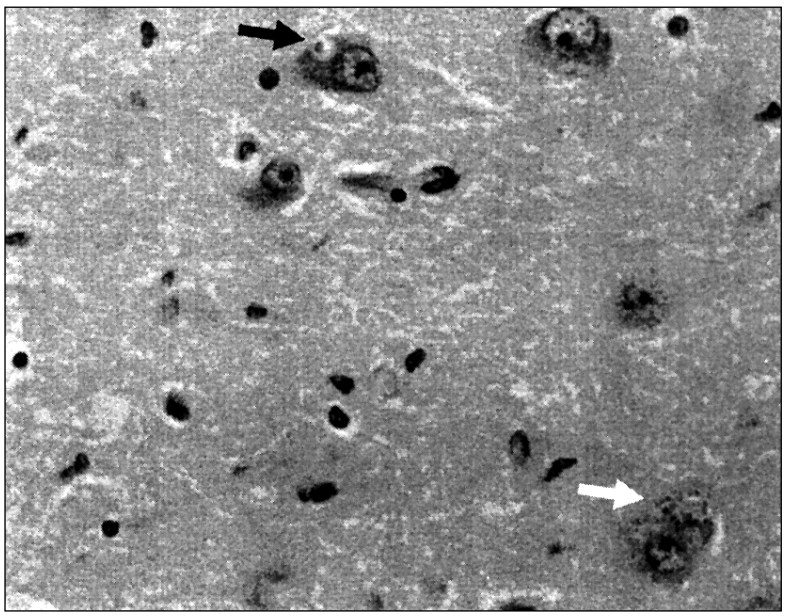

Figura 3 Microfotografía a mediano aumento del hipocampo de un paciente con enfermedad de Alzheimer teñido con hematoxilina y eosina mostrando una neurona piramidal con degeneración granulovacuolar (flecha negra) y otra con múltiples lesiones del mismo tipo (flecha blanca).

Cuerpos de Hirano

Estos husos o barras intensamente eosinofílicas localizadas fuera del cuerpo neuronal, que frecuentemente indentan, aparecen en el hipocampo en sujetos ancianos, y en mucho mayor número en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas [23]. Entre sus componentes principales destacan la actina y otras proteínas de músculo, así como fragmentos de la proteína precursora del amiloide [24].

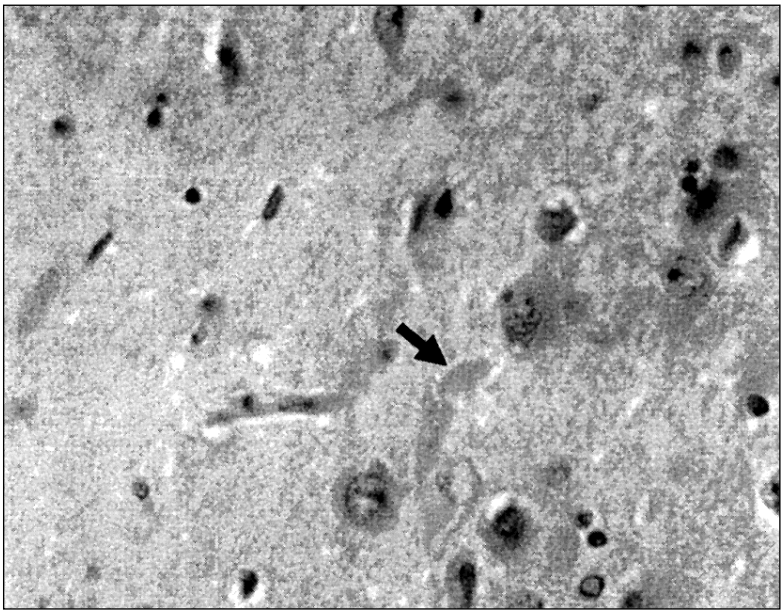

Figura 4 Microfotografía a mediano aumento del hipocampo de un paciente con enfermedad de Alzheimer teñido con hematoxilina y eosina mostrando un cuerpo de Hirano (flecha).

Angiopatía amiloide

Así se denomina en la actualidad la antes llamada angiopatía congofílica, consistente en depósitos de β-amiloide en la membrana basal de las células del músculo liso en la media de pequeños vasos en las leptomeninges y cortezas cerebral y cerebelosa. Los fragmentos de β-amiloide de 40 aminoácidos constituyen la mayoría del depósito, en contraste con el predominio de fragmentos de 42 aminoácidos en las placas. Eventualmente las células musculares de la media vascular desaparecen, y el vaso muestra una pared gruesa constituida por los depósitos amiloideos [25]. Puede encontrarse algún vaso con depósito de amiloide en todos los casos de Alzheimer, pero son cuantitativamente poco importantes [26] en aproximadamente tres cuartas partes de los casos estas lesiones. Sin embargo, cuando la angiopatía amiloide es abundante, las múltiples lesiones isquémicas y hemorrágicas contribuyen sin duda al deterioro cognitivo. Específicamente, en asociación con hipertensión arterial, la angiopatía amiloide eleva 14 veces el riesgo de infarto cerebral [27]. Además, en sujetos homozigóticos para el alelo APOE ε4 puede observarse demencia cuyo sustrato morfológico está constituido por angiopatía amiloide y patología neurofibrilar perivascular, en ausencia de placas seniles [28]. Es importante señalar que puede encontrarse angiopatía ami-

loide intensa en ausencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, y que, aparte de la presentación tradicional con hemorragia lobar, puede aparecer como una demencia rápidamente progresiva [29].

Inflamación

La enfermedad de Alzheimer se acompaña de una exuberante actividad inflamatoria cerebral [30]. En los cerebros de estos enfermos, pero no en controles sanos, se encuentran abundantes proteínas del complemento, incluyendo componentes asociados a opsonización y anafilotoxinas (fragmentos difusibles que estimulan la inflamación, tales como C4a, C3a, C5a) [31]. Los componentes tardíos, que forman parte del complejo de ataque a membranas, se localizan en neuronas portadoras de ovillos y neuritas distróficas [32]. Las proteínas del complemento en el cerebro con Alzheimer no se derivan del hígado como las séricas; son producidas localmente por neuronas y glía. La activación del complemento por la vía clásica no requiere la presencia de anticuerpos, sino que depende de β-amiloide agregado y otras proteínas presentes en las placas seniles [33]. A su vez, los componentes del complemento promueven la agregación de β-amiloide, estableciéndose un círculo vicioso [34].

La manifestación estructural más obvia es la activación de abundante células microgliales, las células fagocíticas endógenas del sistema nervioso central. Esta activación se manifiesta por la expresión de HLA-DR [35], así como varias otras moléculas que participan en el proceso inflamatorio [36]. En sujetos ancianos no dementes la mayor parte de las células microgliales activadas se encuentran agrupadas en relación con los depósitos de amiloide, mientras que en la enfermedad

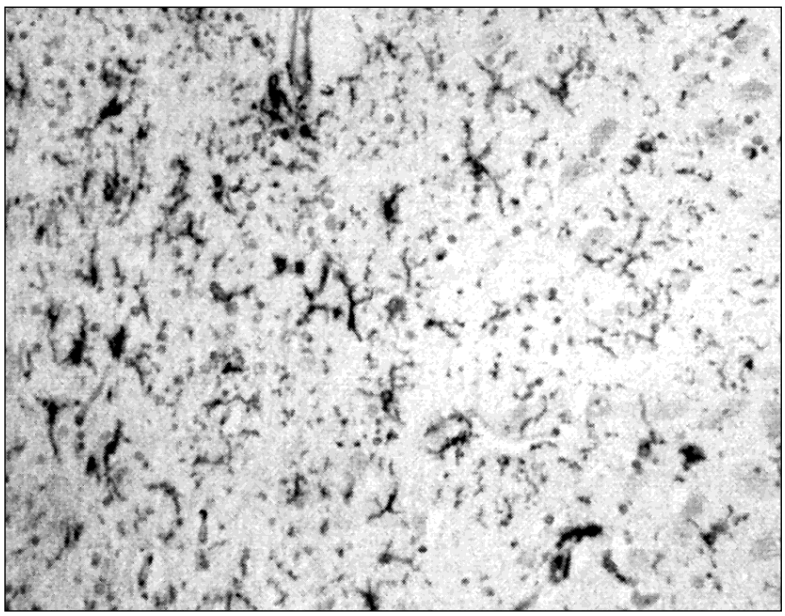

Figura 5 Microfotografía a mediano aumento de la corteza frontal de un paciente con enfermedad de Alzheimer teñido con inmunotinción para HLA-DR mostrando la abundancia de microglía activada. Pueden verse débilmente al fondo neuronas no teñidas.

de Alzheimer se encuentran numerosas células dispersas por el neuropilo, cuya densidad se relaciona con la dosis genética de APOE ε4 [37]. Una vez activada, la microglía produce varias citoquinas (interleuquinas [IL] IL-1α e IL-6, factor de necrosis tumoral α (TNF-α), e interferón α), así como glutamato y aniones superóxido [38]. Esta activación parece crítica para la toxicidad del β-amiloide, al menos en condiciones experimentales [39]. La densidad sináptica en corteza cerebral se correlaciona mejor con la activación de microglía que con el recuento de placas seniles u ovillos neurofibrilares [40].

Como se ha mencionado, la cromogranina A, una proteína de vesículas sinápticas grandes de centro denso, se acumula de forma masiva en las neuritas asociadas a las placas seniles. La cromogranina activa las células microgliales, induciendo en ellas un fenotipo neurotóxico [41], que genera óxido nítrico [42]. Además, la activación de microglía puede ser inducida por el mismo amiloide. A pesar de estos datos, en la actualidad se desconoce si el proceso inflamatorio constituye un eslabón en la cadena de daño neuronal o simplemente acompaña al mismo. Sin embargo, el sustancial aumento de riesgo de padecer Alzheimer asociado a variaciones alélicas en los genes de IL-1A e IL-1B sugiere un papel activo de la inflamación [43, 44]. Es improbable que el proceso inflamatorio inicie o contribuya al depósito de amiloide, puesto que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que disminuyen en un 70% la densidad de microglía activada, no tienen efecto sobre el desarrollo de placas seniles y ovillos neurofibrilares [45].

Lesiones microscópicas negativas

Aunque menos espectaculares que las lesiones positivas, que añaden estructuras adicionales a la histología cerebral, las pérdidas de elementos normales son consideradas por algunos autores el correlato inmediato de los déficit cognitivos [46].

Pérdida de sinapsis

El neuropilo –el espacio entre los cuerpos celulares en el sistema nerviosos central– está mayoritariamente ocupado por sinapsis. Los contactos específicos y la importancia de los mismos se determinan en gran parte en el período postnatal, como consecuencia del aprendizaje a todos los niveles. Aunque no se puede identificar el significado funcional de las sinapsis individuales en humanos, es posible evaluar la densidad sináptica utilizando anticuerpos contra proteínas asociadas a la sinapsis, tal como la sinapotfisina, un marcador presináptico, o bien mediante laborioso contaje en microscopia electrónica [47]. La pérdida en la enfermedad de Alzheimer se sitúa entre el 27% y el 45%, dependiendo del método utilizado y la región estudiada. Además, las sinapsis restantes muestran un alargamiento del área de aposición. Varios mecanismos pueden contribuir a la pérdida de sinapsis. El β-amiloide es neurotóxico, en especial en estado de agregación, directamente o mediante activación de mecanismos inflamatorios. Otras moléculas, tales como las asociadas con ovillos extraneuronales, también producen alteraciones distróficas en

sinapsis. El desarrollo de ovillos alteraría el transporte preciso de proteínas a los procesos dendríticos y axonales requerido para la formación y mantenimiento de las sinapsis [17].

Pérdida neuronal

Se observan consistentemente pérdidas neuronales masivas en ciertas regiones, en particular en el hipocampo, la amígdala [48] y, sobre todo, la corteza entorrinal. En esta última estructura la pérdida de la casi totalidad de las neuronas de los glomérulos de Arnold, el origen del principal aferente al giro dentado, aísla el hipocampo y probablemente constituye la base de los déficit mnésicos característicos de la enfermedad [49]. La cuantía de las pérdidas en corteza es menor, pero más difícil de cuantificar por acompañarse de atrofia del cuerpo neuronal [50]. Entre las estructuras subcorticales destacan la pérdida en el núcleo basal de Meynert, la principal fuente de aferentes colinérgicos a la corteza [51], en el *locus ceruleus* [52], de donde se originan las terminales noradrenérgicas corticales, y en las neuronas serotoninérgicas del rafe medio.

Los mecanismos de muerte neuronal parecen ser múltiples y dependientes de la localización. En el hipocampo y la corteza entorrinal el desarrollo de ovillos neurofibrilares precede la muerte neuronal, pero en la corteza la correspondencia entre ovillos y pérdida neuronal es pobre, por lo que se postula la activación de mecanismos de apoptosis [53].

Distribución de las lesiones

La distribución de placas y ovillos en el cerebro del enfermo con Alzheimer diverge más que coincide [54]. Existen muchas regiones donde el desarrollo de abundantes ovillos neurofibrilares no se acompaña de placas seniles, incluyendo los núcleos subcorticales citados antes y varias regiones del hipocampo y corteza entorrinal. Por el contrario, el neoestriado y el cerebelo muestran placas seniles sin presencia de ovillos neurofibrilares, y las placas predominan en muchas regiones neocorticales [55]. Sin embargo, una clave para la relación entre estas lesiones puede inferirse en el giro dentado, donde una fila de placas aparece en el tercio medio de su capa molecular, región donde las terminales presinápticas de las neuronas de los glomérulos de Arnold en la corteza entorrinal –entre las primeras en desarrollar ovillos neurofibrilares– hacen contacto con las dendritas de las neuronas del giro dentado, que no degeneran en esta enfermedad. Así pues, al menos en ciertas regiones, las placas se localizan en el territorio axonal terminal de neuronas con degeneración neurofibrilar. No es posible deducir causalidad de esta asociación, pero el hecho de que aquellos núcleos subcorticales que proyectan a corteza –núcleo basal de Meynert, *locus ceruleus*, núcleos serotoninérgicos del rafe medio– desarrollan ovillos, y aquellos que proyectan a otras regiones, como la sustancia negra, no lo hacen, sugieren que el evento inicial tiene relación con las terminales sinápticas.

Finalmente, la angiopatía amiloide afecta con frecuencia los lóbulos occipitales y el cerebelo, regiones de poca carga de placas seniles, de los que puede deducirse la escasa relación entra estas lesiones.

Criterios diagnósticos

A través de múltiples estudios se ha demostrado que es frecuente encontrar placas seniles, ovillos neurofibrilares y otras lesiones descritas arriba en la población anciana normal. Las placas difusas aparecen en alta densidad a partir de los 50 años, y afectan una proporción de la población progresivamente mayor, hasta superar el 70% pasados los 70 años. La proporción de placas neuríticas sobre el total de placas aumenta con la edad, aunque se mantiene por debajo del 10% de los sujetos normales [56]. Es necesario aclarar que en la mayor parte de los casos la diferencia cuantitativa en la extensión de las lesiones entre los pacientes dementes y cognitivamente sanos es obvia. Sin embargo, la presencia de casos intermedios y la necesidad de uniformizar el diagnóstico ha hecho imprescindible el desarrollo de criterios. El más utilizado es el de la CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) (fig. 6), que se basa en una evaluación visual semicuantitativa de la densidad de placas neuríticas en tres regiones corticales definidas: circunvoluciones temporales superior y media, circunvolución frontal intermedia y lóbulo parietal inferior. Esta cuantificación (abundante, moderada, escasa) se valora según la edad del paciente, exigiéndose mayor densidad según aumenta la edad, para llegar a una puntuación ajustada por edad. Finalmente se considera la presencia de demencia y ausencia de otras causas posibles para llegar a un diagnostico clinicopatológico firme, probable, posible o ausente (tabla 2) [57, 58].

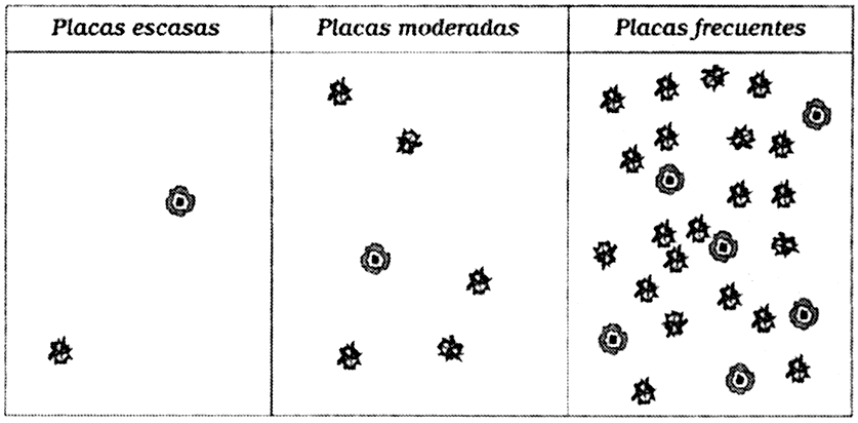

Figura 6 Diagramas de densidad de placas de CERAD.

La otra aproximación en uso, la de Braak, se basa en la utilización de tinciones de Gallyas, que valoran exclusivamente la patología neurofibrilar (tau) y no consideran los depósitos amiloideos (fig. 7). Se considera que las lesiones se desarrollan de forma topográficamente ordenada en distintas regiones cerebrales, lo que permite establecer estadios (I-IV) de progresión de lesiones, basados en cortes de hipocampo y circunvoluciones temporales adyacentes, y para valorar estadios más avanzados, de la corteza occipital [59]. Los estadios I-II se denominan transentorrinales (la región donde primero aparecen las lesiones); los III-IV, límbicos, y los V-VI, neocorticales. En

Tabla 2 Criterios CERAD para el diagnóstico clinicopatológico de enfermedad de Alzheimer

Densidad de placas seniles: puntuación ajustada a la edad

	Frecuencia de placas			
Edad (años)	**Ninguna**	**Escasa**	**Moderada**	**Frecuente**
< 50	0	C	C	C
50-75	0	B	C	C
> 75	0	A	B	C

Diagnóstico clinicopatológico de enfermedad de Alzheimer

Firme	C e historia de demencia independientemente de la presencia de otras lesiones.
Probable	B e historia de demencia independientemente de la presencia de otras lesiones.
Posible	A e historia de demencia independientemente de la presencia de otras lesiones o B o C y ausencia de demencia.
Exclusión	0 o A en ausencia de historia de demencia o 0 e historia de demencia.

esta aproximación no hay un punto de corte separando pacientes dementes y no dementes, aunque se considera que estadios III-IV con frecuencia corresponden a deterioro cognitivo leve o deterioro aislado de memoria, mientras que los V-VI corresponden a demencia [60].

Sin embargo, existen individuos en estadios neocorticales que no están dementes. La más reciente conferencia de consenso, convocada por el *National Institute of Aging* y el *Ronald and Nancy Reagan Institute of the Alzheimer's Association*, ha recomendado el uso conjunto de ambos métodos con el propósito de ofrecer una opinión cualificada sobre la probabilidad de que la demencia observada en un paciente sea debida a enfermedad de Alzheimer (nótese el carácter de la pregunta) (tabla 3) [61].

Tabla 3 Criterios NIA-Reagan para el diagnóstico neuropatológico de enfermedad de Alzheimer en pacientes dementes

Probabilidad de que la demencia se deba a EA	Densidad de placas CERAD	Estadio Braak
Alta	Frecuente	V/VI
Intermedia	Moderada	III/IV
Baja	Escasa	I/II

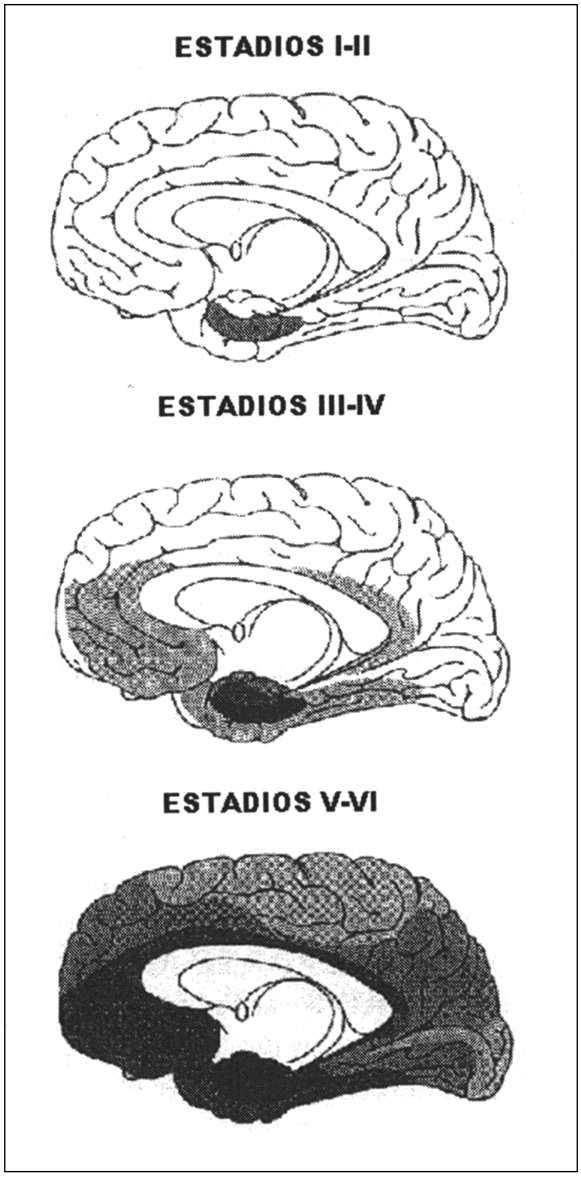

Figura 7 Diagramas de extensión de patología neurofibrilar ilustrando los estadios de Braak.

Una de las lecciones de mayor importancia clínica y terapéutica obtenida de los estudios clinicopatológicos es la intensidad de las lesiones cuando aparecen los primeros síntomas claros [61-64], de donde podría esperarse que la eficacia de cualquier tratamiento para la enfermedad establecida sea limitada, y el esfuerzo investigador debe dirigirse hacia la prevención.

Bibliografía

1. Muñoz DG, Feldman H: Causes of Alzheimer's Disease. *CMAJ* 2000; 162:65-72.
2. Muñoz DG: Stains for the Differential Diagnosis of Degenerative Dementias. *Biotech Histochem* 1999; 74:311-320.
3. Muñoz DG: Hallazgos en biopsias. En: Portera A (ed.): *Neuroimagen en las demencias degenerativas*. Madrid: Doyma, 1998; 23-36.
4. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara, Y: Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron* 1994; 13(1):45-53.
5. Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987; 325:733-736.
6. Bayer TA, Wirths O, Majtenyi K, Hartmann T, Multhaup G, Beyreuther K, Czech C: Key factors in Alzheimer's Disease: Beta-amyloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pathol* 2001; 11:1-11.
7. Muñoz DG: Chromogranin A-like immunoreactive neurites are major constituents of senile plaques. *Lab Invest* 1991; 64:826-832.
8. Benzing WC, Ikonomovic MD, Brady DR, Mufson EJ, Armstrong DM: Evidence that transmitter-containing dystrophic neurites precede paired helical filament and Alz-50 formation within senile plaques in the amygdala of nondemented elderly and patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Comparative Neurology* 1993; 334:176-191.
9. Masliah E, Terry RD, Mallory M, Alford M, Hansen LA: Diffuse plaques do not accentuate synapse loss in Alzheimer's Disease. *American Journal of Pathology* 1990; 137:1293-1297.
10. Benzing WC, Mufson EJ, Armstrong DM: Alzheimer's Disease-like dystrophic neurites characteristically associated with senile plaques are not found within other neurodegenerative diseases unless amyloid beta-protein deposition is present. *Brain Research* 1993; 606:10-18.
11. Wang D, Muñoz DG: Qualitative and quantitative differences in senile plaque dystrophic neurites of Alzheimer's Disease and normal aged brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:548-556.
12. Wisniewski HM, Narang, Harash K, Terry RD: Neurofibrillary tangles of paired helical filaments. *Journal of the Neurological Sciences* 1976; 27:173-181.
13. Delaere P, Duyckaerts C, Brion JP, Poulain V, Hauw JJ: Tau, paired helical filaments and amyloid in the neocortex: a morphometric study of 15 cases with graded intellectual status in aging and senile dementia of Alzheimer type. *Acta Neuropathologica* 1989; 77:645-653.
14. Delacourte A: The molecular parameters of tau pathology. Tau as a killer and a witness. *Adv Exp Med Biol* 2001; 487:5-19.
15. Muñoz-García D, Pendlebury WW, Kessler JB, Perl DP: An immunocytochemical comparison of cytoskeletal proteins in aluminum-induced and Alzheimer-type neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathologica* 1986; 70:243-248.
16. Braak E, Braak H: Alzheimer's Disease: Transiently developing dendritic changes in pyramidal cells of sector CA1 of the Ammon's Horn. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 93:323-325.
17. Braak E, Braak H, Mandelkow EM: A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neu-

rofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathologica* 1994; 87:554-567.

18. Selkoe DJ, Ihara Y, Salazar FJ: Alzheimer's Disease: Insolubility of partially purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea. *Science* 1982; 215:1243-1245.
19. Muñoz DG, Wang D: Tangle-associated neuritic clusters. A new lesion in Alzheimer's Disease and aging suggests that aggregates of dystrophic neurites are not necessarily associated with beta/A4. *American Journal of Pathology* 1992; 140:1167-1178.
20. McKee AC, Kosik KS, Kowall NW: Neuritic pathology and dementia in Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology* 1991; 30:156-165.
21. Okamoto K, Hirai S, Iizuka T, Yanagisawa T, Watanabe M: Reexamination of granulovacuolar degeneration. *Acta Neuropathologica* 1991; 82:340-345.
22. Bondareff W, Wischik CM, Novak M, Roth M: Sequestration of tau by granulovacuolar degeneration in Alzheimer's Disease. *American Journal of Pathology* 1991; 139:641-647.
23. Hirano A: Hirano bodies and related neuronal inclusions. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20:3-11.
24. Muñoz DG, Wang D, Greenberg BD: Hirano bodies selectively accumulate carboxyl-terminal fragments of beta-amyloid precursor protein (beta-APP). *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51, 358, ref. tipo: Abstract.
25. Kawai M, Kalaria RN, Cras P, Siedlak SL, Velasco ME, Shelton ER, Chan HW, Greenberg BD, Perry G: Degeneration of vascular muscle cells in cerebral amyloid angiopathy of Alzheimer Disease. *Brain Research* 1993; 623:142-146.
26. Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ, Mirra SS, Morris JC, Beekly D, Heyman A: Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's Disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology* 1996; 46:1592-1596.
27. Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Grundman M, Katzman R, Thal LJ: Cerebral infarction in Alzheimer's Disease is associated with severe amyloid angiopathy and hypertension. *Arch Neurol* 1995; 52(7):702-708.
28. Vidal R, Calero M, Piccardo P, Farlow MR, Unverzagt FW, Méndez E, Jiménez-Huete A, Beavis R, Gallo G, Gómez-Tortosa E, Ghiso J, Hyman BT, Frangione B, Ghetti B: Senile dementia associated with amyloid beta protein angiopathy and tau perivascular pathology but not neuritic plaques in patients homozygous for the APOE-epsilon4 allele. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100:1-12.
29. Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP: The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: Presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993; 43:2073-2079.
30. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrak R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salaman C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strohmeyer R, Tooyoma I, van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T: Inflammation and Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21:383-421.
31. Veerhuis R, Janssen I, Hack CE, Eikelenboom P: Early complement components in Alzheimer's Disease brains. *Acta Neuropathologica* 1996; 91(1):53-60.
32. Webster S, Lue LF, Brachova L, Tenner AJ, McGeer PL, Terai K, Walker DG, Bradt B, Cooper NR, Rogers J: Molecular and cellular characterization of the membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18:415-421.
33. Rogers J, Cooper NR, Webster S, Schultz J, McGeer PL, Styren SD, Civin WH, Brachova L, Bradt B,

Ward P, y cols.: Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer Disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:10016-10020.

34. Webster S, Glabe C, Rogers J: Multivalent binding of complement protein C1Q to the amyloid beta-peptide (A beta) promotes the nucleation phase of A beta aggregation. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217(3):869-875.
35. Tooyama I, Kimura H, Akiyama H, McGeer PL: Reactive microglia express class I and class II major histocompatibility complex antigens in Alzheimer's Disease. *Brain Research* 1990; 523:273-280.
36. Mackenzie IR, Hao C, Muñoz DG: Role of microglia in senile plaque formation. *Neurobiol Aging* 1995; 16(5):797-804.
37. Saitoh T, Kang D, Mallory M, DeTeresa R, Masliah E: Glial cells in Alzheimer's Disease: Preferential effect of APOE risk on scattered microglia. *Gerontology* 1997; 43:109-118.
38. Klegeris A, McGeer PL: Beta-amyloid protein enhances macrophage production of oxygen free radicals and glutamate. *J Neurosci Res* 1997; 49:229-235.
39. Fagarasan MO, Aisen PS: IL-1 and anti-inflammatory drugs modulate A beta cytotoxicity in PC12 cells. *Brain Res* 1996; 723:231-234.
40. Lue LF, Brachova L, Civin WH, Rogers J: Inflammation, A beta deposition, and neurofibrillary tangle formation as correlates of Alzheimer's Disease neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55(10): 1083-1088.
41. Ciesielski Treska J, Ulrich G, Taupenot L, Chasserot Golaz S, Corti A, Aunis D, Bader MF: Chromogranin A induces a neurotoxic phenotype in brain microglial cells. *J Biol Chem* 1998; 273:14339-14346.
42. Taupenot L, Ciesielski Treska J, Ulrich G, Chasserot, Golaz S, Aunis D, Bader MF: Chromogranin A triggers a phenotypic transformation and the generation of nitric oxide in brain microglial cells. *Neuroscience* 1996; 72(2):377-389.
43. Grimaldi LM, Casadei VM, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G, Biunno I, de Bellis G, Sorbi S, Mariani C, Canal N, Griffin WS, Franceschi M: Association of early-onset Alzheimer's Disease with an interleukin-1alpha gene polymorphism. *Ann Neurol* 2000; 47:361-365.
44. Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, Macgowan S, Esiri MM, Murray LS, Dewar, D, Love S, Moss T, Griffin WS: Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 2000; 47:365-368.
45. Mackenzie IRA, Muñoz DG: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 1998; 50(4):986-990.
46. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, de Teresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R: Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's Disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology* 1991; 30:572-580.
47. Masliah E, Terry RD: The role of synaptic proteins in the pathogenesis of disorders of the central nervous system. *Brain Pathology* 1993; 3:77-85.
48. Kromer-Vogt LJ, Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR: Pathological alterations in the amygdala in Alzheimer's Disease. *Neuroscience* 1990; 37:377-385.
49. Hyman BT, van Hoesen GW, Kromer LJ, Damasio AR: Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology* 1986; 20(4):472-481.
50. Hansen LA, de Teresa R, Davies P, Terry RD: Neocortical morphometry, lesion counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1988; 38:48-54.

51. Oyanagi K, Takahashi H, Wakabayashi K, Ikuta F: Correlative decrease of large neurons in the neostriatum and basal nucleus of Meynert in Alzheimer's Disease. *Brain Research* 1989; 504:354-357.

52. Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, Steele C, Cardillo JE, Whitehouse PJ, Folstein MF, Price DL: The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology* 1988; 24:233-242.

53. Bancher C, Lassmann H, Breitschopf H, Jellinger KA: Mechanisms of cell death in Alzheimer's Disease. *Journal of Neural Transmission* 1997; 50 (supl.):141-152.

54. Braak H, Braak E, Ohm T, Bohl J: Alzheimer's Disease: Mismatch between amyloid plaques and neuritic plaques. *Neuroscience Letters* 1989; 103:24-28.

55. Braak H, Braak E: Neurofibrillary changes confined to the entorhinal region and an abundance of cortical amyloid in cases of presenile and senile dementia. *Acta Neuropathologica* 1990; 80:479-486.

56. Mackenzie IR: Senile plaques do not progressively accumulate with normal aging. *Acta Neuropathologica* 1994; 87:520-525.

57. Mirra SS, Hart MN, Terry RD: Making the diagnosis of Alzheimer's Disease. A primer for practicing pathologists. *Archives of Pathology Laboratory Medicine* 1993; 117:132-144.

58. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L: The consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1991; 41:479-486.

59. Braak H, Braak E: Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 1991; 82:239-259.

60. Braak H, Duyckaerts C, Braak E, Piette F: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes correlates with psychometrically assessed intellectual status. En: Corain B, Iqbal K, Nicolini M, Winblad B, Wisniewski HM, Zatta P: *Alzheimer's Disease: Advances in clinical and basic research.* John Wiley & Sons Ltd., 1993; 131-137.

61. Ball MJ, Braak H, Coleman P, Dickson D, Duyckaerts C, Gambetti P, Hansen L, Hyman B, Jellinger K, Markesbery W, Perl D, Powers J, Price J, Trojanowski JQ, Wisniewski HM, Phelps C, Khachaturian Z: Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimers Disease. *Neurobiology of Aging* 1997; 18(4 supl. 1):S-S.

62. Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, Braak E, Yilmazer-Hanke DM, Schultz C, Barnetson L, King EM, Jobst KA. Smith AD: The progression of Alzheimer's Disease from limbic regions to the neocortex: Clinical, radiological and pathological relationships. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:115-120.

63. Berg L, McKeel DW Jr, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, Baty Coats M, Norton J, Goate AM, Price JL, Gearing M, Mirra SS, Saunders AM: Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's Disease: Relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Archives of Neurology* 1998; 55(3):326-335.

64. Morris JC, Storandt M, McKeel DW Jr, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Berg L: Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in «normal» aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's Disease. *Neurology* 1996; 46(3):707-719.