

112414



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**CAMBIOS CEREBRALES SENILES EN 30 AÑOS  
DEL MATERIAL DE AUTOPSIAS  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :**

**NEUROPATOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**DR. JORGE ANTONIO MARTINEZ GARCIA**

284755

**OCTUBRE 2000**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

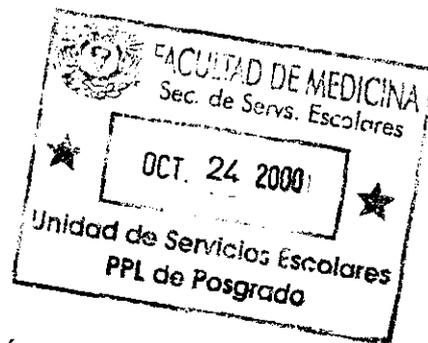
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CAMBIOS CEREBRALES SENILES EN 30 AÑOS  
DEL MATERIAL DE AUTOPSIAS  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

*Juan E. Olvera R.*

DR. JUAN E. OLVERA RABIELA

Jefe de la Sección de Neuropatología  
de la UNAM y del Hospital General de México, O.D.  
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización  
en Neuropatología UNAM.  
Tutor de Tesis.



*Laura Graciela Chavez Macias*

DRA. LAURA GRACIELA CHAVEZ MACIAS

Medico Adscrito de la Sección de Neuropatología  
de la UNAM y del Hospital General de México, O.D.

Profesora Adjunta del Curso Universitario de Especialización  
en Neuropatología UNAM.

Tutora de Tesis.

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DEDICO ESTE SENCILLO TRABAJO A

MIS PADRES, POR LA DEDICACION, EMPEÑO E INCONDICIONAL APOYO DURANTE MI EDUCACION

MI ESPOSA, POR COMPARTIR SU TIEMPO CON MI PROFESION

A MIS PROFESORES DE QUIENES SIGO APRENDIENDO CADA DIA

# CAMBIOS CEREBRALES SENILES EN 30 AÑOS DEL MATERIAL DE AUTOPSIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

Patricia Ortega González, Jorge Antonio Martínez García, Minerva Lazos  
Ochoa, Eréndira Estrada Villaseñor, Rosa María Vicuña González, América  
Arroyo Valerio, Laura G. Chávez Macías, Juan E. Olvera Rabiela.

Unidad de Patología del Hospital General de México O.D.  
y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

**Publicado en la revista "Patología" Revista Latinoamericana  
Volumen 38 , Número 3  
Julio – Septiembre 2000.**

## CONTENIDO

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Summary</b>	<b>3</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Método</b>	<b>6</b>
<b>Resultados</b>	<b>6</b>
<b>Discusión</b>	<b>7</b>
<b>Tabla 1</b>	<b>12</b>
<b>Tabla 2</b>	<b>12</b>
<b>Tabla 3</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 4</b>	<b>13</b>
<b>Figura 1</b>	<b>14</b>
<b>Figura 2</b>	<b>14</b>
<b>Figura 3</b>	<b>15</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>16</b>

## RESUMEN

El envejecimiento cerebral puede tener traducción clínica con deterioro intelectual, pero algunos cambios histológicos se encuentran en personas sin alteraciones clínicas, por lo que es de utilidad tener criterios morfológicos de evaluación en correlación con la clínica.

En el Hospital General de México se efectuaron 21,095 autopsias de 1969 a 1998; 5,760 con edad de 60 años o más. Estos casos comprendieron el 27 % del total de dicho periodo y correspondieron a 2,960 mujeres y 2,800 hombres, con relación 1:1 y edad promedio de 72 y 71 años respectivamente. No presentaron cambios seniles 5,376 de ellos.

Los 384 casos que presentaron cambios seniles, corresponden al 6.6% de la población mayor de 60 años y al 1.8 % del total, tuvieron edad promedio de 79 años y correspondieron a 235 mujeres y 149 hombres, con relación de 1.6 :1.

Se identificó degeneración neurofibrilar (marañas) en 118 casos con promedio de 78 años y relación mujer a hombre de 1.4 :1, degeneración granulovacuolar en 117 con edad promedio de 80 años y relación mujer a hombre de 1.5:1 y ambas alteraciones en 149, ocho de los cuales además tenían placas neuríticas (seniles), con promedio de 79 años y relación 1.7:1.

Se determinó el riesgo de la población con una edad de corte mayor de 60 años pero menor de 80 años y aquella mayor de 80 años para la presencia de cambios cerebrales seniles mediante la prueba de chi-cuadrada y se concluyó que el riesgo de una persona mayor de 80 años es seis veces mayor que el de una persona de 60 a 79 en la población estudiada.

Únicamente se estableció en dicho periodo el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en ocho casos que llenaron los criterios clínico–patológicos, mismos que deben aplicarse estrictamente ya que el encontrar alguno de ellos no implica el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: cambios, seniles, demencia, deterioro, intelectual, placas, neuríticas, marañas, degeneración, neurofibrilar, granulovacuolar, envejecimiento.

## SUMMARY

The ageing of the brain can manifest itself by intellectual deterioration, but some histologic changes are found in old persons without clinical manifestations, therefore, it is important to have morphologic criteria to correlate with the clinical picture.

In the Mexico City General Hospital 21,095 autopsies were performed from 1969 to 1998; 5,760 were in subjects above the age of 60 years. These cases comprised 27% of the total of that period, 2,960 were females and 2,800 were males, with a ratio 1:1 and average age of 72 and 71 respectively. No cerebral senile changes were noted in 5,376 of them.

The 384 cases with senile changes correspond to 6.6% of the population older than 60 years and to 1.8% of the total. They had an average age of 79 years and correspond to 235 women and 149 men, with ratio of 1.6:1

Neurofibrillary degeneration (tangles) was seen in 118 cases with an average age of 78 years and a female to male ratio of 1.4:1. Granulovacuolar degeneration was noted in 117 with an average age of 80 years and a female to male ratio of 1.5:1 and both changes in 149, 8 of which had neuritic plaques with average age of 79 years and female to male ratio of 1.7:1.

The risk to present these senile changes was determined in population with ages between 60 and 80 years and in those older than 80 years, by the chi squared test.

It was concluded that the risk in people older than 80 years is six times greater than in those between 60 and 79 years. Only eight cases of Alzheimer's disease were diagnosed using clinical and pathological criteria. This criteria

must be strictly fulfilled and the presence of one or few of them does not imply the diagnosis of Alzheimer's disease.

## INTRODUCCION

El cerebro al envejecer presenta cambios en diferentes estructuras, algunos de ellos no tienen repercusión clínica como la calcificación de los plexos coroides y de la glándula pineal, la mineralización de vasos del hipocampo, el depósito de polisacáridos complejos en las prolongaciones astrocíticas (cuerpos amiláceos subependimarios y subpiales), el depósito de lipofuscina en las neuronas, etc. <sup>(1)</sup> Sin embargo, otros cambios seniles se consideran el sustrato anatómico de la demencia, en especial de la enfermedad de Alzheimer (EA), aunque se pueden encontrar también en personas sin deterioro intelectual. Estos cambios son la degeneración granulovacuolar, (*figura 1*) la degeneración neurofibrilar (marañas neurofibrilares)(*figura 2*), y las placas neuríticas (seniles) (*figura 3*). Debido a esto se propusieron criterios para el diagnóstico de EA <sup>(2)</sup> (TABLA 1) que no fueron lo suficientemente específicos como para ser reproducibles, por lo que se han modificado en repetidas ocasiones <sup>(2-5)</sup>. Por esta razón se efectuó una reunión de expertos en 1991, para establecer un registro de enfermedad de Alzheimer; el resultado fue el consorcio para establecer un registro para la enfermedad de Alzheimer (CERAD<sub>7</sub>) (TABLA 2); aunque el CERAD incluye los criterios clínicos, que son semicuantitativos y contribuyeron al entendimiento entre los patólogos, tampoco son bien aceptados por completo ya que no se examinan algunas áreas importantes del cerebro y no se toman en cuenta las marañas.

En vista de que la impresión clínica es de un aumento en el número de casos de EA revisamos la frecuencia de los cambios seniles reportados en los

## **METODO**

De los 21,095 protocolos de autopsia de enero de 1969 a diciembre de 1998 del archivo del Hospital General de México se tomaron aquellos que tenían registrada una edad mayor o igual a 60 años y se tomaron en cuenta los siguientes datos: edad, sexo, enfermedad principal y los cambios seniles en el hipocampo, como son la degeneración granulovacuolar, degeneración neurofibrilar (marañas) y las placas neuríticas (seniles). Estos cambios se estudiaron en cortes de tejido fijado en formalina al 10%, incluido en parafina y teñido con la tinción de Hematoxilina y Eosina. En los casos que presentaron historia de EA se efectuó la tinción de Bielchowsky . Todos los datos fueron almacenados y analizados en el programa Epi Info versión 6. Se utilizó estadística descriptiva, cálculo de razón de momios con intervalo de confianza del 95%.

## **RESULTADOS**

De los 21,095 protocolos de autopsia 5,760 tuvieron edad de 60 años o más. Estos casos correspondieron al 27% del total de dicho periodo. Con respecto al sexo 2,960 fueron mujeres y 2,800 hombres con relación 1:1 y edad promedio de 72 y 71 años respectivamente. En 5,376 de ellos, no se presentaron cambios cerebrales seniles, con una relación mujer a hombre de 1.05:1 y edad promedio de 71 años.

Los 384 casos restantes que presentaron cambios cerebrales seniles tuvieron edad promedio de 79 años, 235 fueron mujeres y 149 hombres con relación de

## **METODO**

De los 21,095 protocolos de autopsia de enero de 1969 a diciembre de 1998 del archivo del Hospital General de México se tomaron aquellos que tenían registrada una edad mayor o igual a 60 años y se tomaron en cuenta los siguientes datos: edad, sexo, enfermedad principal y los cambios seniles en el hipocampo, como son la degeneración granulovacuolar, degeneración neurofibrilar (marañas) y las placas neuríticas (seniles). Estos cambios se estudiaron en cortes de tejido fijado en formalina al 10%, incluido en parafina y teñido con la tinción de Hematoxilina y Eosina. En los casos que presentaron historia de EA se efectuó la tinción de Bielchowsky . Todos los datos fueron almacenados y analizados en el programa Epi Info versión 6. Se utilizó estadística descriptiva, cálculo de razón de momios con intervalo de confianza del 95%.

## **RESULTADOS**

De los 21,095 protocolos de autopsia 5,760 tuvieron edad de 60 años o más. Estos casos correspondieron al 27% del total de dicho periodo. Con respecto al sexo 2,960 fueron mujeres y 2,800 hombres con relación 1:1 y edad promedio de 72 y 71 años respectivamente. En 5,376 de ellos, no se presentaron cambios cerebrales seniles, con una relación mujer a hombre de 1.05:1 y edad promedio de 71 años.

Los 384 casos restantes que presentaron cambios cerebrales seniles tuvieron edad promedio de 79 años, 235 fueron mujeres y 149 hombres con relación de

1.6:1. Con respecto a los cambios cerebrales encontramos: La degeneración granulovacuolar se presentó en 118 casos con una edad promedio de 78 años y una relación mujer – hombre de 1.4:1. La degeneración neurofibrilar se encontró en 117 casos , con edad promedio de 80 años y relación mujer – hombre de 1.5:1; por último la presencia de ambas degeneraciones se mostró en 149 casos con una edad promedio de 79 años y una relación mujer- hombre de 1.7:1 ( TABLA 3).

Se estimó el riesgo de la población con una edad de corte mayor de 60 años pero menor de 80 años y aquella mayor de 80 años para la presencia de cambios cerebrales seniles, tomando en cuenta el promedio de edad encontrado para la presencia de cada una de las degeneraciones estudiadas y encontramos que: sin cambios seniles entre los 60 a 79 años hubo 4546 casos, mientras que entre los 80 años o más fueron 830 casos. En aquellos con presencia de cambios seniles entre 60 y 79 años 181 casos y en los de 80 años o más 203 casos ( $p < 0.001$  Par de momios = 6, Intervalo de confianza del 95% = 4.9 y 7.6 ). Por último, las principales causas de muerte en el total de casos estudiados fueron: los tumores malignos, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades gastrointestinales (TABLA 4).

## DISCUSION

Es de llamar la atención que la edad promedio en que se presentaron los cambios cerebrales seniles en esta serie es de 80 años, sin importar el tipo, a diferencia de lo informado en otras series<sup>(8)</sup>. Los cambios cerebrales seniles son menos frecuentes y menos graves en nuestra población que los descritos

1.6:1. Con respecto a los cambios cerebrales encontramos: La degeneración granulovacuolar se presentó en 118 casos con una edad promedio de 78 años y una relación mujer – hombre de 1.4:1. La degeneración neurofibrilar se encontró en 117 casos , con edad promedio de 80 años y relación mujer – hombre de 1.5:1; por último la presencia de ambas degeneraciones se mostró en 149 casos con una edad promedio de 79 años y una relación mujer- hombre de 1.7:1 ( TABLA 3).

Se estimó el riesgo de la población con una edad de corte mayor de 60 años pero menor de 80 años y aquella mayor de 80 años para la presencia de cambios cerebrales seniles, tomando en cuenta el promedio de edad encontrado para la presencia de cada una de las degeneraciones estudiadas y encontramos que: sin cambios seniles entre los 60 a 79 años hubo 4546 casos, mientras que entre los 80 años o más fueron 830 casos. En aquellos con presencia de cambios seniles entre 60 y 79 años 181 casos y en los de 80 años o más 203 casos ( $p < 0.001$  Par de momios = 6, Intervalo de confianza del 95% = 4.9 y 7.6 ). Por último, las principales causas de muerte en el total de casos estudiados fueron: los tumores malignos, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades gastrointestinales (TABLA 4).

## **DISCUSION**

Es de llamar la atención que la edad promedio en que se presentaron los cambios cerebrales seniles en esta serie es de 80 años, sin importar el tipo, a diferencia de lo informado en otras series<sup>(8)</sup>. Los cambios cerebrales seniles son menos frecuentes y menos graves en nuestra población que los descritos

por otros autores que describen y correlacionan muchas lesiones corticales con demencia (8).

Los criterios actuales para el diagnóstico de EA incluyen datos clínicos como historia, exámenes semicuantitativos de demencia y se correlaciona con el estado clínico (temprano, intermedio o tardío) con los cambios microscópicos (9,10). La certeza diagnóstica para el diagnóstico de la enfermedad con el examen clínico, por imagen y del análisis del líquido cerebroespinal fluctúa entre el 86 y 96% con sensibilidad de 0.81 y especificidad de 0.84 . No obstante el diagnóstico definitivo es histopatológico; los criterios histológicos son cuantitativos y pueden auxiliarse de la tinción de Bielchowsky, tioflavina S, inmunohistoquímica por medio de marcadores para amiloide beta o proteína tau, e incluso analizador de imágenes (11,12).

Los criterios con mayor aceptación y reproducibilidad en el momento actual son:

- a) El diagnóstico de EA definitiva en el estadio tardío se hace con historia clínica de demencia, calificación del examen mini-mental menor de 11, calificación de la escala clínica de demencia de 3 o más. Los criterios histológicos son: por lo menos cinco marañas neurofibrilares por campo de 200 (20x) en dos de las áreas de asociación de la neocorteza (frontal, temporal y parietal). Por lo menos 10 marañas por campo de 200 (20x) en el hipocampo (en los sectores CA1, subículo) y amígdala. Un número grande de marañas en la corteza entorrinal y por lo menos 15 placas neuríticas por campo de 100 (10x) en dos de las áreas de asociación de la neocorteza (9).

- b) Para hacer el diagnóstico de EA definitiva en estadio intermedio debe haber historia de demencia, calificación del examen mini-mental de 11 a 17, calificación clínica de demencia de 1 ó 2 y parece razonable reducir la escala de criterios histológicos, pero no se han precisado.
- c) Para el diagnóstico de EA temprana se propone: demencia de corta evolución, ausencia de otras causas de demencia, marañas neurofibrilares numerosas en neuronas de la corteza entorrinal, más de 10 marañas en el asta de Ammon en un corte coronal y placas neuríticas en el hipocampo. Debe haber 15 placas por milímetro cuadrado de la corteza (puede utilizarse frontal superior o media, temporal superior, parietal inferior o visual) en cortes de 6-8 $\mu$ m teñidos con Bielchowsky modificado o con tioflavina S. El conteo se hace en cinco campos no superpuestos de corteza de 0.5 mm<sup>2</sup> y se promedia. Debe haber además marañas en la capa 5 de la corteza transentorrinal y ausencia de cuerpos de Lewy en la sustancia nigra y el locus coeruleus. (11).
- d) En el contexto de trabajos de investigación el diagnóstico de EA se basa en los siguientes criterios: Ausencia de cualquier otra causa de demencia, más de 20 marañas en el asta de Ammon y subículo en un corte a nivel del cuerpo geniculado lateral, en un corte de 6-8 $\mu$ m teñido con Bielchowsky o tioflavina S, con algunas placas neuríticas en el hipocampo y capa 2 de la corteza entorrinal. En la neocorteza debe haber un promedio de 15 placas o más por mm<sup>2</sup> y demostrar 10 marañas o más en la capa 5 en cinco campos no superpuestos de 0.5 mm<sup>2</sup> con la misma técnica. No debe haber cuerpos de Lewy (11,12,20).

Se ha demostrado que la técnica de Bielchowsky modificada permite localizar prácticamente el mismo número de placas neuríticas que la inmunohistoquímica mediante anticuerpos monoclonales, aún tratadas con ácido fórmico, ambas técnicas demuestran 2.5 veces más placas que la técnica de Bodian y 1.5 veces más que el método de la tioflavina. Como la técnica de Bielchowsky es menos costosa es la más ampliamente utilizada (13,23).

Recientemente se han publicado múltiples trabajos sobre la utilidad de técnicas moleculares para el diagnóstico de EA mediante la identificación de los genes asociados con la enfermedad. Actualmente se conocen cuatro genes implicados, que son: el gen PS1 del cromosoma 14 que codifica presenilina 1, el gen PS2 del cromosoma 1 que codifica presenilina 2, el gen APP en el cromosoma 21 para la síntesis del precursor de proteína de amiloide  $\beta$  y el gen Apo E en el cromosoma 19 para la apolipoproteína E. Con base en lo anterior se ha propuesto que la enfermedad es heterogénea y compleja desde el punto de vista molecular (14-16). Es necesario conocer los criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer, ya mencionados, para que no se sobre diagnostique.

Aunque el conocimiento actual de la patogenia de la EA es parcial, se sabe que la conversión de *tau* normal a su forma hiperfosforilada anuncia la progresión de la enfermedad, con disminución de la cantidad de microtúbulos que se unen a tau funcional, lo cual entorpece el transporte axonal y podría causar degeneración axonal conocida como "muerte retrógrada" (16). Esto ocurre en las variedades esporádica y familiar de EA, en las que la presencia de *tau* hiperfosforilada correlaciona con las marañas neurofibrilares, la pérdida neuronal y el deterioro intelectual. Actualmente el estudio de EA va dirigido a

identificar esta variante de **tau** con métodos de inmunohistoquímica, de Western Blot, microscopía confocal y otros para comprobar el diagnóstico clínico, que generalmente se efectúan en el estudio posmortem <sup>(16)</sup>. Se ha implementado la búsqueda de esta forma de **tau** en líquido cerebroespinal por medio de la técnica de ELISA como estrategia del diagnóstico en vida, con resultados alentadores <sup>(17-19, 21, 22)</sup>.

Con los criterios estrictos ya mencionados únicamente se estableció, en el periodo estudiado en esta serie, el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en ocho casos, con historia clínica de demencia, que llenaron los criterios de número y presencia de placas neuríticas (seniles) y marañas neurofibrilares. Con los datos de este trabajo no es posible apoyar que la enfermedad de Alzheimer es más frecuente a últimas fechas en nuestra población.

TABLA 1  
CRITERIOS HISTOLOGICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE EA

Edad	Placas seniles en neocorteza 20 x 10 (200x)	Marañas neurofibrilares en neocorteza (200x)
< 50	2 - 5	2 - 5
50 - 65	8 ó más	algunas
66 - 75	10 ó más	algunas
> 75	más de 15	con o sin

Khachaturian Z.S., 1985 (2)

TABLA 2  
ESCALA DE PLACAS SENILES RELACIONADAS CON LA EDAD

Edad	Ninguna	Escasas	Moderadas	Frecuentes
< 50	0	C	C	C
50 - 75	0	B	C	C
> 75	0	A	B	C

0 = Sin datos histológicos de EA.

A = Datos histológicos inciertos de EA.

B = Datos histológicos sugerentes de EA.

C = Datos histológicos indudables de EA.

Mirra S.S. ( CERAD ) 1991 (7)

TABLA 3  
HALLAZGOS MICROSCOPICOS DE SENILIDAD EN HIPOCAMPO

CAMBIO	TOTAL <i>n=384</i>	EDAD PROMEDIO	RELACION MUJER-HOMBRE
Degeneración granulovacuolar	118	78	1.4:1
Degeneración neurofibrilar	117	80	1.5:1
Ambas degeneraciones	149	79	1.7:1

TABLA 4  
PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN LOS  
MAYORES DE 60 AÑOS

SIN CAMBIOS CEREBRALES SENILES	CON CAMBIOS CEREBRALES SENILES
Tumores malignos	Tumores malignos
Enfermedades cardiovasculares	Enfermedades gastrointestinales
Enfermedades gastrointestinales	Enfermedades cardiovasculares
Infecciones diversas	Diabetes y otras endocrinopatías
Diabetes y otras endocrinopatías	Infecciones diversas
Enfermedades pulmonares	Enfermedades pulmonares
Enfermedades neurológicas	Enfermedades neurológicas
Enfermedades de la próstata	Enfermedades renales
Enfermedades renales	Enfermedades de la próstata
Otras*	Enfermedades hematológicas

*En otras se incluyeron fracturas, desnutrición grave, desequilibrio hidroelectrolítico y enfermedades hematológicas con el mismo numero de casos*

FIGURAS



Figura 1 La mayoría de las neuronas del hipocampo muestran degeneración granulovacuolar del citoplasma. HE 400x.

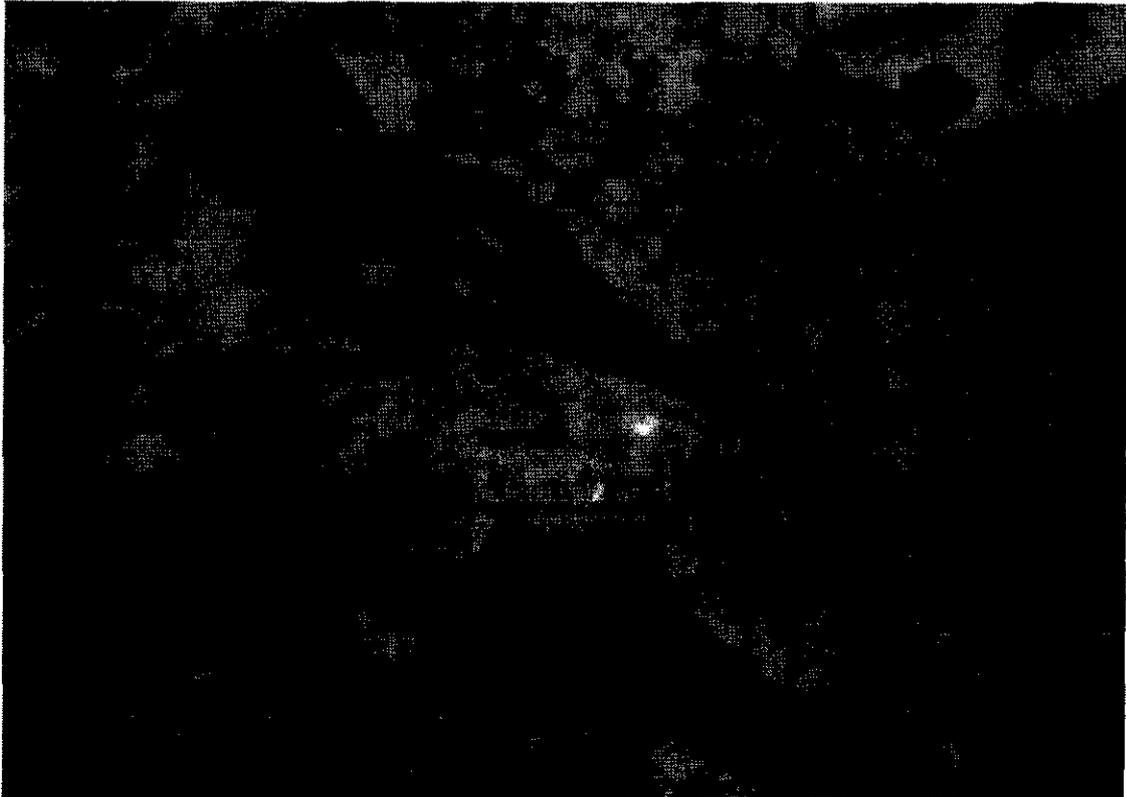


Figura 2 Neuronas del hipocampo con degeneración neurofibrilar (marañas) en etapa incipiente y bien desarrollada. HE 1000x.



Figura 3 Placa senil (neurítica) de la corteza con centro amiloide y bordes poco precisos. HE 200x.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Dickson DW. Neuropathological Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Perspective for Longitudinal Clinicopathological Studies. *Neurobiol Aging* 1997; 18:S21-S26.
- 2 Khachaturian Z.S. Diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097-1105.
- 3 Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239-259.
- 4 Berg L, McKeel DW, Miller JP, Baty J, Morris JC. Neuropathological indexes of Alzheimer's disease in demented and nondemented persons aged 80 years and older. *Arch Neurol* 1993; 50:349-358.
- 5 Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW. Clinicopathological correlates in Alzheimer disease: Assesment of clinical and pathologic diagnostic criteria. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993;7:152-164.
- 6 Cummings BJ, Pike CJ, Sankle R, Cotman CW. Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognity status in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1996;17:921-933.
- 7 Mirra SS, Heyman A, McKeel DW, Sumi SM, Crain BJ, Brounlee LM, Vogel FS, Van Bell G, Berg L. The consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standarization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-486.
- 8 Geddes JW, Tekirian TL, Soultanian NS, Ashford JW, Davis DG, Markesbery WR. Comparison of Neuropathologic Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S99 – S105.
- 9 Markesbery WR. Neuropathological Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:13-19.
- 10 Jellinger KA, Bancher C. Proposals for Re-evaluation of Current Autopsy Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: S55-S65.
- 11 Perl DP, Purohit DP. Proposal to Revise the Morphologic Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:81-84.
- 12 The National Institute on Aging, and Regan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease : Consensus Recomendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: S1-S2.

13 Wisniewski HM, Wen GY, Kim KS. Comparison of four staining methods on the detection of neuritic plaques. *Acta Neuropathol* 1989;78:22-27.

14 Blacker D, Tanzi R. The Genetics of Alzheimer Disease: Current Status and Future Prospects. *Arch Neurol*. 1998;55:294-296.

15 Gambetti P. Current Diagnostic Criteria for Assessment of Neuropathological Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S95-S96.

16 Trojanowski JQ, Clark CM, Schmidt ML, Arnold CE, Lee VMY. Strategies for Improving the Postmortem Neuropathological Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S75-S79.

17 Arai H, Terajima M, Miura M, Higuchi S, Muramatsu T, Machida N, Seiki H, Takase S, Clark CM, Lee VMY, Trojanowski JQ, Sasaki H. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:649-652.

18 Hock C, Golombowski S, Naser W, Mueller-Spahn F. Increased levels of tau in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease.- Correlation with degree of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1995;183: 43-45.

19 Munroe WA, Southwick PC, Chang L, Scharre DW, Exhols CL, Fu PC, Whally JM, Wolfert RL. Tau protein in cerebrospinal fluid as an aid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:207-217.

20 Mann DMA. A Commentary on the Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of the Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: S51 – S52.

21 Duyckaerts C, Hauw JJ. Diagnosis and Staging of Alzheimer Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18:S33- S42.

22 Ball MJ, Murdoch GH. Neuropathological Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Are We Really Ready Yet? *Neurobiol Aging* 1997; 18:S3-S12.

23 McLean CA, Beyreuther K, Masters CL. Commentary on the Consensus Recommendations for the Post Mortem Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18:S89-S90