

UNIVERSITAT DE BARCELONA

**FACULTAT DE PSICOLOGIA
DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA CLÍNICA
UNITAT DE PSICOBIOLOGIA CLÍNICA**

**RELACIONS ENTRE FACTORS GENÈTICS, RENDIMENT
NEUROPSICOLÒGIC I PARÀMETRES DE RESSONÀNCIA
MAGNÈTICA CEREBRAL EN SUBJECTES AMB ALTERACIÓ DE LA
MEMÒRIA ASSOCIADA A L'EDAT**

TESI DOCTORAL

DAVID BARTRÉS FAZ

BARCELONA, SETEMBRE DEL 2000

Psychiatry 1990; 47: 220-223.

Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, Harris T, Corti M-C, Hyman BT, Wallace RB, Havlik RJ. Apolipoprotein E ϵ 2 allele and risk of stroke in the older population. *Stroke* 1997; 28: 2410-2416.

Feskens EJM, Havekes LM, Kalmijn S, de Kniff P, Launer LJ, Kromhout K, Apolipoprotein ϵ 4 allele and cognitive decline in elderly men. *British Medical Journal*, 1994; 309: 1202-1206.

Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS. The young adult human brain: and MRI-based morphometric analysis. *Cerebral Cortex* 1994; 4: 344-360.

Filoteo JV, Delis DC, Massman PJ, Butters N. Visuospatial dysfunction in dementia and normal aging. En: Huppert FA, Brayne C, O'Connor DW (eds). *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press, Cambridge, 291-330, 1994.

Fleming LM, Weisgraber KH, Strittmatter WJ, Troncoso JC, Johnson GV. Differential binding of apolipoprotein E isoforms to tau and other cytoskeletal proteins. *Experimental Neurology* 1996; 138: 252-260.

Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-1009.

Fogarty DG, Maxwell AP, Doherty CC, Hughes AE, Nevin NC. ACE gene typing. *Lancet* 1994; 343: 851.

Förstl H, Hentschel F, Sattel H, et al: Age-associated memory impairment and early Alzheimer's disease. Only time will tell the difference. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 394-397.

Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, Hartikainen P, Kennedy AM, Stevens JM, Rossor MN. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain* 1996; 119: 2001-2007

Franceschi M, Canal N. AAMI (letter). *Neurology* 1996; 46: 1490.

Friedrich MJ. Mild Cognitive Impairment raises Alzheimer Disease Risk. *Journal of the American Medical Association* 1999; 282: 621-622.

Fuld PA, Masur DM, Blau AD, Crystal H, Aronson MK. Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in the normal functioning elderly: predictive and normative data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1990; 12: 520-528.

Geddes JF, Vowles GH, Nicoll JA, Revesz T. Neuronal cytoskeletal changes are early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathologica* 1999; 98: 171-178.

Geroldi C, Laakso MP, DeCarli C, Beltramello A, Bianchetti A, Soininen H; Trabucchi M, GB Frisoni. Apolipoprotein E genotype and hippocampal asymmetry in Alzheimer's disease: a volumetric MRI study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 93-96.

Giedd JN, Castellanos FX, Rajapackse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL. Sexual dimorphism of the developing brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and*

Biological Psychiatry 1997; 21: 1185-201.

Giedd JN, Vituzis AC, Hamburger SD, Lange N, Rajapakse JC, Kaysen D, Vauss YC, Papoport JL. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *Journal of Comparative Neurology* 1996; 366: 223-230.

Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704-706.

Golomb J, de Leon MJ, Kluger A, George AE, Tarshish C, Ferris SH. Hippocampal atrophy in normal aging: An association with recent memory impairment. *Archives of Neurology* 1993; 50: 967-976.

Golomb J, Kluger A, de Leon MJ, Ferris SH, Convit A, Mittelman MS, Cohen J, Rusinek H, De Santi S, George AE. Hippocampal size in normal human aging: a correlate of delayed secondary memory performance. *Learning and Memory* 1994; 1: 45-54.

Gómez-Gerique J. Lipoproteínas plasmáticas. Barcelona. Boehringer Mannheim SA, 1991.

Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons in very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience* 1996a; 16: 4491-4500.

Gómez-Isla T, West HL, Rebeck GW et al. Distinct clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1996b; 39: 62-70.

Gómez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JG, Petersen RC, Parisi JE, Hyman BT. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1997; 41: 17-24.

Goto K, Ishii N, Fukasawa H. Diffuse white matter disease in the geriatric population. *Radiology* 1981; 141: 687-695.

Grau Veciana JM, y Junqué C. Envejecimiento cerebral. En *Farmitalia* (Ed). *Neurología*, 47-53. Barcelona: JIMS, 1987.

Greenberg SM, Rebeck W, Vonsattel JPG, Gómez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E e4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Annals of Neurology* 1995; 38: 254-259.

Grimaldi LME; Casadei VM, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G, Biunno I, De Bellis G, Sorbi S, Mariani C, Canal N, Griffin WST, Franceschi M. Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1 α gene polymorphism. *Annals of Neurology* 2000; 47: 361-365.

Growdon JH, Locascio JJ, Corckin S, Gomez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E genotype does not influence rates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 444-448.

Gupta SR, Naheedy MH, Young JC, Ghobrial M, Rubino FA, Hinds W. Periventricular

white matter changes and dementia: clinical, neuropsychological, radiological and pathological correlation. *Archives of Neurology* 1988; 45: 637-641.

Guttmann C, Jolesz F, Kikins R, Killiany R, Moss M, Sandor T, Albert. White matter changes with normal aging. *Neurology* 1998; 50: 972-978.

Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *Archives of. Neurology* 1987; 44: 21-23.

Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Helkala E-L, Reinikainen KJ, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Pyörälä K, Riekkinen PJ. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995; 43: 1017-1015.

Hänninen T, Soininen H. Age-Associated Memory Impairment. Normal aging or warning of dementia? *Drugs and Aging* 1997a; 6: 480-489.

Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Partanen K, Laakso MP, Riekkinen PJ, Soininen H. Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology* 1997b; 48: 148-153.

Harrington CR, Louwagie J, Rossau R, Vanmechelen E, Perry RH, Perry EK, Xuereb JH, Roth M, Wischik M. Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. *American Journal of Pathology* 1994; 145: 1472-1484.

Haug H. Macroscopic and microscopic morphometry of the human brain and cortex. A survey in the light of new results. *Brain Pathology* 1984; 1: 123-149.

Helisami S, Linnaranta K, Lehtovirta M, Mannermaa A, Helinonen O, Ryyanen M, Reikkinen P, Soininen H. Apolipoprotein E polymorphism in patients with different neurodegenerative disorders. *Neuroscience Letters* 1996; 205: 61-64.

Helkala E-L, Koivisto K, Hänninen T, Vanhanen M, Kervinen JK, Mykkänen L, Kesäniemi YA, Laakso M, Riekkinen P. The association of apolipoprotein E polymorphism with memory: a population based study. *Neuroscience Letters*. 1995; 191: 141-144.

Helkala E-L, Koivisto K, Hänninen T, Vanhanen M, Kervinen K, Kuusisto J, Mykkänen L, Kesäniemi YA, Laakso M, Riekkinen P. Memory functions in human subjects with different apolipoprotein E phenotypes during a 3-year population-based follow-up study. *Neurosci Lett* 1996; 204: 177-180.

Helkala E-L, Koivisto K, Hänninen T, Vanhanen M, Kuusisto J, Mykkanen L. Et al. Stability of age-associated memory impairment during a longitudinal population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1997; 45: 120-122.

Henderson G, Tomlinson B, Gibson P. Cell count sin human cerebral cortex in normal adults throughout life, using an image analysing computer. *Journal of Neurological Sciences* 1988; 46: 113-136.

Henderson AS, Eastel S, Jorm AF, Mackinnon AJ, Korten AE, Christensen H, Croft L, Jacomb PA. Apolipoprotein E allele ϵ 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet* 1995; 346: 1387-1390.

Henderson AS, Blackwood DHR. Molecular genetics in psychiatric epidemiology: the

- promise and challenge. *Psychological Medicine* 1999; 29:1265-71.
- Hendrie HC, Farlow MR, Austrom-Guerrero M, Edwards MK, Williams MA. Foci of increased T2 signal intensity on brain MR scans of healthy elderly subjects. *American Journal of Neuroradiology* 1989; 10: 703-707.
- Highuchi S, Arai H, Nakagawa T, Muramatsu T, Sasaki H, Trojanowski JQ. The apolipoprotein E gene in Binswanger's disease and vascular dementia. *Clinical Genetics*. 1996; 50: 459-461.
- Hirono N, Yasuda M, Tanimukai S, Kitagaki H, Mori E. Effect of the apolipoprotein E ϵ 4 allele on white matter hyperintensities in dementia. *Stroke* 2000; 31: 1263-1268.
- Ho K, Roessmann U, Straumfjord JV, Monroe G. Analysis of brain weight, I: adult brain weight in relation to sex, race, and age. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1980; 104: 635-639.
- Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots ML, Slioter AJC, Van Harskamp F, Van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee D. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349: 151-154.
- Horsburgh K, Kelly S, McCulloch J, Higgins Ga, Roses AD, Nicoll JAR. Increased neuronal damage in apolipoprotein E deficient mice after global ischaemia. *Neuroreport* 1999a; 10: 837-84.
- Horsburgh K, McCulloch J, Nilsen M, Roses AD, Nicoll JAR. Increased neuronal damage and apoE immunoreactivity in human APOE ϵ 4 transgenic mice after global ischaemia. *European Journal of Neuroscience* 1999b; 42: 335-339.
- Hu J, Miyatake F, Aizu Y, Nakagawa H, Nakamura S, Tamaoka A, Takahash R, Urakami K, Shoji M. Angiotensin-converting enzyme genotype is associated with Alzheimer disease in the Japanese population. *Neuroscience Letters* 1999; 277: 65-67.
- Hubbard BM, Anderson JM. A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia. *Journal of Neurological Sciences* 1981; 50: 135-145.
- Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA. Clinical significance of white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1989; 39: 1470-1474.
- Huppert FA: Memory function in dementia and normal aging – dimension or dichotomy? En: Huppert FA, Brayne C, O'Connor DW (eds). *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press, Cambridge, 291-330, 1994.
- Hyman BT, Gomez-Isla T, Briggs M, Chung H, Nichols S, Kohout F, Wallace R. Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Annals of Neurology* 1996; 40: 55-66.
- Hyman BT, Gómez-Isla T. Normal aging and Alzheimer's disease. En: *Handbook of the Aging Brain*, 1998, Academic Press, California USA.
- Hyman BT, Strickland D, Rebeck W. Role of the low-density lipoprotein receptor-related protein in β -amyloid metabolism and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2000;

57: 646-650.

Isoe K, Urakami K, Sato K, Takahashi K. Apolipoprotein E in patients with dementia of the Alzheimer type and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 1996; 93: 133-137.

Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49: 786-794.

Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 993-999.

Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397-1403.

Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 957-962.

Ji Y, Urakami K, Adachi Y, Maeda M, Isoe K, Nakashima K. Apolipoprotein E polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic cerebrovascular disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1998; 9: 243-245.

Jong MC, Van Kijk KW, Kahlmans VEH, Van Der Boom H, Kobayashi K, Oka K, Siest G, Chan L, Hofker MH, Havakes ML. Reversal of hyperlipidaemia in apolipoprotein C1 transgenic mice by adenovirus-mediated gene delivery of the low-density-lipoprotein receptor, but not by the very-low-density-lipoprotein receptor. *Biochemical Journal* 1999; 338: 281-287.

Junqué C. Demencia vascular: situación actual. *Neurología*. 1988; 3: 169-171.

Junqué C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jódar M, Ribas JC, Viñas J, Capdevila A, Martí-Vilalta JL. Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Archives of Neurology* 1990; 47: 151-156.

Junqué C, y Jódar M. Velocidad de procesamiento cognitivo en el envejecimiento. *Anales de Psicología* 1990; 6: 199-207.

Junqué C, Jurado MA. Envejecimiento y demencias. Ed. Martínez Roca, Barcelona; 1994.

Juttonen K, Lehtovirta M, Helisalmi S, Riekkinen PJ, Soininen. Major decrease in the volume of the enthorinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 65: 322-327.

Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, Polvikoski T, Kainulainen K, Kontula K, Sulkava R. APOE ϵ 4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology* 2000; 54: 412-415.

Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. Cerebrovascular disease, the

- apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke* 1996; 27: 2230-2235.
- Kalmijn S, Feskens JM, Launer LJ, Kromhout. Longitudinal study of the effect of apolipoprotein e4 allele on the association between education and cognitive decline in elderly men. *British Medical Journal* 1997; 314: 34-35.
- Kang DE, Saitoh T, Chen X, Xia Y, Masliah E, Hansen LA, Thomas RG, Thal LF, Katzman R. Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49: 56-61.
- Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation* 1996; 93: 1630-1633.
- Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgentstern, Firshman MD, Gidez L, Eder H, Ooi WL. Development of dementing illnesses in a 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology* 1989; 25: 317-324.
- Kawamata J, Tanaka S, Shimohama S, Ueda K, Kimura J. Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994; 57: 1414-1416.
- Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MMA, Karnos T, Camicioli R, Ball M, Oken B, Sexton G. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48: 1297-1304.
- Kehoe P, Williams J, Holmans P, Liddell M, Lovestone S, Holmes C, Powell J, Neal J, Wilcock G, Owen J. Association between a PS-1 intronic polymorphism and late onset Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1996; 7: 2155-8.
- Kehoe PG, Russ C, McIlroy S, Williams H, Holmans P, Holmes C, Liolitsa D, Vahidassr D, Powell J, McGleenon B, Liddlell M, Plomin R, Dynan K, Williams B, Neal J, Cairns NJ, Wilcock G, Passmore P, Lovestone S, Williams J, Owen MJ. Variation in DCP1, encoding ACE, in association with susceptibility to Alzheimer's disease. *Nature Genetics* 1999; 21: 71-72.
- Kemper T. The relationship of cerebral cortical changes to nuclei in the brainstem. *Neurobiology of Aging* 1993; 14: 659-660.
- Kempler D, Zelinski EM. Language in dementia and normal aging. En: Huppert FA, Brayne C, O'Connor DW (eds). *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press, Cambridge, 291-330, 1994.
- Kertesz A, Plk M, Carr T. Cognition and white matter changes on magnetic resonance imaging in dementia. *Archives of Neurology*. 1990; 47: 387-391.
- Kessler C, Spitzer C, Stauske D, Mende S, Stadlmüller J, Walther R, Retting R. The apolipoprotein E and b-fibrinogen g/a-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 17: 2880-2884, 1997.
- Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease.

Archives of Neurology 1993; 50: 949-954

- Killiany RJ, Gómez-Isla T, Moss M, Kikins R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 2000; 47: 430-439.
- Kokubo Y, Haque Chowdhury A, Date C, Yokoyama T, Sobue H, Tanaka H. Age-dependent association of apolipoprotein E genotypes with stroke subtypes in a Japanese rural population. *Stroke* 2000; 31: 1299-1306.
- Koivisto K, Reinikainen KJ, Hänninen T, Vanhanen M, Helkala E-L, Mykkänen L, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995; 45: 741-747.
- Kosunen O, Talasniemi S, Lehtovirta M. et al. Relation of coronary atherosclerosis and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's patients. *Stroke* 1995; 26: 743-748.
- Kral VA. Senescent Forgetfulness: Bening and Malignant. *Canadian Medical Association Journal* 1962; 86: 257-260.
- Kuller LH, Semanski L, Manolio T, Haan M, Fried L, Bryan N, Burke GL, Tracy R, Hhadelia R. Relationship between Apo E, MRI findings and cognitive function in the cardiovascular health study. *Stroke* 1998; 29: 388-398.
- Kuusisto J, Mykkänen L, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso M. Apolipoprotein e4 phenotype is not an important risk factor for coronary heart disease or stroke in elderly subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 15: 1280-1286, 1995.
- Laakso M, Soininen H, Partanen K, Hallikainen M, Lehtovirta Hänninen, Vainio P, Riekkinen PJ. The interuncal distance in Alzheimer disease and age-associated memory impairment. *American Journal of Neuroradiology* 1995a; 16: 727-734.
- Laakso MP, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hänninen T, Vainio P, Riekkinen P, Soininen H. MRI of amygdala fails to diagnose early Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1995b; 6: 2414-2418.
- Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hänninen T, Helkala E-L, Vainio P, Riekkinen PJ. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiology of Aging* 1998; 19: 23-31.
- Laakso MP, Hallikainen M, Hänninen T, Partanen K, Soininen H. Diagnosis of Alzheimer disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia* 2000; 38: 579-584.
- Lambert J, Pasquier F, Cottel D, Frigard B, Amouyel P, Chartier-Harlin M. A new polymorphism in the APOE promoter associated with risk of developing Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics* 1998; 7: 533-504.
- Lane F, Snowdon J. Memory and dementia: a longitudinal survey of suburban elderly. En Lovibond P, Wilson P, eds. *Clinical and abnormal psychology*. Amsterdam: Elsevier 1989. p. 635.
- Larrabee GJ, Levin HS, High WM. Senescent forgetfulness: a quantitative study.

- Developmental Neuropsychology 1986; 2: 373-385.
- Larrabee GJ, Crook TH. Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *International Psychogeriatrics* 1994; 6: 95-104.
- Larrabee GJ, McEntee WJ. Age-associated memory impairment: sorting out the controversies. *Neurology* 1995; 45: 611-614.
- Laskowitz DT, Sheng H, Bart R, Joyner K, Roses AD, Warner K. Apolipoprotein E deficient mice have increased susceptibility to focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1997; 17: 753-758.
- Launer LJ, Scheltens Ph, Lindeboom J, Barkhof F, Weinstein HC, Jonker C. Medial temporal lobe atrophy in an open population of very old persons: Cognitive, brain atrophy, and sociomedical correlates. *Neurology* 1995a; 45: 747-752.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *Journal of the American Medical Association* 1995b; 274: 1846-1851.
- Laursen P. The impact of aging on cognitive functions. *Acta Neurologica Scandinava* 1997; 172 Suppl.: 3-86.
- Lehércy S, Baulac M, Chiras J, Piérot L, Martin N, Pillon B, Deweer B, Dubois B, Marsault C. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*. 1994; 15: 927-937.
- Lehtovirta M, Laakso MP, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala E-L, Partanen K, Ryyänänen M, Vainio P, Hartikainen P, Riekkinen PJ. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience* 1995; 67: 65-72.
- Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala E-L, Hartikainen P, Hänninen T, Ryyänänen M, Riekkinen PJ. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. *Neurology*. 1996a; 46: 413-419.
- Lehtovirta M, Soininen H, Laakso MP, Partanen K, Helisalmi S, Mannermaa A, Ryyänänen M, Kuikka J, Hartikainen P, Riekkinen PJ. SPECT and MRI analysis in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1996b; 60: 644-649.
- Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older adult depressed patients. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 1280-1287.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics* 1994; 6: 63-68.
- Liao A, Nitsch RM, Greenberg SM, Finckh U, Blacker D, Albert M, Rebeck GW, Gómez-Isla A, Clatworthy A, Binetti G, Hock C, Mueller-Thomsen T, Mann U, Zuchowski K, Beisiegel U, Staehelin H, Growdon JH, Tanzy RE, Hyman BT. Genetic association of an α 2-macroglobulin (Val100Lys) polymorphism and Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics* 1998; 7: 1953-1956.

- Lim KO, Zipursky RB, Murphy GM, Pfefferbaum A. In vivo quantification of the limbic system using MRI: Effects of normal aging. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1990; 35: 15-26.
- Linn RT, Wolf PA, Bachman DL. The "preclinical phase" of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology* 1995; 52: 485-490.
- Locascio JJ, Growdon JH, Corkin S. Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1995; 52: 1087-99.
- Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The cardiovascular health study. *Stroke* 1996; 27: 1274-1282.
- Ma J, Yee A, Brewer HB Jr, Das S, Potter H. Amyloid-associated proteins alpha 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer β -protein into filaments. *Nature* 1994; 372: 92-4.
- Marin DB, Breuer B, Marin ML, Silverman J, Schmeidler J, Greenberg D, Flynn S, Mare M, Lantz M, Libow L, Neufeld R, Altsiel L, Davis KL, Mohs RC. The relationship between apolipoprotein E, dementia, and vascular illness. *Atherosclerosis* 1998; 140: 173-180.
- Markus, H.S., Barley, J., Lunt, R., Bland, M., Jeffery, S., Carter, N.D., Brown, M.M. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995; 26 1329-1333.
- Martínez Lage JM. Marcadores diagnòsticos en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin. (Barc)* 109: 625-628, 1997.
- Mary H, Lynn S, William J, Teri M, Lewis K. The role of APOE [epsilon]4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *Journal of the American Medical Association* 1999; 282: 40-46.
- Masliah E, Mallory M, Ge N, Alford M, Veinbergs I, Roses AD. Neurodegeneration in the central nervous system of apoE-deficient mice. *Experimental Neurology* 1995; 136: 107-122.
- Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in elderly persons. *Neurology* 1994; 44: 1427-1432.
- Matsubayashi K, Simada K, Kawamoto A, Ozawa T, Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke* 1992; 23: 175-180
- Mayeux F, Couderc R, Moulignier A, Bailleul S, Podrabinek N, Laudet J. Isoforme 4 de l'apolipoprotéine E et maladie d'Alzheimer spécificité et étude clinique. *Revue Neurologique (Paris)* 1995; 151: 231-239.
- McCarron M, DeLong D, Alberts MJ. APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease. A meta-analysis. *Neurology* 1999; 53: 1308-1311.

- Mc Entee WJ, Crook TH. Age-associated memory impairment: a role for catecholamines. *Neurology* 1990; 34: 33-35.
- McGeer P, McGeer E, Suzuki J. Aging and extrapyramidal function. *Archives of Neurology*. 1977; 34: 33-35.
- Menzel HJ, Kladetzky RG, Assmann G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 1993; 3: 310-315.
- Miller AKH, Alston RL, Corsellis JAN. Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemisphere of man: measurements with an image analyser. *Neuropathology Applied Neurobiology* 1980; 6: 119-132.
- Mirra SS, Heyman MA, McKeil D, Sumi S, Crain BJ, Brownlee LM, et al. 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.
- Mirsen TR, Lee DH, Wong et al. Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Archives of Neurology* 1991; 48: 1015-1021.
- Mittenberg W, Seidenberg M, O'Leary DS, DiGiulio DV. Changes in cerebral function associated with normal aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1989; 11: 918-932.
- Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nature Genetics* 1996; 14: 55-61.
- Montoya SE, Aston Ce, DeKosky ST, et al. Bleomycin hydrolase is associated with risk of sporadic Alzheimer's disease. *Nature Genetics* 1998; 18: 211-212.
- Morris JC, McKeel DW, Storandt M, Rubin E, Price JL, Grant EA, et al. Very mild Alzheimer's disease: Informant based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1991; 41: 469-478.
- Morse CK. Does variability increase with age? An archival study of cognitive measures. *Psychology and Aging* 1993; 8: 156-164.
- Mui S, Briggs M, Chung H, Wallace RB, Gómez-Isla T, Reveck GW, Hyman BT. A newly identified polymorphism in the apolipoprotein E gene enhancer region is associated with AD and strongly with the $\epsilon 4$ allele. *Neurology* 1996; 47: 196-201.
- Muñoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum semiovale on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology* 1993; 50: 492-497.
- Murphy DGM, DeCarli C, Schapiro MB, Rapoport SI, Horwitz B. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology* 1992; 49: 839-845.
- Nakata Y, Katsuya T, Rakugi H, Takami S, Sato N, Kamide K, Ohishi M, Miki t, Higaki J, Ohihara T. Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular disease.

American Journal of Hypertension 1997; 10: 1391-1395.

Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, Weisgraber RW, Mahley RW, Pitas RE. Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on neuronal growth *in vitro*. *Science* 1994; 264: 850-852.

Naruse S, Igarashi S, Kobayashi H, Aoki K, Inuzuka T, Kaneko K, Shimizu T, Ihara K, Kojima T, Miyatake T. Mis-sense mutation Val----Ile in exon 17 of amyloid precursor gene in Japanese familial Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337: 978-979.

Nicoll JAR, Burnett C, Love S, Graham DI, Dewar D, Ironside JW, Stewart J, Vinters HV. High frequency of apolipoprotein E e2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Annals of Neurology*. 41: 716-721, 1997.

Nicoll JAR, Mrak RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, MacGowan S, Esiri MM, Murray LS, Dewar D, Love S, Moss T, Griffin WST. Association of interleukin-1 gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 2000; 47: 365-368.

Nielsen H, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Age-associated memory impairment-pathological memory decline or normal aging? *Scandinavian Journal of Psychology* 1998; 39: 33-37.

Nillesen WM, Smeets HJM, Van Oost BA. Human ApoC1 HpaI restriction site polymorphism revealed by the polymerase chain reaction. *Nucleic Acids Research* 1990; 18: 3428.

Noguchi S, Murakami K. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 737.

Notsu Y, Nabika T, Park H-Y, Masuda J, Kobayashi S. Evaluation of genetic risk factors for silent brain infarction. *Stroke* 1999; 30: 1881-1886.

O'Brien J, Levy R. Age associated memory impairment. Too broad an entity to justify drug treatment yet. *Lancet* 1992; 304: 5-6.

O'Hara R, Yesavage JA, Kraemer H, Mauricio M, Friedman LF, Murphy GM. The APOE ϵ 4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1998; 46: 1493-1498.

Oyama F, Shimada H, Oyama R, Ihara Y. Apolipoprotein E genotype, Alzheimer's pathologies and related gene expression in the aged population. *Molecular Brain Research* 1995, 29: 92-98.

Palumbo B, Parnetti L, Nocentini G, Cardinali L, Brancorsini S, Riccardi C, Senin U. Apolipoprotein-E genotype in normal aging, age-associated memory impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Neuroscience Letters* 1997; 231: 59-61.

Palumbo, B., Cadini, D., Nocentini, G., Filipponi, E., Fravolini, M.L., Senin, U. Angiotensin converting enzyme deletion allele in different kinds of dementia disorders. *Neuroscience Letters* 1999; 267: 97-100.

Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after binswanger's report. A review. *Stroke* 1995; 26: 1293-1301.

- Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Bayer TA, Maier W, Rao ML, Heun R. A genetic variation of the inflammatory cytokine interleukin-6 delays the initial onset and reduces the risk for sporadic Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1999; 45: 666-668.
- Papassotiropoulos A, Bagli M, Kurz A, Kornhuber J, Förstl H, Maier W, Pauls J, Lautenschlager N, Heun R. A genetic variation of Cathepsin D is a major risk factor for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 2000; 47: 339-403.
- Parnetti L, Lowenthal DT, Presciutti O, Pelliccioli G, Palumbo R, Gobbi G, Chiarini P, Palumbo B, Tarducci R, Senin. U¹H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, Age-Associated Memory Impairment, and probable Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 1996; 4: 133-138.
- Patterson MB, Mack JL, Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Executive functions and Alzheimer's disease: problems and prospects. *European Journal of Neurology* 1996; 3: 5-15
- Payami H, Zarepari S, Montee KR, Sexton GJ, Kaye JA, Bird TD, Yu C, Wijsman EM, Heston LL, Litt M, Schellenberg GD. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *American Journal of Human Genetics* 1996; 58: 803-811.
- Payami H, Grimsliid H, Oken B, Camicioli R, Sexton G, Dame A, Howieson D, Kaye J. A prospective study of cognitive health in the elderly (Oregon Brain Aging Study): Effects of family history and apolipoprotein E genotype. *American Journal of Human Genetics* 1997; 60: 948-956.
- Pedro-Botet J, Sentí M, Nogués X, Rubiés-Prat J, Roquer J, d'Olhaberriague L, Olivé J. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. *Stroke*. 23: 1556-1562, 1992.
- Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. *Neurology* 1992; 42: 396-401.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 867-872.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Journal of the American Medical Association*. 1995; 273: 1274-1278.
- Petersen RC, Waring SC, Smith GE, Tangalos EG, Thibodeau SN. Predictive value of ApoE genotyping in incipient Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996a; 802: 58-69.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics* 1996b; 9: 65-69.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 1999; 56: 303-308.
- Pihlajamaki M, Tanila H, Hänninen T, Kononen M, Laakso M, Partanen K, Soininen H,

- Aronen HJ. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology* 2000; 47: 470-476.
- Pirttilä T, Lehetimäki T, Mattila K. Apolipoprotein E ϵ 4 allele and risk of dementia. *Journal of the American Medical Association (letter)*. 1995; 273: 375.
- Pirttilä T, Lehtimäki T, Rinne J, Mattila K, Frey H, Nikkari T. The frequency of apolipoprotein E4 allele is not increased in patients with probable vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinava* 1996; 93: 352-354.
- Pitas RE, Boyle JK, Lee SH, Fos D, Mahley RW. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E containing lipoproteins. *Biochemical Biophysical Acta*. 1987; 917: 148-161.
- Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Bigler ED, Johnson SC, Anderson CV, Helms MJ, Saunders AM, Breitner JCS. Apolipoprotein E ϵ 4 allele and hippocampal volume in twins with normal cognition. *Neurology* 1997; 48: 985-989.
- Poduslo SE, Neal M, Schwankhaus J. A closely linked gene to apolipoprotein E may serve as an additional risk factor for Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1995; 201: 81-83.
- Poduslo SE, Neal M, Herring K, Shelly J. The apolipoprotein C1 A allele as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurochemical Research* 1998; 23: 361-367.
- Poirier J, Hess M, May PC, Finch CE. Apolipoprotein E-and GFAP-RNA in hippocampus during reactive synaptogenesis and terminal proliferation. *Molecular Brain Research* 1991; 11: 97-106.
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1993a; 342: 697-699.
- Poirier J, Hess M, May PC, Finch CE. Cloning of hippocampal poly (A+) RNA sequences that increase after entorhinal cortex lesion in adult rat. *Molecular Brain Research* 1993b; 9: 191-195.
- Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and Alzheimer's disease. *Trends Neuroscience* 1994; 17: 525-530.
- Poirier J, Aubert I, Quirion R, Farlow M, Nalbantoglu J, Gilfix BX, Gauthier S. Apolipoprotein ϵ 4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1995; 92: 12260-12264.
- Polvikoski T, Sulkava R, Maltia M, Karnulainen K, Vuorio A, Verkkoniemi A, Niinisto L, Halonen P, Kontula K. Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of b- amyloid protein. *New England Journal of Medicine*. 9: 1242-1247, 1995.
- Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1999; 45: 358-368.
- Ranga KR, Husain MM, McDonald WM, Koraiswamy PM, Figiel GS, Boyko OB, Ellinwood EH, Nemeroff CB. In vivo stereological assessment of caudate volume in man: effect of normal aging. *Life Sciences* 1990; 47: 1325-1329.

- Rao SM, Mittenberg W, Bernardin L, Haughton V, Leo GJ. Neuropsychological test findings in subjects with lekoaraiosis. *Archives of Neurology* 1989; 46: 40-44.
- Reed T, Carmelli D, Swan GE, Breitner JCS, Welsh KA, Jarvik GP, Deeb S, Auwerx J. Lower cognitive performance in normal older adult male twins carrying the apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Archives of Neurology* 1994; 51: 1189-1192.
- Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, Thibodeau SN, Osborne D. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the ϵ 4 allele for apolipoprotein E. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 752-758.
- Reiman EM, Uecker Am Caselli RJ, Lewis S, Bandy D, de Leon MJ, De Santi S, Convit A, Osborne D, Weaver M, Thibodeau SN. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1998; 44: 288-291.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139: 1136-1139.
- Richard F, Berr C, Amant C, Helbecque N, Amouyel P, Alpérovitch A. Effect of the angiotensin I-converting enzyme I/D polymorphism on cognitive decline. *Neurobiology of Aging*. 2000; 21: 75-80.
- Richards M, Touchon J, Ledesert B, Richie K. Cognitive decline in aging: are AAMI and AACD distinct entities) *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1999; 14: 534-540.
- Riedel WJ, Jolles J. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs and Aging* 1996; 8: 245-274.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 86: 1343-1346.
- Ritchie K, Leibovici D, Ledésert B, Touchon J. A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168: 470-476.
- Rodríguez Martín T, Calella AM, Silva S, Munna E, Modena P, Chiesa R, Terrevazzi S, Ruggieri RM, Palermo R, Piccoli F, Confalonieri R, Tiraboschi P, Fragiaco C, Quadri P, Lucca U, Forloni G. Apolipoprotein E and intronic polymorphism of presenilin 1 and alpha-1- antichymotrypsin in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2000; 11: 239-244.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, Mar L, Sorbi S, Nacmias B, Placentini S, Amaducci L, Chumakov, Cohen D, Lannfelt L, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 revealed to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995; 31: 775-778.
- Román GC, Tatemichi TK. Vascular dementia. (letter). *Neurology*. 1993; 43: 2160-2161.
- Roses AD, Saunders AM, Alberts MA, Strittmatter WJ, Schmechel D, Corder E, Pericack-Vance MA. Apolipoprotein E ϵ 4 and risk of dementia. 1995; *JAMA* 273: 374-375.

- Rowe JW, Kahn RL. Human aging: Usual and succesful. *Science* 1987; 237: 143-149.
- Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. Very mild senile dementia of the Alzheimer type, I: clinical assessment. *Archives of Neurology* 1989; 46: 379-382.
- Rudrasingham V, Wavrant-De Vrièze F, Lambert J, Charkraverty S, Hehoe P, Crook R, Amouyel P, Wu W, Rice F, Pérez-Tur J, Frigard B, Morris JC, Carty S, Petersen R, Cattel D, Tunstall N, Holmans P, Lovestone S, Chartier-Harlin M, Goate A, Hardy J, Owen M, Williams J. α -2 macroglobulin gene and Alzheimer disease. *Nature Genetics* 1999; 22: 17-19.
- Rutter M, Plomin R. Opportunities for psychiatry from genetic findings. *The British Journal of Psychiatry* 1997; 17:219-19.
- Sabri O, Ringelstein EB, Hellwing D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser H-J, Mull M, Buell U. Neuropsychological impariment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke* 1999; 30: 556-566.
- Sakoda S, Kuriyama M, Osame M, Takahashi K, Yamano T. Apolipoprotein E e4. *Neurology* 1994; 44: 2420-2421.
- Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 1999; 56: 338-344.
- Sanan DA, Weisgraber KH, Russell SJ, Et al. Apolipoprotein E associates with beta amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils. Isoform apoeE4 associates more efficiently than apoE3. *Journal of Clinical Investigation* 1994; 94: 860-869.
- Saunders AM, Schmader K, Breitner JCS, Benson MD, Brown WT, Goldfarb L, Goldgaber D, Manwaring MG, Szymanski MH, Mccown N, Dole KC, Schmechel DE, Strittmatter WJ, Pericak,-Vance MS, Roses AD. Apolipoprotein E4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*. 342: 710-711, 1993.
- Savill J. Science, medicine, and the future: Molecular genetic approaches to understanding disease. *British Medical Journal* 1997; 314:126-29.
- Scacchi R, De Bernardini L, Mantuano E, Donini LM, Vilardo T, Corbo RM. Apolipoprotein E (APOE) allele frequencies in late-onset sporadic Alzheimer's disease (AD), mixed dementia and vascular dementia: lack of association of e4 allele with AD in Italian octogenarian patients. *Neuroscience Letters* 1995; 201: 231-234.
- Scacchi R, Gambina G, Ruggeri M, Martini MC, Ferrari G, Silvestri M, Schiavon R, Corbo RM. Plasma levels of apolipoprotein E and genetic markers in elderly patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1999; 259: 33-36.
- Schacter DL, Savage CR, Alpert NM, Rauch SL, Albert MS. The role of hippocampus and frontal cortex in age-related memory changes. *Neuroreport* 1996a; 26: 1165-9.
- Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Albert MS. Conscious recolection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1996b; 93: 321-325.

- Schellenberg GD, Deeb SS, Boehnke ML, et al. Association of an apolipoprotein CII allele with familial dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurogenetics* 1987; 4: 97-108.
- Schellenberg GD, Boehnke M, Wijsman EM, Moore DK, Martin GM, Bird TD. Genetic association and linkage analysis of the apolipoprotein CII locus and familial Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1992; 31: 223-227.
- Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJP, Vermersch P, Steinling M, Valk J. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of Neurological Sciences* 1993; 114: 7-12.
- Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Lytwyn H, Blematl B, Niederkorn K, Horner S, Payer F, Freidl W. Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Archives of Neurology* 1991; 48: 417-420.
- Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Duesek T, Zach E, Reinhart B, Grieshofer P, Freidl W, Eber B, Schumacher M, Kock M, Lechner H. Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities. *Neurology* 1993; 43: 2490-2494.
- Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, Fazekas G, Lechner H. Magnetic resonance imaging, cerebral abnormalities and neuropsychological test performance in elderly hypertensive subjects: a case-control study. *Archives of Neurology* 1995; 52: 905-910.
- Schmidt H, Schmidt R, Fazekas F, Semmler J, Kapeller P, Reinhart B, Kostner GM. Apolipoprotein E e4 allele in the normal elderly: neuropsychologic and brain MRI correlates. *Clinical Genetics*. 1996; 50: 293-299.
- Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Et al. Apolipoprotein E polymorphism and silent micro angiopathy-related cerebral damage. Results of the Austrian stroke prevention study. *Stroke* 1997; 28: 951-956.
- Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities. Three-year follow-up of the Austrian Prevention Stroke Study. 1999; 53: 132-139.
- Schroder J, Kratz B, Pantel J, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *Journal of Neural Transmission* 1998 (Suppl.); 54: 51-59.
- Schwartz M, Creasey H, Grady CL, de Leon JM, Frederickson HA, Cutler NR, Rapoport SI. Computed tomographic analysis of brain morphometrics in 30 healthy men aged 21 to 81 years. *Annals of Neurology* 1985; 17: 146-157.
- Scott J. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1993; 342: 696.
- Severson J, Marcusson J, Winbald B, Finch C. Age-correlated loss of dopaminergic binding sites in human basal ganglia. *Journal of Neurochemistry* 1982, 39: 1623-1631
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Ghi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Bee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W,

Da Silva HAR, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 29: 754-760.

Shimano H, Ishibashi S, Murase T, Gotohoda T, Yamada N, Takaku F, Ohtomo E. Plasma apolipoprotein in patients with multi-infarct dementia. *Atherosclerosis* 1989; 79: 257-260.

Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychology* 1975; 7: 268-288.

Sisodia SS; Price DL. Role of the beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *FASEB Journal* 1995; 9: 366-370.

Slooter AJC, Tang M, Van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K, Breteler MMB, Van Broeckhoven C, Tatemichi TK, Tycko BT, Hofman A, Mayeux R. Apolipoprotein E e4 and the risk of dementia with stroke. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277: 818-821.

Small BJ, Graves AB, McEvoy CL, Crawford FC, Mullan M, Mortimer JA. Is APOE-ε4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? *Neurology* 2000; 54: 2082-2088.

Small GW, Okonek A, Mandelkern MA et al. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *International Psychogeriatrics*. 1994; 6: 21-23.

Small GW, Mazziotta JC, Collins T, Baxter LR, Phelps ME, Mandelkern MA, et al. Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *Journal of American Medical Association* 1995; 273: 942-947.

Small GW, Chen ST, Komo S, Ercoli L, Bookheimer S, Miller K, Lavretsky H, Saxen AS, Kaplan A, Dorsey D, Scott WK, Saunders AM, Haines JL, Roses AD, Pericak-Vance MA. Memory self-appraisal in middle-aged and older adults with the apolipoprotein E-4 allele. *American Journal of Psychiatry* 1999a; 156: 1035-1038.

Small SA, Stern Y, Tang M, Mayeux R. Selective decline in memory function among elderly. *Neurology* 1999b; 52: 1392-1396.

Smith CD, Malcein M, Mourer K, Schmitt FA, Markesbery WR, Pettigrew L. MRI temporal lobe measures and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimaging* 1999; 9: 2-9.

Smith GE, Ivnik R, Petersen RC, Malec JF, Kokmen E, Tangalos E. Age-associated memory impairment diagnoses: Problems of reliability and concerns for terminology. *Psychol Aging* 1991; 6: 551-558.

Smith GE, Thibodeau S, Tsai MS, Tangalos EG. Evidence for evolving dementia in apolipoprotein (Apo-E) E4 positive normal elderly? *Neurology* 1994; 44: A207.

Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG, et al. Definition, course, and outcome of Mild Cognitive Impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 1996; 3: 141-147.

Smith GE, Bohac DL, Waring SC, Kokmen E, Tangalos EG, Ivnik RJ, Petersen RC.

- Apolipoprotein E genotype influences cognitive 'phenotype' in patients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects. *Neurology* 1998; 50: 355-362.
- Snowdon, D.A., Greiner, L.H., Mortimer, J.A., Riley, K.P., Greiner, P.A., Markesbery, W.R. Brain infarction and expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 1997; 277 813-817.
- Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, et al: Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994; 44: 1660-1668.
- Soininen H, Kosunen O, Helisalmi S, Mannermaa A, Paljärvi L, talasniemi S, Ryyänen M, Riekkinen P. A severe loss of choline acetyltransferase in the frontal cortex of Alzheimer patients carrying the apolipoprotein ε4 allele. *Neuroscience Letters* 1995a; 187: 79-82.
- Soininen H, Partanen K, Pitkänen A, Hallikainen M, Hänninen T, Helisalmi S, Mannermaa A, Ryyänen M, Koivisto, Riekkinen P. Decreased hippocampal volume asymmetry in MRIs in nondemented elderly subjects carrying the apolipoprotein ε4 allele. *Neurology* 1995b; 45: 391-392.
- Soininen H, Riekkinen PJ. Apolipoprotein E, memory and Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience*. 1996; 19: 224-228.
- Sorbi S, Nacmias B, Forleo P, Latorraca S, Gobbin I, Bracco L, Piacentini S, Amaducci L. Apo E allele frequencies in Italian sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1994; 177: 100-102.
- Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, Corvol P. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 1988; 85: 9386-9390.
- Squire LR: Mechanisms of memory. *Science* 1986; 232: 1612-169.
- Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991; 253: 1380-1386.
- Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME. Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1992; 89: 1837-1841.
- Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Diaz F, Cape R, Lee D, Inzitari D, Merskey H. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter leucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Archives of Neurology* 1987; 44: 32-35.
- Stengård JH, Pekkanen J, Sulkava R, Ehnholm C, Erkinjuntti T, Nissinen A. Apolipoprotein E polymorphism, Alzheimer's disease and vascular dementia among elderly Finnish men. *Acta Neurologica Scandinava*. 1995; 92: 297-298
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Roses AD. Apolipoprotein E: high-avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA*. 1993a; 90: 1977-1981.

- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta-peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1993b; 90: 8098-8102.
- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, et al. Microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Experimental Neurology* 1994; 125: 163-171.
- Sulkava R, Kainulainen K, Verkkoniemi A, Niinistö L, Sobel E, Davanipour Z, Polvikoski T, Haltia M, Kontula K. APOE alleles in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population aged 85+. *Neurobiology of Aging* 1996; 17: 373-376.
- Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, Carmelli. Association of midle blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998; 51: 986-993.
- Talbot C, Lendon C, Craddock N, Shears S, Morris JC, Goate A. Protection against Alzheimer's disease with apoE ϵ 2. *Lancet* 1994; 343: 1432-1433.
- Templeton A cladistic analysis of phenotypic associations with haplotypes. Inferred from restriction endonuclease mapping or DNA sequencing. V. Analysis of case / control sampling designs: Alzheimer's disease and the apoprotein E locus. *Genetics* 1995; 140: 403-409.
- Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA. Neocortical cell counts in normal adult aging. *Annals of Neurology* 1987; 21: 530-539.
- Tierney MC, Szalai PJ, Snow WG, Fisher MB, Tsuda T, Chi J, McLachlan DR, St. George-Hyslop. PH. A prospective study of the clinical utility of apoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology*. 1996; 46: 149-153.
- Tiret L, Brigitte R, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *American Journal of Human Genetics* 1992; 51: 197-205.
- Tohgi H, Takahashi S, Kato E, Homma A, Niina R, Sasaki K, Yonezawa H, Sasaki. Reduced size of right hippocampus in 39- to 80-year-old normal subjects carrying the apolipoprotein e ϵ 4 allele. *Neuroscience Letters* 1997; 236: 21-24.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations of the brains of nondemented old people *Journal of Neurological Sciences* 1968; 7: 331-356.
- Tonegawa S, Chen C. Molecular genetic analysis of synaptic plasticity activity-dependent neural development, learning, and memory in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience* 20: 157-184, 1997.
- Tsuda T, López R, Rogaeva EA, Freedman M, Rogaev E, Drachman D, Pollen D, Haines J, Liang, Y, Crapper McLachlan DR, Duara R, St. George-Hyslop P. Are the associations between Alzheimer's disease and polymorphism in the apolipoprotein E and the apolipoprotein CII genes due to linkage disequilibrium? *Annals of Neurology* 1994; 36: 97-100.

- Tupler LA, Coffey CE, Logue PE, Djang WT, Fagan SM. Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. *Archives of Neurology* 1992; 49: 1248-1252.
- Tysoe C, Galinsky D, Robison D, Brayne CE, Easton K, Huppert FA, Dening T, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of alpha-1 antichymotrypsin, presenilin-1, angiotensin-converting enzyme, and methylenetetrahydrofolate reductase loci as candidates for dementia. *American Journal of Medical Genetics* 1997; 74: 207-212.
- Uvnerzagt FW, Hui SL, Farlow MR, Hall KS, Hendrie HC. Cognitive decline and education in mild dementia. *Neurology* 1998; 50: 181-185.
- Vakil E, Hoffman Y, Myzliek D. Active versus passive procedural learning in older and younger adults. *Neuropsychological Rehabilitation* 1998; 8: 31-41.
- Valveny, N., Esteban, E., Kandil, M., Moral, P. APO E polymorphism in Spanish and Moroccan populations. *Clinical Genetics* 1997; 51: 354-356.
- Van Duijn CM, de Kniff P, Wehnert A, De Voecht J, Bronzova JB, Havekes LM, Hofman A, Van Broeckhoven C. The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Annals of Neurology* 1995; 37: 605-610.
- van Switen JC, Geyskes GG, Derix MMA et al. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Annals of Neurology* 1991; 30: 825-830.
- Walhund LO, Agartz I, Almqvist O, Basun H, Forsell L, Sääf J, Wetterberg L. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 675-679.
- Wang XL, Mccredie RM, Wilcken DEL. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography. *Thrombosis and Vascular Biology* 1995; 15: 1030-1034.
- Watanabe Y, Ishigami T, Kawano Y, Umhara T, Nakamori A, Mizushima S, Hibi K, Kobayashi I, Tamura K, Ochiai H, Umemura S, Ishii M. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and carotid plaques in Japanese. *Hypertension* 1997; 30: 569-573.
- Wragg M, Hutton M, Talbot C. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 347: 509-512.
- Wenham PR, Price WH, Blundell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* 1991; 337: 1158-1159.
- West HL, Rebeck W, Hyman BT. Frequency of the apolipoprotein E ε2 allele is diminished in sporadic Alzheimer disease. *Neuroscience Letters* 1994; 175: 46-48.
- Xu PT, Gilbert JR, Qiu HL, Ervin J, Rothrock-Christian TR, Hulette C, Schmechel DE. Specific regional transcription of apolipoprotein E in human brain regions. *American Journal of Pathology*. 1999a; 154: 601-6111.
- Xu Y, Berglund L, Ramakrishan R, Mayeux R, Jgai C, Holleran S, Tycko B, Leff T, Shacher NS. A common Hpa I RFLP of apolipoprotein C-I increases gene transcription and exhibits an ethnically distinct pattern of linkage disequilibrium with the alleles of

apolipoprotein E. *Journal of Lipid Research* 1999b; 40: 50-58.

Yaffe K, Cauley J, Sands L, Browner W. Apolipoprotein E phenotype and cognitive decline in a prospective study of elderly community women. *Archives of Neurology* 1997; 54: 1110-1114.

Yamada M, Yoshinori I, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M. Apolipoprotein E genotype in elderly nondemented subjects without senile changes in the brain. *Annals of Neurology*. 1996; 40: 243-245.

Yamamoto T, Hirano A. Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: Neurofibrillary tangles and loss of large neurons. *Annals of Neurology* 1985; 17: 573-577.

Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Archives of Neurology* 1993; 50: 818-824.

Yoshizawa T, Yamakawa-Kobayashi K, Komatsuzaki Y, Arinami T, Oguni E, Mizusawa H, Shoji S, Hamaguchi H. Dose-dependent association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset, sporadic Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1994; 36: 656-659.

Zarow C, Zaias B, Lyness SA, Chui H. Cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease is associated with apolipoprotein E4 and cortical neuron loss. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1999; 13: 1-8.

Zola-Morgan S, Squire LR. Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neurosciences* 1993; 16: 547-363.

ANNEX

PROTOCOL DEL FENOL-CLOROFORM D'EXTRACCIÓ D'ADN

1. Es parteix de 5ml de sang completa
2. Centrifugar 10 minuts a temperatura ambient a 2500 rpm.
3. Extreure la fase superior de plasma amb una pipeta Pasteur fins a 1 ml de la fase vermella.
4. Agafar 1 ml de la fase de color crema i posar-la en un nou tub.
5. Afegir 8 ml de tampó de lisi 1.
6. Invertir i 10 minuts en gel
7. Centrifugar 10 minuts a 4^o C i a 3000 rpm.
8. Extreure el sobrenedant i resuspendre el sediment amb 1 ml de TBS.
9. Barrejar amb la pipeta.
10. Afegir 1 ml de tampó de lisi 2 i 50 µ de proteinasa K a 10 mg/ml.
11. Barrejar per immersió.
12. Incubar de 1 a 2 hores a 55^o C.
13. Posar els 2 ml de la mostra una vegada refredada en tubs cònics amb resina de silicagel.
14. Afegir 1 ml de fenol i 1 ml de cloroform-isoamílic (24:1)
15. Agitar per immersió durant 5 minuts.
16. Centrifugar durant 7 minuts a 2500 rpm a temperatura ambient.
17. Decantar la fase superior en un nou tub de silicagel o afegir 1 ml de fenol i 2 ml de cloroform-alcohol isoamílic en el mateix tub.
18. Agitar per immersió durant 5 minuts.
19. Centrifugar durant 7 minuts a 2500 rpm a temperatura ambient
20. Posar la part superior en un tub de 30 ml.
21. Afegir 0.67 ml d'acetat d'ammoni 10 M (5X) per cada 2 ml de mostra.
22. Afegir 2.5 volums d'etanol al 95%.
23. Invertir diverses vegades.
24. Deixar durant tota la nit a -20^o C o 45 minuts a -80^o C.
25. Centrifugar durant 30 minuts a temperatura ambient a 8000 rpm.
26. Llençar el sobrenedant i afegir 2 volums d'etanol al 70% i agitar en el vòrtex.
27. Centrifugar igual que en el punt 25.
28. Treure el sobrenedant i assecar el pellet d'ADN al buit.
29. Resuspendre en 300 µl o menys de TE en un eppendorf.
30. Incubar durant uns 10 minuts a 65^o C.
31. Fer un spin.
32. Diluir 1/50 vegades en TE i mesurar la DO a 260 nm i 280 nm, amb TE de blanc.
33. Calcular la concentració.
34. Guardar l'ADN a -20^o C.

REACTIUS I TAMPONS NECESSARIS

Tampó de Lisi 1:

10 mM TrisHCl pH 7.5
10 mM NaCl
3 mM MgCl₂
S'autoclava

Tampó de Lisi 2:

400 mM TrisHCl pH 8
100 mM EDTA pH 8



1% SDS

No s'autoclava l'SDS

TBS:

20 mM TrisHCl pH 7.5

150 mM NaCl

S'autoclava

TE:

10 mM TrisHCl pH 8

1 mM EDTA pH 8

S'autoclava

Proteinasa K:

10 mg/ml en aigua bidestil·lada estèril

No s'autoclava

Acetat d'amoni:

10 M Acetat d'amoni en aigua bidest. Estèril.

Es filtra

al 2011 amb un q... 2001 i amb un q...

CONDICIONS DE PCR, DIGESTIÓ I ELECTROFORESI PELS POLIMORFISMES ANALITZATS

Polimorfisme APOE

Oligonucleòtids: 5' CGG GCA CGG CTG TCC AAG GAG 3'
5' CAC GCG GCC CTG TTC CAG CAG 3'

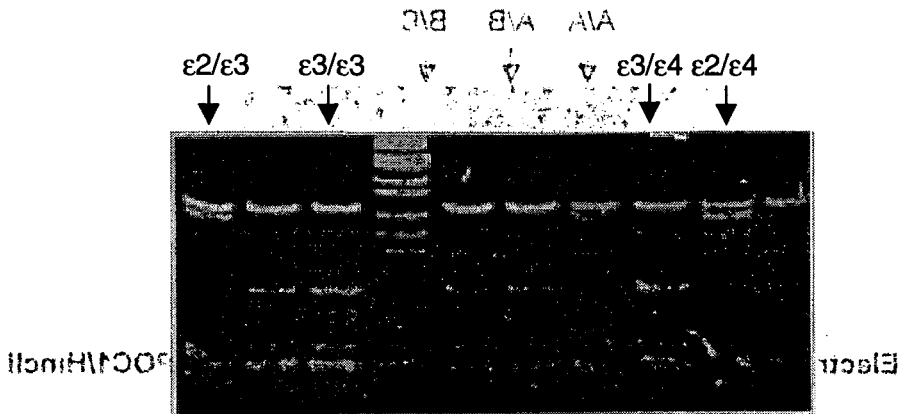
Contingut PCR: 250 ng ADN; 1 U TAQ; 200 µM DNTPs; 10 pmols primer; 10% DMSO (total= 25 µl)

Cicles PCR:
94° C, 7'
94° C, 30"
65° C, 30"
72° C, 30"
72° C, 5'

Enzim de restricció:
+5U HhaI
+20 µ H₂O
+5 µ buffer 10x
(O.N. 37°)

Gel:
Acrilamida al 10% (19:1 Acr/Bis)

Bandes:
ε2=91+83+33 pb
ε3=91+48+35+33 pb
ε4=72+48+35+33



Electroforesi en gel d'acrilamida del polimorfisme APOE/HhaI

Polimorfisme APOC1

Oligonucleòtids: 5' GGT CCC GGG CAC TTC CCT TAG CCC CA 3'
5' TTT GAG CTC GGC TCT TGA GAC AGG AA 3'

Contingut PCR:

250 ng ADN; 1U TAQ ; 200 µM DNTPs; 10 pmols primer; 10% DMSO (total= 25 µl).

Cicles PCR:

94° C, 5'
94° C, 30"
58° C, 30"
72° C, 60" } x 32

Enzim de restricció:

+2U HincII
+20 µl H₂O
+5 µl buffer 10x
(O.N. 37°)

Gel:

Agarosa al 2%

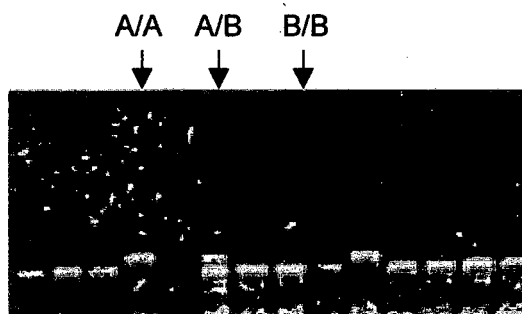
Voltatge:

100 V, 60'

Bandes observades:

A o H+=159+63 pb

B o H-= 222 pb



Electroforesi en gel d'acrilamida del polimorfisme APOC1/HincII

Protocoll d'excussió de Demència Polimorfisme ACE

Oligonucleòtids: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ACT CTT TCT 3'
3' GAT GTG GCC ACT ACA TTC GTC AGA 5'

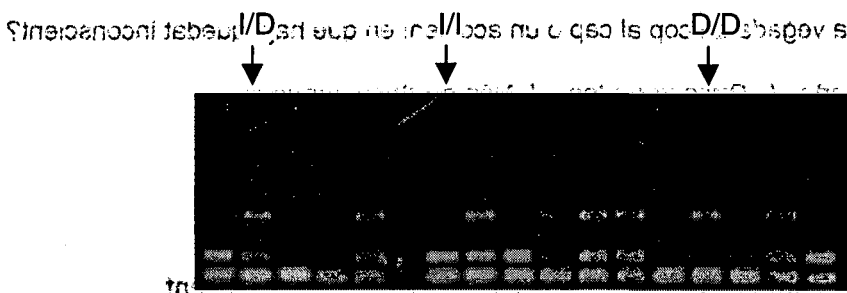
Contingut PCR: 250 ng ADN; 1 U Taq; 0.4 µl DNTPs; 10 pmols primer; 10% DMSO (total= 25 µl)

Cicles PCR: 94º C, 1' } x 30
58º C, 1' }
72º C, 2' }

Gel: Agarosa al 1.5%

Voltatge: 150, 60'

Bandes observades: D= 190 pb
I= 490 pb



Electroforesi en gel d'agarosa per al polimorfisme ACE

Prèlia de l'excussió de Demència Polimorfisme ACE

21 (a) *L'esperance de vie au Maroc: une revue de la littérature*

L'esperance de vie au Maroc: une revue de la littérature

21 (a)

L'esperance de vie au Maroc: une revue de la littérature

21 (a)

L'esperance de vie au Maroc: une revue de la littérature

PROTOCOL D'EXCLUSSIÓ DE DEMÈNCIA

PROTOCOL D'EXCUSSIÓ DE CAMDEX

NOM	DATA NAIXEMENT	SEXE (H/D)
COGNOMS	Dr. / Servei	
PROFESSIÓ		
ESCOLARITZACIÓ		

ANTECEDENTS PERSONALS

-Ha tingut algun problema de cor, o li ha comentat el metge que l'havia tingut?

No / Una / Dues / Més de dues

-Li ha comentat alguna vegada el seu metge que tenia la pressió alta o hipertensió?

No / Sí

-Li ha dit alguna vegada el seu metge que havia tingut un atac de feridura (apoplegia)?

No / Una vegada / Dues vegades / Més de dues vegades

-Ha tingut alguna vegada un cop al cap o un accident en que hagi quedat inconscient?

No / Una vegada / Dues vegades / Més de dues vegades

A quina edat?

Ha tingut alguna vegada crisis epilèptiques?

No / Només a la infància / Posteriorment (edat?) / Actualment

-Pren regularment begudes alcohòliques (cervesa, vi, licors...)? quines quantitats sol prendre?

**Sí (si pren l'equivalent a 5 mitjanes o 5 gots de vi al dia, durant almenys dues setmanes) /
No**

-Ha pensat alguna vegada que vostè era un bebedor/ra important?

Sí / No

-El fet de beure, li ha causat mai problemes com perdre una feina o d'altres com a l'hora de conduir?

Sí / No

-Ha pres alguna vegada pastilles o fàrmacs que vostè creia necessitar imperiosament, p.ex: barbitúrics o ansiolítics per ajudar-lo/la a dormir, o estimulants (p.ex: anfetamines) per a poder encarar les coses?

Ha tingut alguna vegada un trastorn emocional o malaltia nerviosa en que li hagin hagut de donar tractament?

**No / Sí-----Anota nombre d'episodis:
Anota qualsevol informació d'interès:**

(Només preguntar si ha respòs afirmativament a la pregunta anterior)
Com a conseqüència d'això va ser hospitalitzat/da?

No / Sí (anota a on, quan i quan temps)

EXPLORACIÓ PSICOPATOLÒGICA

(convé introduir preguntes generals respecte la amabilitat cap als veïns i a altres persones: es porta bé amb ells?)

-Ha tingut mai l'experiència o la sensació de sentir coses que altres persones no senten?
(S'ha de determinar la presència o absència d'al.lucinacions).

No / Sí / Duració en mesos:

-Ha tingut mai l'experiència de veure coses que els altres no veuen?
(Idem a l'anterior)

No / Sí / Duració en mesos:

Ha pensat mai que les persones l'estan observant, espiant-lo o conspirant contra vostè?

No / Sí / Duració en mesos:

-Ha pensat alguna vegada que a través de la radio, la TV, etc. li estàn transmetent uns missatges determinats, o que la seva ment o el seu cos estàn controlats d'alguna altra forma?

No / Sí / Duració en mesos:

Té alguna sensació especial i extranya respecte al seu cos?
(S'ha de determinar la presència o absència de deliris hipocondríacs o nihilistes)

No / Sí / Duració en mesos:

ESCALA DE HAMILTON PER A AVALUAR LA DEPRESSIÓ

NºHª

Data

Cognoms

Nom

Sexe

Edat

1. ANIM DEPRIMIT

Actitud melancòlica, pessimisme sobre el futur, sentiment de tristesa, tendència a plorar.

0- Absent.

1- Aquests estats no són senyalats si no s'interroga al subjecte.

2- Són senyalats verbalment de forma esponàntea.

3- Són comunicats no verbalment (p.ex: per la seva expressió facial, la seva actitud, la seva veu, la seva tendència a plorar).

4- El subjecte comunica aquests estadis afectius en comunicacions esponànies verbals i no verbals.

2. CULPABILITAT

0- Absent.

1- Autocrítiques, sent que ha causat perjudici a altres persones.

2- Idees de culpabilitat.

3- La malaltia actual es un càstig. Idees delirants de culpabilitat.

4- Al·lucinacions de culpabilitat.

3. SUICIDI

0- Absent.

1- Sent que la vida no val la pena.

2- Vol morir.

3- Té idees suïcides.

4. INSOMNI INICIAL

0- Cap dificultat per a adormir-se.

1- Eventuals dificultats (p.ex. li costa més de mitja hora).

3- Té dificultats cada nit per a adormir-se.

5. INSOMNI A MEITAT DEL SON

0- No en té.

1- El pacient està inquiet i alterat durant la nit.

2- Es desperta durant la nit.

6. INSOMNI TARDA

0- No en té.

1- Es desperta a la matinada però es torna a dormir.

2- No pot adormir-se de nou.

7. TREBALL I INTERES

0- Cap dificultat.

1- Sentiments de incapacitat, negligència, indecisió i vacil·lació en les activitats professionals o de diversió.

2- Pèrdua d'interès per les activitats professionals o diversions, descrites directament

per la seva apatía, indecisió, titubeigs (impressió que ha d'esforçar-se per a realitzar una activitat).

- 3- Disminució de les activitats o de la productivitat.
- 4- Va deixar de treballar a causa de la malaltia actual.

8. ENLENTIMENT

Lentitud del pensament, conversació i activitats.

- 0- Normal.
- 1- Lleuger retardament durant l'entrevista.
- 2- Evident retardament durant l'entrevista.
- 3- Entrevista difícil.
- 4- Complet estupor.

9. AGITACIÓ

- 0- Cap.
- 1- Enervament.
- 2- "Juga" amb les mans, els seus cabells, etc.

10. ANSIETAT PSÍQUICA

- 0- Cap.
- 1- Tensió i irritabilitat.
- 2- Preocupació sobre assumptes menors.
- 3- Actitud aprensiva.
- 4- Pors.

11. ANSIETAT SOMÀTICA

- 0- Absent.
- 1- Discreta (molesties gastrointestinals, indecisió, meteorisme, boca seca, erupes).
- 2- Mitjana.
- 3- Greu (transtorns cardiovasculars, palpitations, cefalees).
- 4- Transtorns respiratoris, hiperventilació, sospirs, poliaquiuria, transpiració.

12. SIMPTOMES SOMÀTICS DIGESTIUS

- 0- Cap.
- 1- Pèrdua de la gana, sensació de feixuguesa d'abdomen.
- 2- Dificultat per a menjar en absència de les indicacions d'algú. Necessitat de laxants, purgants.

13. SIMPTOMES SOMÀTICS GENERALS

- 0- Cap
- 1- Feixuguesa en els membres inferiors, esquena o cap; cefalees, dolors musculars; pèrdua d'energia i fatigabilitat.
- 2- Anotar 2 si qualsevol d'aquests símptomes estan força presents.

14. SIMPTOMES GENITALS

Pèrdua de la libido, alteracions menstruals.

- 0- Absents.
- 1- Lleugers.
- 2- Greus.

15. HIPOCONDRIASIS

- 0- Absent.
- 1- Atenció concentrada en el seu propi cos.
- 2- Preocupació per la seva salut.
- 3- Queixes freqüents, peticions d'ajut, etc.
- 4- Idees delirants hipocondríiques.

16. DISCERNIMENT

0-Reoneix que està deprimat i malalt.

1- Reconeix que està malalt però ho atribueix al menjar, al clima, al cansanci, a un virus, etc.

2. Nega que està malalt.

17. PERDUA DE PES

0- No n'hi ha.

1- Lleugera o incerta.

2- Certa i important.

18. CANVIS DIURNS

0- No hi ha variació.

1- Variació no important.

2- Marcada variació.

LLENGUATGE**TEST DE TOKEN: Parts 5 i 6 (Comprensió)**

ORDRE	RESPOSTA
SENSE LES FITXES PETITES	
Toqui la rodona groga i el quadrat verd	
Toqui el quadrat groc i el quadrat negre	
Toqui la rodona blanca i la rodona verda	
Toqui la rodona blanca i la rodona vermella	
ES REPOSEN LES FITXES PETITES	
Toqui la rodona blanca grossa i el quadrat verd petit	
Toqui la rodona negra petita i el quadrat groc gros	
Toqui el quadrat verd gros i el quadrat vermell gros	
Toqui el quadrat blanc gros i la rodona veda petita	
SENSE LES FITXES PETITES	
Posi la rodona vermella sobre el quadrat verd	
Toqui la rodona negra amb el quadrat vermell	
Toqui la rodona negra i el quadrat vermell	
Toqui la rodona negra o el quadrat vermell	
Posi el quadrat verd lluny del quadrat groc	
Si hi ha una rodona blava, toqui el quadrat vermell	
Posi el quadrat verd al costat de la rodona vermella	
Toqui els quadrats poc a poc i les rodones rapidament	
Posi la rodona vermella entre el quadrat groc i el quadrat verd	
Toqui totes les rodones, excepte la verda	
Toqui el cercle vermell no el quadrat blanc	
En comptes del quadrat blanc, toqui la rodona groga	
A més de tocar la rodona groga, toqui la rodona negra	
PUNTUACIÓ	

TEST DE DENOMINACIÓ DE BOSTON (Denominació)

PARALULA	CORRECTE SI/NO	LATÈNCIA	PARAULA	CORRECTE SI/NO	LATÈNCIA
Llit			Rinoceront		
Arbre			Glà		
Llapis			Iglú		
Casa			País/Zancos		
Xiulet/Pito			Domino		
Tisores			Captus		
Pinta			Escala		
Flor			Arpa		
Serra			Hamaca		
Raspall			Picaporta		
Helicópter			Pelícan		
Escombra			Fonendoscopi		
Pop			Piràmide		
Bolet			Morrió		
Penjador			Unicorni		
Gadiratodes			Embut		
Camell			Acordió		
Màscara			Soga		
Pasta			Esparrec		
Banc			Compàs		
Ràqueta			Tanca		
Cargol			Tripode		
Volca			Pergami		
Cavall de Mar			Pinça		
Dard			Estínx		
Canoa			Jou		
Globus			Graella		
Corona			Paleta		
Castor			transportador		
Armonica			Abec		

PRÀXIES**IDEOMOTRIUS:**

Imitació:	1	Sí/No	Alentiment: Sí / No
	2	Sí/No	
	3	Sí/No	
	4	Sí/No	

Per ordre verbal:

Salutació militar	Sí / No	Alentiment: Sí / No
Fer el boig	Sí / No	
Dir silenci	Sí / No	
Dir que marxi	Sí / No	
Rentar-se les dents	Sí / No	

IDEACIONALS:

Escriure el nom en un full, plegar-lo per la meitat, ficar-lo dins un sobre, tancar-lo, escriure-hi la seva adreça com si se l'autoenviés.

Temps:**CONSTRUCTIVES (Cubs del WAIS)**

1º Primer Intent / Altres	Temps	'	"
2º Primer Intent / Altres	Temps	'	"
3º Primer Intent / Altres	Temps	'	"
4º Primer Intent / Altres	Temps	'	"

GNÒSIES

POPPELREUTER (Figures complexes)

Figura 1: /5 **Temps:**

Figura 2: /5 **Temps:**

RELOTGES de Luria

1º Hora: **Temps:**

2º Hora: **Temps:**

3º Hora: **Temps:**

4º Hora: **Temps:**

RAONAMENT ABSTRACTE

Prova de raonament abstracte (semblances) del WAIS

SEMBLANCES	RESPOSTA	Pt.
DESTRAL-SERRA		
JAQUETA-PANTALÓ		
TARONJA-PLÀTAN		
GOS-LLEÓ		
OU-LLAVOR		
POEMA-ESTATUA		
NORD-OEST		
VISTA-OÍDA		
PREMI-CÀSTIG		
TAULA-CADIRA		
AIRE-AIGUA		
FUSTA-ALCOHOL		
MOSCA-ARBRE		

ESTIMACIÓ DEL NIVELL INTEL·LECTUAL PERMÒRBID

Prova de Vocabulari del WAIS

PARAULA	Pt.	DEFINICIÓ
1. LLIT		
2. POMA		
3. PESETA		
4. ESMORZAR		
5. HIVERN		
6. ENORME		
7. VAIXELL		
8. OCULTAR		
9. APRESURAR-SE		
10. CALAMITAT		
11. MONUMENT		
12. COMPASIÓ		
13. REMORDIMENT		
14. REPARAR		
15. CONSUMIR		
16. FINALITZAR		
17. SANTUARI		
18. ORGANITZAR		
19. AGOBIAR		
20. REFLEXIONAR		
21. SENTENCIA		
22. IMMINENT		
23. CAVERNA		
24. REUNIR		
25. COMENÇAR		
26. CANTÓ		
27. DESIGNAR		
28. OBSTRUÏR		
29. PERÍMETRE		
30. INSOLENT		
31. PECULIAR		
31. PLAGIAR		
33. (SETO)		
34. TANGIBLE		
35. ASSÈPTIC		
36. EMPALAR		
37. DIATRIBA		
38. AMANUENSE		
39. OMINÓS		
40. (TRASUNTO)		

PROTOCOL NEUROPSICOLÒGIC DE L'AVALUACIÓ DE LA MEMÒRIA I LES FUNCIONS FRONTALS

EXPLORACIÓ DE LA MEMÒRIA DECLARATIVA

MEMÒRIA LÒGICA (WMS-R)

Inmediat (1punt per cada idea)

Anna / Garcia / del Sud / de Tarragona / que treballava / de cuinera / a la cafeteria / de l'institut / va denunciar / a la Comissaria / de l'Estació / que l'havien / atracat / a la plaça d'Espanya / i li havien robat / sis mil cinc-centes pessetes /. Ella tenia quatre / criatures petites, / devia el lloguer / i no havien menjat / de feia dos dies / . La policia / impressionada per la història de la dona / va començar una col.lecta / per a ella.

Llarg plaç (30') (1 punt per cada idea)

Anna / Garcia / del Sud / de Tarragona / que treballava / de cuinera / a la cafeteria / de l'institut / va denunciar / a la Comissaria / de l'Estació / que l'havien / atracat / a la plaça d'Espanya / i li havien robat / sis mil cinc-centes pessetes /. Ella tenia quatre / criatures petites, / devia el lloguer / i no havien menjat / de feia dos dies / . La policia / impressionada per la història de la dona / va fer una col.lecta / per a ella.

ASSOCIACIÓ VISUAL (WMS-R)

Inmediat

CLAU: Blau (B), Vermell (V), Verd (Ve), Rosa (R), Groc (G), Púrpura (P)

Ítem	Clau	Repta.	Pt. 1/0	Ítem	Clau	Repta.	Pt. 1/0	Ítem	Clau	Repta.	Pt. 1/0
1	Ve			1	G			1	B		
2	P			2	V			2	Ve		
3	V			3	B			3	P		
4	G			4	P			4	R		
5	R			5	Ve			5	G		
6	B			6	R			6	V		
		Total:				Total:				Total:	

Ítem	Clau	Repta.	Pt. 1/0	Ítem	Clau	Repta.	Pt. 1/0	Ítem	Clau	Repta.	Pt. 1/0
1	Ve			1	P			1	Ve		
2	P			2	B			2	G		
3	V			3	G			3	B		
4	G			4	R			4	V		
5	R			5	V			5	P		
6	B			6	Ve			6	R		
		Total:				Total:				Total:	

A llarg plaç (30')

Item	Clau	Renta.	Pt. 1/0
1	R		
2	V		
3	Ve		
4	B		
5	G		
6	P		

REPRODUCCIÓ VISUAL (WMS-R)

Làmina A (10" presentació)

Puntuació immediata:
Puntuació llarg plaç (30'):

Làmina B (10 " presentació)

Puntuació immediata:
Puntuació llarg plaç (30'):

Làmina C (10")

Puntuació immediata:
Puntuació llarg plaç (30'):

Làmina D (10")

Puntuació immediata:
Puntuació llarg plaç (30'):

PROVA D'APRENTATGE AUDITIVO-VERBAL DE REY

Reproducció esponànea

	1	2	3	4	5	Puntuació a llarg plaç (30')
TAMBOR						
CORTINA						
CAMPANA						
CAFE						
ESCOLA						
PARE						
LLUNA						
JARDI						
BARRET						
PAGES						
NAS						
GALL						
COLOR						
CASA						
RIU						
TOTAL						

Reconeixement

Paraula	Campana	Carrer	Finestra	Barret	Estable	Nas	Escola
SI							
NO							

Mà	Arbre	Lluna	Pilota	Cafe	Ratoli	Riu	Tovallola
----	-------	-------	--------	------	--------	-----	-----------

Cortina	Flor	Taula	Color	Gall	Aigua	Pare	Rosa

Pagès	Professor	Nen	Tambor	Ovella	Jardí	Casa

EXPLORACIÓ DE LA MEMÒRIA PROCEDIMENTAL

LECTURA EN MIRALL

Immediat

	A	Làm. 0	Làm. 1	Làm. 2	Làm. 3	Làm. 4	Làm. 5	Làm. 6	Làm. 7	Làm. 8	Làm. 9	Làm. 10
Temps												
Error												
Paraules												
Fonemes												

A llarg termini (1 setmana)

	Làm. 11	Làm. 12
Temps		
Error		
Paraules		
Fonemes		

TORRE DE HANOI

Immediat

	Assaig 1	Assaig 2	Assaig 3	Assaig 4	Assaig 5
Temps					
Movs. Totals					
Error					
Correccions					

A llarg termini (1 setmana)

	Assaig
Temps	
Movs Totals	
Error	
Correccions	

EXPLORACIÓ DE LES FUNCIONS FRONTALS

FLUÏDESA VERBAL

Fluïdesa Fonètica: (1')

E:

Semàntica (1')

ANIMALS:

A:

S:

TRAIL MAKING TEST

FORMA A : minuts: segons:

FORMA B: minuts: segons:

PROVA DE RAONAMENT ABSTRACTE (També utilitzada en el protocol d'exclusió)

SEMBLANCES	RESPOSTA	Pt.
DESTRAL-SERRA		
JAQUETA-PANTALÓ		
TARONJA-PLÀTAN		
GOS-LLEÓ		
OU-LLAVOR		
POEMA-ESTATUA		
NORD-OEST		
VISTA-OÍDA		
PREMI-CÀSTIG		
TAULA-CADIRA		

AIRE-AIGUA		
FUSTA-ALCOHOL		
MOSCA-ARBRE		

ABREVIATURES

β -A: Proteïna beta-amiloide.

BVRT: Test de retenció visual de Benton

CDR: Clinical Dementia Rating

CSB: Canvis en la substància blanca

DE: Desviació estàndar

DM: Demencia Multiinfart

FSCR: Flux sanguini cerebral regional

GDS: Global Deterioration Scale

HH: Hiperintensitats de l'hipocamp

HPC: Hipocamp

HVRT: Test de retenció visual de Heaton

LRP: Receptor de lipoproteïnes de baixa densitat (de low-density lipoprotein receptor-related protein)

LTM: Lòbul temporal medial

MA: Malaltia d'Alzheimer

MMSE: Examen mental mínim de Folstein

RAVLT: Prova d'aprenentatge auditivo-verbal de REY (de Rey auditory verbal learning test):

RM: Ressonància magnètica

SNC: Sistema nerviós central

SPECT: Tomografia per emissió de fotons simples

TAC: Tomografia axial computada

TCE: Traumatisme cranioencefàlic

TEP: Tomografia per emissió de positrons

V-WAIS: Subescala de Vocabulari de l'escala d'intel·ligència de Wechsler

WAIS: Escala d'intel·ligència de Wechsler

WMS-R: Escala de Wechsler de memòria revisada

PUBLICACIONS DERIVADES DEL PRESENT TREBALL

Apolipoproteínas y deterioro cognitivo

D. BARTRÉS-FAZ e I. CLEMENTE

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Universidad de Barcelona.

Resumen

En este trabajo se revisan los principales estudios que han relacionado la variación genética de las apolipoproteínas con el deterioro neuropsicológico en humanos. Los hallazgos hasta el momento reflejan una especial importancia de la apolipoproteína E (ApoE) en cuanto su relación con funciones cognitivas del Sistema Nervioso Central (SNC), básicamente con la memoria. La ApoE, mediante un incremento en la frecuencia de su alelo ε4 se ha relacionado consistentemente con un factor de riesgo en casos tardíos de Enfermedad de Alzheimer. La asociación de los distintos alelos de la ApoE se ha extendido a distintos grados de afectación de la memoria en el envejecimiento normal y también en la propia EA. Además se ha visto que probablemente desempeña un papel en la formación o degeneración de ciertas estructuras neurales relacionadas con la memoria y se han efectuado diversos estudios que apuntan a una relación de la ApoE con la patología cerebrovascular de tipo isquémica, hemorrágica y con las demencias vasculares (DV) y Multiinfarto (DM). El papel que desempeñan las demás apolipoproteínas en el deterioro cognitivo es todavía desconocido, y los resultados de las investigaciones efectuadas con estas moléculas se han basado en la consideración de éstas como factores de riesgo asociados a factores ambientales de patologías del SNC esencialmente de tipo vascular.

Palabras clave: Apolipoproteínas. Envejecimiento. Patología cerebrovascular. Memoria. Neuropsicología.

Summary

Main studies which have shown an association between the variation in apolipoprotein genes and human neuropsychological impairment are reviewed in this work. Data from literature indicate a special relevance of apolipoprotein E (ApoE) in relation to Central Nervous System (CNS) functions, basically memory. ApoE ε4 is a well documented risk factor for late-onset Alzheimer's Disease (AD). Memory changes in older adults and in AD are also associated with ApoE genotype. Furthermore, ApoE may play a role in formation or degeneration of some neural structures related to memory. In some studies a relation between ApoE's alleles and cerebral vascular disorders like ischemic, haemorrhagic, Vascular (VD) and Multi-infarct (MD) Dementias is also reported. The role of the remaining apolipoproteins in cognitive impairment is still unknown, and these molecules have been considered as risk factors associated with environmental factors in CNS pathologies, essentially the vascular ones.

Key words: Apolipoproteins. Aging. Cerebrovascular disease. Memory. Neuropsychology.

Los datos procedentes de investigaciones sobre las relaciones entre factores genéticos y capacidades de aprendizaje y memoria en distintas especies animales indican claramente que existe un número no determinado de genes con un número no determinado de alelos que, al ser manipulados mediante técnicas de ingeniería genética, ejercen una importante influencia en el rendimiento cognitivo (1). El volumen de conoci-

mientos adquiridos en las relaciones genes-cognición en los animales y la velocidad con la que éstos se incrementan contrasta enormemente con la escasez de información disponible respecto a esta misma relación en humanos.

En el estudio causal del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, tanto normal como patológico, se han propuesto distintos genes que son candidatos a tener un

TABLA I Principales funciones atribuidas a las principales apolipoproteínas (modificado de ref. 2)

<i>Apolipoproteínas</i>	<i>Funciones</i>
Apo A-I	Transporte de lípidos y cofactor de LCAT*
Apo A-II	Transporte de lípidos
Apo B	Transporte de lípidos y unión a receptores específicos
Apo C-I	Cofactor LCAT
Apo C-II	Cofactor Lipoproteinquinasa
Apo C-III	Inhibidor Lipoproteinquinasa
Apo E	Transporte de lípidos y unión a receptores específicos

* Lecitina Colesterol Acil Transferasa.

destacado papel bien en la etiología bien en la manifestación de este deterioro.

Desde su inicial asociación con la enfermedad de Alzheimer (EA), el gen de la apolipoproteína E (ApoE) ha sido objeto de una exhaustiva investigación en relación al deterioro cognitivo de distinta etiología. Cabe esperar que en un futuro bastante inmediato, otros genes, descritos también en muchos casos a partir de patologías, se relacionen con las funciones neuropsicológicas de la población general y lleguen a explicar parte de las diferencias individuales observadas en las distintas habilidades o discapacidades cognitivas.

LAS APOLIPOPROTEÍNAS EN LAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

Las lipoproteínas son moléculas que transportan los lípidos desde sus órganos de síntesis o desde los mecanismos de absorción hasta distintos tejidos, o bien desde estos tejidos de nuevo hacia los órganos cuando se ha acabado el ciclo metabólico. Las apolipoproteínas se sintetizan en el hígado o en el intestino y constituyen la porción no lipídica de las lipoproteínas. Existen otras funciones de las apolipoproteínas además del transporte de lípidos que se sintetizan en la tabla I.

Para todas estas apolipoproteínas se conoce tanto la localización cromosómica del gen que las codifica, como la existencia de polimorfismos que pueden ser detectados mediante la utilización de diferentes enzimas de restricción. Los polimorfismos permiten diferenciar alelos en estos genes y en consecuencia establecer el genotipo en diferentes individuos.

En la tabla II podemos observar la localización de los genes que codifican distintas apolipoproteínas, así como algunos de los enzimas de restricción que permiten analizar la posible existencia de variables genéticas.

Aunque varias apolipoproteínas podrían estar relacionadas directa o indirectamente con las funciones cognitivas, la ApoE ha sido la más investigada, ya que es la única apolipoproteína que se ha relacionado directamente con

TABLA II Localización cromosómica de algunas de las apolipoproteínas (sintetizado de ref. 2)

<i>Apolipoproteínas</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Enzima de restricción</i>
A-II	1q ²¹ -q ²³	MspI
B	2p ²⁴ -p ^{ter}	XbaI, EcoRI, MspI, PvuII
AI-CIII-AIV (haplotipo)	11p-q ¹³	PstI, SstI, EcoRI, MspI
CI-CII-E (haplotipo)	19p ¹³ -q ¹³	TaqI, Bgl, BamHI

funciones del sistema nervioso central. A diferencia de otras apolipoproteínas, y aunque los niveles de ApoE son mayores en el hígado, el gen de la ApoE se expresa también en otros órganos como el cerebro, mediante los macrófagos y los astrocitos, siendo esta estructura la segunda en cuanto a concentraciones de ARNm-ApoE. El ARNm de ApoE se encuentra por todo el cerebro en distintas especies animales y en el hombre (3, 4). El gen de ApoE se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma 19 (5). Existen distintas formas alélicas de este gen, las formas denominadas $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ que codifican para la proteína madura de 299 aminoácidos (6). La ApoE participa en el transporte del colesterol y lípidos específicos mediante la interacción con receptores específicos de ApoE y el receptor LDL (ApoE/ApoB). El alelo $\epsilon 2$ se une defectivamente a los receptores LDL mientras que el alelo $\epsilon 4$ lo hace mejor que los otros dos, reduciendo la actividad de estos receptores e incrementando las concentraciones de colesterol y triglicéridos en sangre (7).

LAS APOLIPOPROTEÍNAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más investigada desde el punto de vista genético (8). Actualmente se conocen cuatro genes relacionados con la etiopatogenia de la EA (AD1-AD4, AD: Alzheimer Disease), tres de ellos, se encuentran situados en los cromosomas 1, 14 y 21, son las denominadas presenilinas 2 (AD4) y 1 (AD3) (para revisión ver ref. 9) y el gen de la proteína precursora de la β -amiloide (AD1) respectivamente. El cuarto gen corresponde al gen de ApoE (AD4). Concretamente su alelo denominado $\epsilon 4$ se encuentra incrementado en frecuencia en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, tanto en casos familiares (10) como esporádicos (11). Se ha asociado principalmente a un inicio tardío de la enfermedad (> 65 años) sin un patrón de transmisión concreto, por lo que se ha considerado un factor de riesgo «dosis-dependiente» para padecer EA (12-14). También se ha descrito una asociación entre el loci ApoCII y la EA tardía y un posible ligamento entre los loci ApoE-ApoCII en esta enfermedad, ambos situados en el cromosoma 19 (15, 16) (tabla II). Recientemente, del gen de la ApoE, se ha descrito un polimorfismo en la región reguladora. Este polimorfismo se ha asociado de nuevo a la manifestación de la EA, ya que parece que au-

menta el riesgo de sufrir la enfermedad mediante el incremento de la expresión de la proteína (17).

La ApoE es un componente observado en las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (18, 19) donde se une mediante interacciones específicas (20). La isoforma transcrita a partir del alelo $\epsilon 4$ presenta mayor afinidad para la proteína β -amiloidea que la transcrita a partir del alelo $\epsilon 3$, formando una matriz de filamentos más densos (24). El alelo $\epsilon 4$ también podría interaccionar de forma distinta a los demás alelos con la proteína tau (τ) asociada a los microtúbulos intraneuronales, favoreciendo su hiperfosforilación, la cual es responsable de la formación de los ovillos neurofibrilares (25). Los datos neuropatológicos procedentes de análisis de cerebros de sujetos envejecidos tanto con diagnóstico de EA u otros tipos de demencia como en sujetos no diagnosticados, indican que existe un incremento de estas placas y de los ovillos en los sujetos que presentan el alelo $\epsilon 4$ en su genotipo y una menor deposición de éstos en los cerebros de sujetos con genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ (21, 22). En un grupo de sujetos normales (sin demencia) envejecidos y con cambios seniles mínimos en sus cerebros también se ha descrito un incremento de la frecuencia del alelo $\epsilon 2$ de ApoE (23).

Los diferentes alelos de la ApoE se han relacionado diferencialmente con puntuaciones en pruebas de memoria en sujetos con EA (para revisión ver ref. 26). En un estudio se comparó la ejecución en pruebas neuropsicológicas en un grupo de sujetos con EA probable de corta evolución en función del genotipo para la ApoE. Los resultados reflejaron una peor ejecución en las pruebas de memoria declarativa verbal en el recuerdo de una lista o de una historia en los individuos con uno o dos alelos $\epsilon 4$ respecto los sujetos sin este alelo. Esta peor ejecución se pudo observar tanto al medir el recuerdo inmediato como a largo plazo, 30 minutos después de haber ejecutado la prueba. Los sujetos con alelo/s $\epsilon 4$ recuerdan menos palabras de la lista y peor la historia. Sin embargo, en este estudio, los sujetos $\epsilon 4/\epsilon 4$ rindieron mejor en pruebas de comprensión y denominación verbales (27).

PÉRDIDA DE MEMORIA ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO

A pesar de que el genotipo para la ApoE reviste de especial interés en el caso de la EA, su asociación no se limita a ella. Estudios recientes, efectuados en muestras de individuos envejecidos sin demencia encontraron datos favorables a esta hipótesis. Comparando gemelos dicigóticos (fraternal) discordantes para los alelos de ApoE, se ha encontrado que los pares de gemelos con alelos $\epsilon 4$ obtienen menores puntuaciones en pruebas de memoria visual (Benton Visual Retention Test) a corto plazo en relación a las que obtienen los pares de gemelos sin este alelo (28). De forma similar, cuando se compara el rendimiento en memoria de los ancianos con uno o dos alelos $\epsilon 4$ respecto a los que poseen los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$, se observa peor ejecución en los primeros tanto en tareas verba-

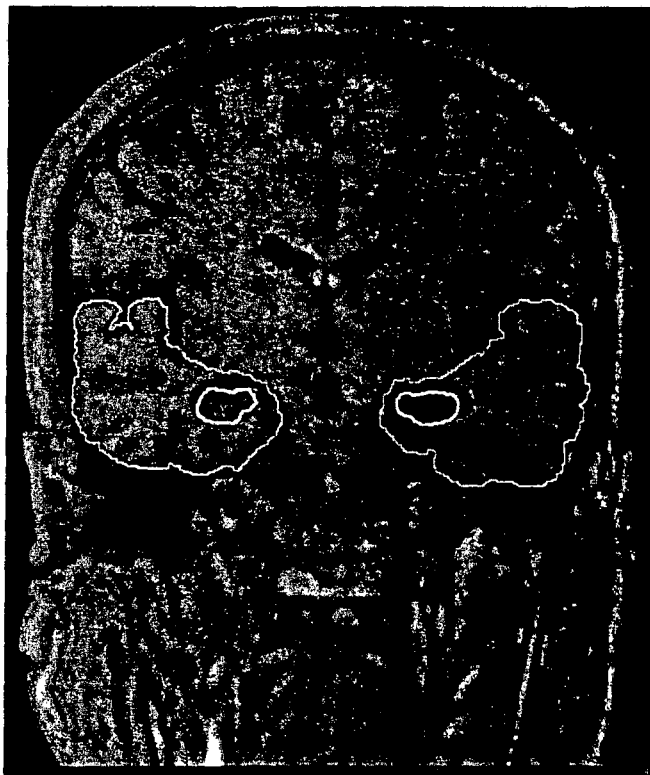


FIG. 1.—Imagen de resonancia magnética potenciada en T1 en la que se ha delimitado la superficie de ambos hipocampos y ambos lóbulos temporales a fin de determinar el grado de atrofia del hipocampo. Estas medidas se correlacionan con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas de memoria.

les como no verbales (29-32). Además, los sujetos con alelos $\epsilon 4$ tienen mayores probabilidades de sufrir un deterioro más acelerado de memoria (33) y también mayores probabilidades de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (30) especialmente cuando los portadores del alelo tienen bajas puntuaciones en pruebas de memoria (34, 35).

Existe una población de personas que se caracteriza por un rendimiento por debajo del nivel esperado según su edad y su educación en pruebas neuropsicológicas de memoria, sin que este bajo rendimiento se pueda explicar por ningún proceso patológico. Esta forma cognitiva de envejecer se ha denominado alteración de la memoria asociada a la edad (AMAE), una entidad propuesta en 1986 por un grupo de investigadores de diversos centros del National Institute of Health y otros centros de investigación de Estados Unidos, Europa y algunas industrias farmacéuticas. A pesar de que la entidad AMAE cuenta con unos criterios de exclusión e inclusión bien definidos (36), ha recibido múltiples críticas. Se ha considerado un proceso muy heterogéneo, más bien típico del envejecimiento que no precisa de una nosología y clasificación de este estilo (37, 38). Para otros autores AMAE no parece definir correctamente los problemas de memoria asociados a la edad (39), y para otros existen otros criterios (DCAA, de *Age Associated Cognitive Decline*, AACD)

que resumen con mayor precisión esta población de individuos (40).

Sin embargo, la validez de la entidad AMAE viene en parte avalada por los datos de neuroimagen estructural. En efecto, el volumen de hipocampos medidos en imágenes de resonancia magnética en cortes coronales de imágenes potenciadas en T1, muestra una reducción de la asimetría en el grupo AMAE respecto a los sujetos controles apareados por edad. En éstos el hipocampo derecho es mayor al izquierdo mientras que en el grupo AMAE ambos hipocampos son más similares en volumen. El volumen del hipocampo derecho correlaciona además con el rendimiento en memoria visual, siendo peor en el grupo AMAE (41). Idénticos resultados se han encontrado tanto en lo que respecta a las estructuras hipocámpicas como en las pruebas de memoria en sujetos envejecidos sin demencia, homocigotos para $\epsilon 4$ comparados con sujetos con los demás genotipos (29) (Fig. 1).

No existe un acuerdo claro respecto a la evolución y el pronóstico de los sujetos que cumplen criterio de AMAE. Por un lado, a partir de los datos obtenidos mediante neuroimagen estructural (RM) y funcional (SPECT, 1H-MRS) en el que se compararon un grupo de EA, un grupo de AMAE y un grupo control, se ha sugerido que AMAE y la enfermedad de Alzheimer forman un continuum. Ello podría indicar que AMAE es un estadio previo monosintomático hacia la demencia (42). Sin embargo, un estudio longitudinal en el que 176 sujetos con criterios de AMAE fueron evaluados cognitivamente durante más de tres años y medio se encontró que sólo un 9,1% cumplía al final de este período criterios para demencia, principalmente de enfermedad de Alzheimer, en cambio un 59% de los casos al cabo de este período de tiempo seguían cumpliendo los criterios diagnósticos de AMAE. Los mejores discriminadores para los dos grupos de evolución fueron las pruebas neuropsicológicas de memoria. Los restantes sujetos no cumplían ninguno de los dos criterios (7,4%), tenían una ejecución superior a lo establecido en los criterios AMAE en las pruebas de memoria (9,7%), una enfermedad que suponía la exclusión del criterio AMAE (8,5%), no presentaban ya quejas subjetivas de pérdida de memoria (5,1%) o bien no pudieron ser clasificados (1,1%). Los autores concluyeron que la entidad AMAE, en general, parece ser estable y no progresiva con el paso del tiempo (43).

Dada la asociación entre la ApoE y la ejecución en pruebas de memoria en la población envejecida (30) y en la EA (27), sería esperable encontrar en el grupo AMAE un incremento en la frecuencia del alelo $\epsilon 4$ en el grupo AMAE. En este sentido, Blesa et al (1996) encontraron una frecuencia del alelo $\epsilon 4$ de la ApoE comparable a la de un grupo de sujetos con EA en una muestra de 27 sujetos sanos que referían subjetivamente déficit de memoria y no presentaban puntuaciones de demencia de acuerdo con los criterios DSM-III-R. Los sujetos, sin embargo, no cumplían los criterios objetivos de AMAE (44).

En los dos estudios realizados hasta la fecha para probar la asociación AMAE-ApoE, utilizando los crite-

rios diagnósticos adecuados para AMAE, se han obtenido resultados contradictorios para dicha asociación. En un caso la frecuencia de $\epsilon 4$ se encontraba incrementada en el grupo AMAE (45), sin embargo en el otro la frecuencia del alelo era comparable al del grupo control (46).

Los efectos del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína podrían afectar al funcionalismo cerebral en la población envejecida sin demencia. En un estudio se seleccionaron 11 sujetos homocigotos para el alelo $\epsilon 4$ con antecedentes familiares de EA y cognitivamente normales y se compararon respecto al metabolismo de la glucosa cerebral (TEP) con 22 sujetos controles con antecedentes familiares de EA pero sin el alelo $\epsilon 4$. Los resultados reflejaron que los sujetos homocigotos para el alelo $\epsilon 4$ de ApoE presentan un metabolismo cerebral de la glucosa bilateral en el cíngulo posterior y en regiones parietales y temporales más parecido al metabolismo que presentan los pacientes con EA que los sujetos controles (47). Resultados muy similares se obtuvieron anteriormente respecto al metabolismo parietal comparando dos grupos de sujetos, ambos con antecedentes familiares de EA y con quejas subjetivas de alteración leve de la memoria pero con una función neuropsicológica objetivamente normal que diferían en la presencia ($n=12$) o ausencia ($n=19$) del alelo $\epsilon 4$ (48).

Finalmente, cabría mencionar que algunas investigaciones apuntan a un posible papel protector del alelo $\epsilon 2$ respecto a la pérdida de memoria. En efecto, se ha encontrado en sujetos envejecidos sin demencia, que los sujetos con algún alelo $\epsilon 2$ obtienen mejores resultados en pruebas de memoria verbal (BSRT) comparados con sujetos con combinaciones de los otros dos alelos (31). Además, los sujetos con el alelo $\epsilon 2$ mantienen durante más tiempo el buen rendimiento en memoria, en relación al decremento más rápido de los otros grupos (49).

DEMENCIA VASCULAR

Se ha observado que los individuos con algún alelo $\epsilon 4$ están expuestos a lo largo de sus vidas a concentraciones de lípidos más elevadas, las cuales tienen un efecto aterogénico y pueden conducir a un riesgo incrementado de arteriosclerosis (50, 51). Existe además una relación entre un incremento en la frecuencia del alelo $\epsilon 4$ de ApoE y un incremento de afecciones cardiovasculares como el infarto de miocardio o la arteriosclerosis coronaria tanto en población sin demencia (52, 53) como en casos de EA (54). Por el contrario se ha descrito un efecto protector del alelo $\epsilon 2$ en estas afectaciones (53). Debido a estos datos la posible asociación de ApoE con la demencia vascular (DV) ha sido motivo de varias investigaciones.

En la mayoría de estudios sobre demencia vascular y ApoE se compara la frecuencia de los alelos en tres grupos: demencia vascular, enfermedad de Alzheimer y un

TABLA III Cuadro resumen de estudios de demencia vascular y Apo E

<i>Estudio</i>	<i>Grupos diagnósticos</i>	<i>Criterios diagnósticos</i>	<i>Diseño</i>	<i>Resultados</i>
Shimano et al, 1989*	27 DM	No detallados para exploración cognitiva. Escala de Hachinski y TAC	Niveles de colesterol HDL y LDL, triglicéridos, ApoB, ApoA-1 y ApoE. Comp. frec. alelos y fenotipos ApoE	DM: + ApoB - ApoA-1. DM: + ε4 pero n.s respecto control ε4 tienden a presentar niveles superiores de colesterol plasmático y colesterol HDL.
Noguchi et al, 1993*	38 EAS 26 DM	No detallados para exploración cognitiva. Escala de Hachinski, DSM-III-R y TAC	Comp. frec. alelos y genotipos ApoE	EAS y DM + ε4 que controles, sin diferencias significativas entre ellas.
Harrington et al, 1994	41 EH 51 EP 67 EA 26 DCL 12 DV	Estudio anatomopatológico, casos confirmados por autopsia.	Comp. alelos y genotipos ApoE. Relación de ApoE con el procesamiento de la proteína tau y la deposición de β-amiloide	EA y DCL: + ε4 y genotipo ε3/ε4. DV y EH: + ε4 que controles pero diferencia n.s Incremento de la forma hiperfosforilada de la proteína tau en EA. No hay relación clara entre ApoE, β-amiloide y tau.
Sakoda et al, 1994*	85 EAS 96 DV	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA, Escala de Hachinski, TAC o RM	Comp. frec. alelos y fenotipos ApoE	EAS + ε4 DV n.s
Bétard et al, 1994	187 probable o posible EA autopsia: -21 EAP -70 EAS -18 DCL -38 EAPC -19 DV	NINCDS-ADRDA y estudio histopatológico (EA, DCL). Evidencia de accidente cerebrovascular (CT o MRI) sin características histopatológicas de EA (DV)	Comp. frec. alelos ApoE	DV: + ε2 y - ε4
Kawamata et al, 1994*	13 probable EA 40 probable EA 19 probable DV	NINCDS-ARDRA, NINDS-AIREN	Comp. frec. alelos ApoE	EA senil + ε4 DV n.s pero + ε4 que controles
Scacchi et al, 1995	80 probable EA 16 DM 53 DV	DSM-II, NINCDS-ARDRA y NINDS-AIREN	Comp. alelos y genotipo ApoE	EA y DM +ε4 sólo para sujetos ≥ 80 años DV n.s pero + ε4 que controles
Stengard et al, 1995**	27 EA 13 DV	Historia clínica, MMSE, RDS, DSM-III-R	Comp. alelos y genotipo ApoE	EA + ε4
Mahieux et al, 1995	73 EA probable 40 EA posible 23 DM o DV 49 EP	DSM-III-R, NINCDS-ARDRA, imagen cerebral	Comp. alelos y genotipo ApoE Concentración de parámetros lipídicos séricos (colesterol, triglicéridos, ApoA-I, ApoB, Lp(a))	EA + ε4, + colesterol y + ApoA-I
Sulkava et al, 1996**	52 EA 48 DV o DM	DSM-III-R, NINCDS-ARDRA, NINDS-AIREN	Comp. alelos y genotipo ApoE	EA: + ε3/ε4 y alelo ε4 DV n.s

TABLA III Cuadro resumen de estudios de demencia vascular y Apo E (continuación)

<i>Estudio</i>	<i>Grupos diagnósticos</i>	<i>Criterios diagnósticos</i>	<i>Diseño</i>	<i>Resultados</i>
Isoe et al, 1996*	13 EAP 21 EAS 19 DV 39 ACVSD	DSM-III-R Escala de Hachinski NINCDS-ADRDA	Comp. alelos y genotipo ApoE Niveles RNAm en fibroblastos de ApoE en EA y demencia vascular.	EAS y EAP y DV : + ε4 y - niveles RNAm
Pirttilä et al, 1996**	19 posible DV 33 probable DV	NINDS-AIREN	Comp. alelos y genotipos ApoE. Concentraciones de proteína en serum y LCR	DV posible + ε4 n.s. en proteínas
Highuchi et al, 1996*	16 EB 55 DV 59 probable EA	NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN	Comp. frecuencias alelos ApoE	EA + ε4 DV y EB n.s.
Helisalmi et al, 1996**	94 EA 29 DV 15 EP 8 EPD 9 DCL 9 DF 24 SD	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA	Comparación frec. alelos y genotipos ApoE	EA + ε4 DV, EPD, DCL, DF: + ε4 que controles diferencia n.s.
Palumbo et al, 1997	64 probable EAS 32 probable EAP 44 posible EA 12 probable DV 15 AMAE	DSM-III, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN, NIMH (AMAE)	Comp. frec. alelos ApoE	EAS y posible EA + ε4 Otros n.s.
Hofman et al, 1997	207 EA 50 DV 31 EAPC	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA	Interacción entre la presencia de factores de aterosclerosis (carótidas y vasos grandes crurales) y ApoE para predecir estas patologías	Sj. con mayores índices de arteriosclerosis y algún alelo ε4: + riesgo para cualquiera de las demencias estudiadas.
Slooter et al, 1997	2 DV definitiva 18 DV probable 72 DV posible 27 DINC 70 EAPC	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN	Comp. frec. alelos ApoE	DV: + ε4 Sujetos ε4/ε4 y ε4/- tienen riesgo incrementado de padecer DV y EAPC respecto sujetos ε3/ε3.

n.s.= no significativo respecto al grupo control. DM= Demencia multiinfarto. EA= Enfermedad de Alzheimer. EAS= EA senil. EAP= EA presenil. EAPC= EA con patología cerebrovascular. DCL= Demencia cuerpos de Lewy. EP= Enfermedad de Parkinson. EPD= Enfermedad de Parkinson con demencia. EB= Enfermedad de Binswanger. EH= Enfermedad de Huntington. DINC= Demencia por causa isquémica no clasificada. ACVSD= Alteración cerebrovascular sin demencia. SD= Síndrome de Down. RDS= Rating Depression Scale. MMSE= Estado mental mínimo de Folstein. * Estudios con población japonesa (representación inferior a la occidental del alelo ε4). ** Estudios con población escandinava (una de las poblaciones con más frecuencia del alelo ε4).

grupo control. El común denominador de los estudios con este diseño han sido encontrar una frecuencia incrementada del alelo ε4 en el grupo EA (tabla III).

En cuatro investigaciones se ha encontrado una sobrerrepresentación del alelo ε4 en el grupo DV respecto al grupo control (55-58). En otros estudios se ha encontrado una frecuencia superior del alelo ε4 en el grupo de

DV respecto al grupo control, pero esta diferencia no ha alcanzado la significación estadística (59-62). Finalmente, en otras investigaciones no se ha encontrado un incremento de este alelo en el grupo de DV (46, 63-69). Pirttilä et al (1996) han encontrado esta relación en el grupo de demencia vascular posible pero no en el de probable (70) (tabla III).

La dificultad en la investigación en demencia vascular radica en la heterogeneidad de esta entidad, ya que puede incluir etiologías vasculares muy dispares, e incluso en los propios criterios diagnósticos para diferenciar la demencia vascular del deterioro cognitivo presente en toda patología vascular cerebral (71). Otro aspecto a tener en cuenta es la posible comorbilidad de enfermedad de Alzheimer y por lo tanto, la inclusión de sujetos con demencias mixtas (72-74).

Las limitaciones para el diagnóstico de demencia vascular deberían tomarse en consideración, ya que en un estudio postmortem con sujetos clasificados como DV definitiva no se ha encontrado una sobrerrepresentación del alelo $\epsilon 4$, sino del $\epsilon 2$ (66).

En la patología cerebrovascular de tipo isquémica se ha encontrado un incremento significativo del genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ en un grupo de pacientes con accidentes cerebrales arteriotrombóticos, lacunares o no clasificados respecto a los sujetos controles (75). El alelo $\epsilon 4$ y la homocigosis del alelo A para el gen de β -fibrinógeno G/A-455 se han asociado a un riesgo incrementado de sufrir un accidente cerebrovascular de los vasos de gran calibre (76), mientras que otros autores mostraron un incremento en el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ en un grupo de pacientes con accidentes isquémicos cerebrales, accidentes isquémicos transitorios (AIT) o déficit neurológico isquémico reversible (DNIR) (77).

En la patología cerebral hemorrágica, los alelos $\epsilon 4$ (78) y $\epsilon 2$ (79) se han encontrado representados con una frecuencia superior a la de la población general en casos de hemorragia intracerebral asociada a la angiopatía cerebral amiloidea (ACA). Ambas asociaciones han persistido aún controlando la presencia de casos con enfermedad de Alzheimer, por lo que se ha sugerido que ApoE $\epsilon 4$ pueda desempeñar un papel específico en la deposición de la proteína ϵ -amiloidea y $\epsilon 2$ en la ruptura de los vasos asociada a ACA (79). En una investigación se ha encontrado un incremento del genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ en una muestra de sujetos que sufrieron una hemorragia intracerebral. En este estudio los individuos con algún alelo $\epsilon 4$ presentan una peor evolución funcional medida con el índice de Barthel y una mortalidad superior que los sujetos sin este alelo (80). En cambio, en otro estudio efectuado en una población de adultos envejecidos con accidentes vasculares cerebrales (AVC) de tipo isquémico y hemorrágico no se encontró esta relación entre el gen para la ApoE ni en lo que refiere a la incidencia del ictus, ni en el pronóstico después de la afectación ni con la evolución de esta (81). Los resultados de estos y otros estudios apuntan a que habría una heterogeneidad en cuanto al factor de riesgo que representa ApoE en la patología cerebro y cardiovascular. Por otro lado deberían existir otros factores genéticos y ambientales que interaccionarían con el genotipo de ApoE y que tuvieran un papel de incremento del riesgo, desencadenante o protector de la patología cerebral (tabla III) (82). Así por ejemplo los autores de estos estudios sugieren además que podrían existir diferencias respecto a la susceptibilidad genética

en función de otros factores como la edad del individuo (a más joven, mayor riesgo para los portadores del alelo $\epsilon 4$) (81).

Aparte de estos resultados no concluyentes respecto a la asociación de ApoE y la patología cerebrovascular existe una falta de trabajos que incorporen a esta relación un componente cognitivo. En una investigación se estudió la evolución del deterioro cognitivo durante dos años mediante una prueba general (MMSE), los resultados señalan que el hecho de tener una patología vascular (AIT, infarto cerebral) por un lado y el hecho de tener alelos $\epsilon 4$ explican por separado una parte del deterioro observado en los sujetos. La asociación de los dos factores (ApoE y patología vascular) es aún mucho más predictiva que cada uno de ellos por separado (83).

La variación cuantitativa de la ApoB plasmática se ha relacionado con diferencias en la manifestación de enfermedades cardiovasculares. Mayores niveles de ApoB implican mayores niveles de LDL colesterol, siendo éste el principal factor de la aterogeneidad de los vasos sanguíneos. También parece existir una relación entre los genotipos para la ApoE y los niveles plasmáticos de ApoB. Los individuos con alelos $\epsilon 4$ de ApoE presentan mayores niveles de ApoB y de colesterol LDL (81). Por otro lado Mahieux et al (1995), midieron fenotípicamente los niveles de Apo A-I en sujetos con EA determinando que los niveles elevados de esta apolipoproteína observados en esta enfermedad podrían traducirse a la existencia de un factor asociado protector de riesgo vascular. Los autores concluyen que esto parece posible debido que Apo A-I favorece una depuración tisular del colesterol y compensaría en parte, los efectos del alelo $\epsilon 4$ de ApoE. De esta forma, estos individuos podrían llegar a edades más avanzadas y por tanto tener mayores probabilidades de manifestar EA o alteraciones de la memoria, especialmente aquellos sujetos con algún alelo $\epsilon 4$ de la Apo E (69).

CONCLUSIONES

La asociación entre la ApoE y la EA parece ser bastante consistente, pero los estudios efectuados en población normal envejecida son aún escasos, y la mayoría de ellos presentan problemas de tipo metodológico al considerar los criterios de inclusión para los grupos con afectación cognitiva.

En un futuro, la presencia de ApoE $\epsilon 4$ en AMAE tal vez tenga un valor predictivo para aquellos que van a evolucionar a EA.

Los trabajos realizados hasta la actualidad, indican que tanto en la etiología de la EA como de la DV y mixta intervienen causas genéticas multifactoriales. Entre los distintos genes que pueden estar implicados habría algunos que tendrían el efecto de la predisposición a la enfermedad, mientras otros tendrían un papel modulador probablemente en la evolución y la gravedad de las demencias una vez instauradas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la concesión de una Beca de Formación de Profesorado Universitario (AP96, BOE 07.11.96) a D. Bartrés y a la ayuda de la Generalitat de Catalunya 1997 SGR 00302. Agradecemos a Neus Valveny y a la Dra. Carme Junqué las sugerencias y comentarios realizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tonegawa S, Chen C. Molecular genetic analysis of synaptic plasticity activity-dependent neural development, learning, and memory in the mammalian brain». *Annu Rev Neurosci* 1997;20:157-84.
2. Gómez-Gerique, J. *Lipoproteínas plasmáticas*. Barcelona: Boehringer Mannheim SA; 1991.
3. Elshourbagy N A, Liao WL, Mahley RW, Taylor JM. Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:203-7.
4. Pitas RE, Boyle JK, Lee SH, FOS D, Mahley RW. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E containing lipoproteins. *Biochem Biophys Acta* 1987;917:148-61.
5. Das HK, McPherson J, Bruns AP, Karathanasis SK, Breslow JS. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E Gene. *J Biol Chem* 1985;260(10):6240-7.
6. Mahley RW. Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-30.
7. Scott J. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *The Lancet* 1993;342:696.
8. Martínez Lage JM. Marcadores diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 1997;109:625-8.
9. Curts M, Van Broeckhoven C. Presenilin mutations in Alzheimer's disease. *Hum Mut* 1998;11:183-90.
10. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Roses AD. Apolipoprotein E: High-avidity binding to β A amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1977-81.
11. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet* 1993;342:697-9.
12. Saunders AM, Schmechel K, Breitner JCS, Benson MD, Brown WT, Goldfarb L, Goldgaber D, Manwaring MG, Szymanski MH, McCown N, Dole KC, Schmechel DE, Strittmatter WJ, Pericak-Vance MA, Roses AD. Apolipoprotein ϵ 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *The Lancet* 1993;342:710-1.
13. Corder EH, Saunders WJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
14. Yoshizawa T, Yamakawa-Kobayashi K, Komatsuzaki Y, Arinami T, Oguni E, Mizusawa H, Shoji S, Hmaguchi H. Dose-dependent association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset, sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;36:656-9.
15. Schellenberg GD, Boehnke M, Wijsman EM, Moore DK, Martin GM, Bird TD. Genetic association and linkage analysis of the apolipoprotein CII locus and familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992;31(2):223-7.
16. Tsuda T, López R, Rogaeva EA, Freedman M, Rogaeva E, Drachman D, Pollen D, Haines J, Liang Y, Crapper McLachlan DR, St George-Hyslop P. Are the associations between Alzheimer's disease and polymorphisms in the apolipoprotein E and the apolipoprotein CII genes due to linkage disequilibrium. *Ann Neurol* 1994;36:97-100.
17. Bullido MJ, Artiga MJ, Recuero M, Sastre I, García MA, Aldudo J, Lendon C, Han SW, Morris JC, Frank A, Vázquez J, Goate A, Valdivieso F. A polymorphism in the regulatory region of ApoE associated with risk for Alzheimer's dementia. *Nat Genet* 1998;18(1):69-71.
18. Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 1991;541:163-6.
19. Wisniewski T, Frangione B. Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neuroscience Letters* 1992;135:235-8.
20. Richey PL, Siedlak SL, Smith MA, Perry G. Apolipoprotein E interaction with the neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer disease: Implications for disease pathogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;208(2):657-63.
21. Sanan DA, Weisgraber KH, Russell SJ, Mahley RW, Huang D, Saunders A, Schmechel D, Wisniewski T, Frangione B, Roses AD, Strittmatter J. Apolipoprotein E associates with β amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils. *J Clin Invest* 1994;94:860-9.
22. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, Saunders AM, Huang D, Corder EH, Dong LM, Jakes R, Alberts MJ, Gilbert JR, Han SL, Hulette C, Einstein G, Schmechel E, Pericak-Vance MA, Roses AD. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer's disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994;125:163-71.
23. Oyama F, Shimada H, Oyama R, Ihara Y. Apolipoprotein E genotype, Alzheimer's pathologies and related

- gene expression in the aged population. *Mol Brain Res* 1995;29:92-8.
24. Polvikoski T, Sulkava R, Maltia M, Karnulainen K, Vuorio A, Verkkoniemi A, Niinisto L, Halonen P, Kontula K. Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of β -amyloid protein. *N Engl J Med* 1995; 9:1242-7.
 25. Yamada M, Yoshinori I, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M. Apolipoprotein E genotype in elderly nondemented subjects without senile changes in the brain. *Ann Neurol* 1996;40(2):243-5.
 26. Soininen H, Riekkinen PJ. Apolipoprotein E, memory and Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience* 1996;19(6):224-8.
 27. Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala EL, Hartikainen P, Hänninen T, Ryyänänen M, Riekkinen PJ. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: Relation to apolipoprotein E polymorphism. *Neurology* 1996;46:413-9.
 28. Reed T, Carmelli D, Swan GE, Breitner JCS, Welsh KA, Jarvik GP, Deeb S, Auwerx J. Lower cognitive performance in normal older adult male twins carrying the apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele. *Arch Neurol* 1994;51:1189-92.
 29. Soininen H, Partanen K, Pitkänen A, Hallikainen M, Hänninen T, Helisalmi S, Mannermaa A, Ryyänänen K, Koivisto K, Riekkinen P. Decreased hippocampal volume asymmetry on MRIs in nondemented elderly subjects carrying the apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele. *Neurology* 1995;45:391-2.
 30. Bondi MW, Salmon DP, Monsch AU, Galasko D, Butters N, Klauber MR, Thal LJ, Saitoh T. Episodic memory changes are associated with the APOE- $\epsilon 4$ allele in nondemented older adults. *Neurology* 1995;45: 2203-6.
 31. Helkala EL, Koivisto K, Hänninen T, Vanhanen M, Kervinen JK, Mykkänen L, Kesäniemi YA, Laakso M, Riekkinen P. The association of apolipoprotein E polymorphism with memory: a population based study. *Neuroscience Letters* 1995;191:141-4.
 32. Schmidt H, Schmidt R, Fazekas F, Semmler J, Kapeller P, Reinhart B, Kostner GM. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele in the normal elderly: neuropsychologic and brain MRI correlates. *Clinical Genetics* 1996;50:293-9.
 33. Hyman BT, Gómez-Isla T, Briggs M, Chung H, Nichols S, Kohout F, Wallace R. Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Ann Neurol* 1996;40(1):55-66.
 34. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. Apolipoprotein E status as a predictor of the Development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995;273(16):1274-8.
 35. Tierney MC, Szalai PJ, Snow WG, Fisher MB, Tsuda T, Chi H, McLachlan DR, George-Hyslop, ST. A prospective study of the clinical utility of apoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996;46:149-53.
 36. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-Associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology* 1986;2:261-76.
 37. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hänninen T, Vanhanen M, Helkala e-L, Mykkänen L, Laakso M, Pyörälä K, Riekkinen PJ. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995;45:741-7.
 38. Franceschi M, Canal N. AAMI (Letter). *Neurology* 1996;46:1490-1.
 39. Barker A, Jones R, Jennison C. A prevalence study of Age-Associated Memory Impairment. *British Journal of Psychiatry* 1995;167:642-8.
 40. Hänninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Riekkinen PJ. Prevalence of Ageing-associated Cognitive Decline in an elderly population. *Age and Ageing* 1996;25: 201-5.
 41. Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, Vainio P, Hänninen F, Hallikainen M, Koivisto K, Riekkinen PJ. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: Correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994;44:1660-8.
 42. Parnetti L, Lowenthal DT, Presciutti O, Pelliccioli GP, Palumbo R, Gobbi G, Chiarini P, Palumbo B, Tarducci R, Senin U. 1H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and 99mTc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(2): 133-8.
 43. Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Helkala EL, Reinikainen KJ, Soininen H, Mykkanen L, Laakso M, Pyorala K, Riekkinen PJ. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(9): 1007-15.
 44. Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R. High apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele frequency in Age-Related Memory Decline. *Annals of Neurology* 1996;39:548-51.
 45. Forstl H, Hentschel F, Sattel H, Geiger-Kabisch C, Besthorn C, Czech C, Monning U, Beyreuther K. Age-associated memory impairment and early Alzheimer's disease. Only time will tell the difference. *Arzneimittelforschung* 1995;45(3A):394-7.
 46. Palumbo B, Parnetti L, Nocentini G, Cardinali L, Brancorsini S, Riccardi C, Senin U. Apolipoprotein-E genotype in normal aging, age-associated memory impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Neuroscience Letters* 1997;231:59-61.
 47. Reinman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Satohi-Minoshima MS, Thibodeau SB, Osborne D. Pre-

- clinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the $\epsilon 4$ allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996;334(12):752-8.
48. Small GW, Mazziotta JC, Collins T, Baxter LR, Phelps ME, Mandelkern MA, Kaplan A, La Rue A, Adamson CF, Chang L, Guze BH, Corder EH, Saunders AM, Haines JL, Pericak-Vance MA, Roses AD. Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA* 1995;273(12):942-7.
 49. Helkala EL, Koivisto K, Hänninen T, Vanhanen M, Kervinen K, Kuusisto J, Mykkänen L, Kesäniemi YA, Laakso M, Reikkinen P. Memory functions in human subjects with different apolipoprotein E phenotypes during a 3-year population-based follow-up study. *Neuroscience Letters* 1996;204:177-80.
 50. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphisms and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.
 51. Cauley JA, Eichner JE, Kamboh MI, Ferrell RE, Kuller LH. ApoE allele frequencies in younger (age 42-50) vs older (age 65-90) women. *Genet Epidemiol* 1993;10:27-34.
 52. Menzel HJ, Kladetzky RG, Assmann G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1983;3:310-5.
 53. Wang XL, McCreddie RM, Wilcken DEL. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography. *Thromb Vasc Biol* 15:1030-4.
 54. Kosunen O, Talasniemi S, Lehtovirta M, Heinonen O, Helisalmi S, Mannermaa A, Paljärvi L, Ryyänänen M, Reikkinen PJ, Soininen H. Relation of coronary atherosclerosis and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's patients. *Stroke* 1995;26:743-8.
 55. Shimano H, Ishibashi S, Murase T, Gotohoda T, Yamada N, Takaku F, Ohtomo E. Plasma apolipoprotein in patients with multi-infarct dementia. *Atherosclerosis* 1989;79:257-60.
 56. Noguchi S, Murakami K. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:737.
 57. Frisoni GB, Bianchetti A, Govoni S, Trabucchi M, Calabresi L, Franceschini G. Association of apolipoprotein E $\epsilon 4$ with vascular dementia. *JAMA* 1994;271(17):1317.
 58. Slooter AJC, Tang M, Van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K, Breteler MMB, Van Broeckhoven C, Tatermichi TK, Tycko BT, Hofman A, Mayeux R. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1997;277(10):818-21.
 59. Kawamata J, Tanaka S, Shimohama S, Ueda K, Kimura J. Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994;54:1414-6.
 60. Harrington CR, Louwagie J, Rossau R, Vanmechelen E, Perry RH, Perry EK, Xuereb JH, Roth M, Wischik M. Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. *Am J Pathol* 1994;145(6):1472-84.
 61. Isoe K, Urakami K, Sato K, Takahashi K. Apolipoprotein E in patients with dementia of the Alzheimer type and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1996;93:133-7.
 62. Helisami S, Linnaranta K, Lehtovirta M, Mannermaa A, Helinonen O, Ryyänänen M, Reikkinen P, Soininen H. Apolipoprotein E polymorphism in patients with different neurodegenerative disorders. *Neuroscience Letters* 1996;205:61-4.
 63. Sakoda S, Kuriyama M, Osame M, Takahashi K, Yamano T. Apolipoprotein E $\epsilon 4$. (Letter, comment) *Neurology* 1994;44:2420-1.
 64. Scacchi R, De Bernardini L, Mantuano E, Donini LM, Vilaro T, Corbo RM. Apolipoprotein E (APOE) allele frequencies in late-onset sporadic Alzheimer's disease (AD), mixed dementia and vascular dementia: lack of association of $\epsilon 4$ allele with AD in Italian octogenarian patients. *Neuroscience Letters* 1995;201:231-4.
 65. Stengård JH, Pekkanen J, Sulkava R, Ehnholm C, Erkinjuntti T, Nissinen A. Apolipoprotein E polymorphism, Alzheimer's disease and vascular dementia among elderly Finnish men. *Acta Neurol Scand* 1995;92:297-8.
 66. Bétard C, Robitaille Y, Gee M, Tiberghien D, Larrivée D, Roy P, Mortimer JA, Gauvreau D. Apo E allele frequencies in Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and vascular dementia. *Neuroreport* 1994;5(15):1893-6.
 67. Sulkava R, Kainulainen K, Verkkoniemi A, Niinistö L, Sobel E, Davanipour Z, Polvikoski T, Haltia M, Kontula K. APOE alleles in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population aged 85+. *Neurobiology of Aging* 1996;17(3):373-6.
 68. Higuchi S, Arai H, Nakagawa T, Muramatsu T, Sasaki H, Trojanowski JQ. The apolipoprotein E gene in Binswanger's disease and vascular dementia. *Clin Genet* 1996;50:459-61.
 69. Mahieux F, Couderc R, Moulignier A, Bailleul S, Podrabinek N, Laudet J. Isoforme $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E et maladie d'Alzheimer spécificité et étude clinique. *Paris: Rev Neurol* 1995;151(4):231-9.
 70. Pirttilä T, Lehtimäki T, Rinne J, Mattila K, Frey H, Nikkari T. The frequency of apolipoprotein $\epsilon 4$ allele is not increased in patients with probable vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993;93:352-4.
 71. Junqué C. Demencia vascular: situación actual. *Neurología* 1988;3(5):169-71.
 72. Román GC, Tatemichi TK. Vascular Dementia. (Letter). *Neurology* 1993;43:2160-1.
 73. Pirttilä T, Lehtimäki T, Mattila K. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele and Risk of Dementia. *JAMA* 1995;273(5):375.
 74. Roses AD, Saunders AM, Alberts MA, Strittmatter WJ, Schmechel D, Corder E, Pericak-Vance MA. Apoli-

- poprotein E $\epsilon 4$ and risk of dementia. *JAMA* 1995; 273(5):374-5.
75. Pedro-Botet J, Sentí M, Nogués X, Rubiés-Prat J, Roquer J, D'Olhaberriague L, Olivé J. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:1556-2.
 76. Kessler C, Spitzer C, Stauske D, Mende S, Stadlmüller J, Walther R, Retting R. The apolipoprotein E and β -fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2880-4.
 77. Courderc R, Mahieux F, Bailleul S, Fenelon G, Mary R, Fermanian J. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in ischemic cerebrovascular disease. A case-control study. *Stroke* 1993;24:661-664.
 78. Greenberg SM, Rebeck W, Vonsattel JPG, Gómez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995;38(2):254-9.
 79. Nicoll JAR, Burnett C, Love S, Graham DI, Dewar D, Ironside JW, Stewart J, Vinters HV. High frequency of apolipoprotein E $\epsilon 2$ allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1997;41(6):716-1.
 80. Alberts JM, Graffagnino C, McClenny C, Delong D, Strittmatter W, Saunders AM, Roses AD. ApoE genotype and survival from intracerebral haemorrhage. *The Lancet* 1995;346:575.
 81. Kuusisto J, Mykkänen L, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso M. Apolipoprotein E4 phenotype is not an important risk factor for coronary heart disease or stroke in elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1280-6.
 82. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots ML, Slooter AJC, Van Harskamp F, Van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee D. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *The Lancet* 1997;349:151-4.
 83. Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein $\epsilon 4$ allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke* 1996;27(12):2230-5.

Correspondencia:

Dra. Inmaculada Clemente
 Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica
 Universidad de Barcelona
 P^a de la Vall d'Hebron, 171
 08035 Barcelona
 e-mail:ccllemente@psi.ub.es

Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual

D. Bartrés-Faz, I. Clemente, C. Junqué

COGNITIVE CHANGES IN NORMAL AGEING: CLASSIFICATION AND CURRENT ASPECTS

Summary. Introduction and objectives. During the last 15 years several diagnostic categories have appeared to describe a group of adults with cognitive impairment compared to their age-matched standardized norms but without dementia. In this work, the main studies relating to these categories are reviewed and compared in order to establish if they define similar or different aged populations. Development. Differences in prevalence or in prognostic values among studies are probably due to the selection of diagnostic categories or the differences in the application of inclusion/exclusion criteria. Genetic and neuroimaging data have contributed to reinforce the validity of the proposed classifications to identify the age related cognitive decline. Conclusions. The criteria used seems to be very important in the inclusion of subjects closer to normal aging or to dementia. In this respect further longitudinal studies and a consensus from previous described categories are need to reliably identify aged population with lower cognitive function compared to their age norms but different from patients in the initial stages of dementia [REV NEUROL 1999; 29: 64-70].

Key words. Ageing. Cognition. Cognitive impairment. Dementia. Memory. Neuropsychology.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento normal se caracteriza por un incremento en la variabilidad interindividual de las funciones cognitivas [1,2]. La educación, el nivel de actividad y los factores genéticos, entre otras, son variables que de un modo u otro influyen sobre las distintas capacidades a lo largo de la vida y determinan su estado en la vejez [3-7]. A pesar de esta variabilidad, la edad adulta y el envejecimiento cerebral se caracterizan en el ámbito poblacional por cierto grado de declive natural de funciones cognitivas como la memoria, las habilidades visoespaciales y la velocidad de procesamiento de la información. Otras funciones superiores como el lenguaje pueden permanecer intactas [8,9].

De entre todos los cambios cognitivos relacionados con el envejecimiento las pérdidas de memoria son las más evidentes. La dificultad para evocar nombres, números de teléfono o recordar dónde se emplazan los objetos constituyen quejas de memoria frecuentes [10]. La afectación de la memoria en edades adultas genera alarma social debido, en parte, al conocimiento popular de que puede tratarse de un síntoma inicial de demencia [11]. Sin embargo, no toda afectación de la memoria, ya sean quejas subjetivas u objetivadas mediante pruebas neuropsicológicas, deben de indicar preludio de demencia. Diversos grupos de investigadores en Europa y Norteamérica han estudiado el perfil psicobiológico de la población envejecida con problemas de memoria para esclarecer si existe un continuo entre esta condición y la demencia o bien si se trata de dos procesos discretos. Ello ha comportado la creación de varias categorías diagnósticas para englobar este grupo de población envejecida. El objetivo del presente trabajo es revisar los principales estudios que han utilizado los criterios establecidos en las clasificaciones existentes para definir la altera-

ción cognoscitiva relacionada con la edad. En este sentido, se omite el resto de la extensa literatura existente relacionada con la investigación cognitiva en sujetos de tercera edad que no se refiera a estas entidades diagnósticas.

Kral [12] fue el primero en aventurarse en definir dos patrones distintos de envejecimiento cognitivo presentes en ancianos; estos dos tipos se refieren a los tipos benigno y maligno de envejecimiento. El primero de ellos intenta reflejar la pérdida normal de memoria que afecta al envejecimiento no patológico y se caracteriza por dificultades en recordar información no relevante para el sujeto en un determinado contexto; esta información se puede recuperar en otras situaciones. La forma maligna de alteración de la memoria va asociada a la demencia senil y afecta tanto a hechos importantes como irrelevantes para el sujeto, el cual no es consciente de sus problemas. Estos dos patrones se vinieron a llamar olvido senescente benigno (BSF, del inglés *Benign Senescent Forgetfulness*) y olvido senescente maligno (MSF, del inglés *Malignant Senescent Forgetfulness*). Estudios posteriores corroboraron la existencia de sujetos con BSF; sin embargo, la mayoría de los sujetos clasificados por Kral como MSF cumplirían hoy en día criterios diagnósticos para enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia multiinfarto (DM) [13].

La aportación inicial de Kral a la nosología de las alteraciones cognitivas presentes en el envejecimiento fue criticada porque el constructo estaba poco definido [14], y aparecieron nuevas entidades con criterios de inclusión y exclusión más exhaustivos. Estas categorías incluyen la alteración de la memoria asociada a la edad (AAMI, del inglés *Age Associated Memory Impairment*), la alteración cognitiva leve (MCI, del inglés *Mild Cognitive Impairment*), el declive cognitivo asociado al envejecimiento (AACD, del inglés *Aging-Associated Cognitive Decline*), el trastorno cognitivo leve (MCD, del inglés *Mild Cognitive Disorder*), el declive cognoscitivo relacionado con la edad (ARCD, del inglés *Age Related Cognitive Decline*), y el de 'cognitivamente alterado, no demenciado' (CIND, del inglés *Cognitively Impaired, Not Demented*).

Varias de estas categorías parecen intentar definir grupos similares, aunque con ciertas diferencias establecidas mediante sus distintos criterios de inclusión y exclusión. En el presente trabajo se revisan los orígenes y los criterios que definen a cada una de las taxonomías presentadas. También se describen y comparan los

Recibido: 12.04.99. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 23.04.99. Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. David Bartrés-Faz. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Universitat de Barcelona. Passeig de la Vall d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. E-mail: dbartres@psi.ub.es

Agradecimientos: Este trabajo ha sido posible gracias a la concesión de una beca de formación de Profesorado Universitario (AP96, BOE 07.11.96) a D. Bartrés y a la ayuda de la Generalitat de Catalunya 1997 SGR 00302.

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Criterios de inclusión y exclusión para la AAMI.

Criterios de inclusión
Edad superior a 50 años
Quejas subjetivas de pérdida de memoria que afecten a la vida cotidiana como recordar nombres, números de teléfono, códigos o dificultades en recordar cosas que deben hacerse o comprar, o dónde se han dejado los objetos
Rendimiento en pruebas de memoria por debajo de 1 DE de la media establecida para jóvenes-adultos al menos en uno de los test estándar: test de retención visual de Benton, subtest de memoria lógica de la forma A de la escala de memoria de Wechsler, subtest de aprendizaje asociativo de la forma A de la WMS
Funciones intelectuales generales normales obtenidas mediante una puntuación típica igual o superior a 9 en el subtest de vocabulario del WAIS
Ausencia de demencia de acuerdo con una puntuación de 27 o superior en la escala minimal de Folstein
Criterios de exclusión
Diagnóstico según criterios DSM-III de enfermedades psiquiátricas que puedan interferir la función cognitiva
Puntuación en la escala de Isquemia de Hachinski inferior o igual a 4
Enfermedades neurológicas que puedan producir deterioro cognitivo detectadas por historia y examen clínico
Historia de enfermedades infecciosas o inflamatorias del SNC: etiologías sifilíticas, víricas
Historia de TCE repetidos o un único TCE que suponga más de una hora de pérdida de conciencia
Historia de abuso de alcohol
Trastornos metabólicos, hematológicos o endocrinológicos clínicamente significativos. Diabetes mellitus (excepto si está bien controlada por dieta), hipotiroidismo (excepto situaciones estables sin terapia desde los últimos seis meses)
Trastornos clínicamente significativos de enfermedades renales, respiratorias o hepáticas
Evidencia de depresión (puntuación en la escala de Hamilton igual o superior a 13)
Enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas: infarto de miocardio (seis meses antes), enfermedad arterial coronaria que requiera medicación antianginal (menos de seis meses), fallo congestivo de corazón que requiera 'digitalis' (seis meses), trastornos de conducción o hipertensión (tres meses antes de que se haya iniciado el tratamiento)
Estar bajo los efectos de una droga que pueda afectar la memoria

WMS: Wechsler Memory Scale; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; TCE: traumatismo craneoencefálico.

estudios efectuados en cada una de ellas a fin de establecer cuál o cuáles presentan una mayor validez ecológica a la luz de los datos obtenidos hasta el momento.

ALTERACIÓN DE LA MEMORIA ASOCIADA A LA EDAD

En 1986, un grupo de investigadores de diversos centros del *National Institute of Mental Health* (NIMH), otros centros de investigación de Estados Unidos, Europa y algunas industrias farma-

céuticas propusieron una terminología y unos criterios diagnósticos para una nueva entidad neuropsicológica denominada alteración de la memoria asociada a la edad (AAMI). La entidad descrita por Crook et al [14] comprende una serie de criterios de inclusión y de exclusión que intentan delimitar un grupo de población de 50 años o edad superior con 'problemas puros' de memoria. Los criterios AAMI no pretenden definir un tipo de población anormal o patológica, sino más bien personas que sin problemas neurológicos, psiquiátricos o médicos en general, muestran unos cambios de memoria debidos a la edad, significativos y suficientes para generar quejas subjetivas (Tabla I).

Los criterios iniciales de AAMI han sufrido ciertas variaciones posteriores [15] con la introducción de nuevas pruebas neuropsicológicas utilizables para efectuar el diagnóstico. En 1989, Blackford y La Rue [16] sugirieron una nueva reestructuración de los criterios y la creación de dos nuevas subcategorías para la inclusión de sujetos con puntuaciones inferiores en las pruebas estandarizadas de memoria. Una es la alteración de la memoria consistente con la edad (ACMI, del inglés *Age-Consistent Memory Impairment*), en la que los sujetos obtienen puntuaciones dentro de 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media establecida para su edad en el 75% o más de las pruebas de memoria administradas. La otra se denomina olvido de la edad avanzada (LLF, del inglés *Late-Life Forgetfulness*) y en ella los sujetos obtienen puntuaciones de entre 1 y 2 DE por debajo de las medias establecidas por la edad en 50% o más de las pruebas.

Los criterios de AAMI no incluyen información acerca de la etiología, la evolución o el pronóstico. Por un lado, la etiología, aunque no conocida, parece ligarse desde un punto de vista estructural a la degeneración del hipocampo [17] y bioquímicamente a la afectación de los sistemas colinérgico, serotonérgico o noradrenérgico [18-20]. No existe un consenso respecto a la evolución y el pronóstico de esta categoría. En un estudio con datos de neuroimagen estructural (resonancia magnética, RM) y funcional (tomografía por emisión de fotones simples, SPECT, y espectroscopía por RM, ERM) se sugirió que la AAMI y la enfermedad de Alzheimer forman un continuo [21]. Ello podría indicar que la AAMI es un estadio previo monosintomático hacia la demencia [22], como de hecho parecen indicar ciertos estudios [23]. Sin embargo, en un trabajo longitudinal en el que 176 sujetos con criterios de AAMI fueron evaluados durante más de tres años y medio, se encontró que sólo un 9,1% cumplían al final de este período criterios para demencia, en cambio un 59% de los casos seguían cumpliendo los criterios diagnósticos de la AAMI. Los mejores discriminantes para los dos grupos de evolución fueron las pruebas neuropsicológicas de memoria. Los restantes sujetos de este estudio o no cumplían ninguno de los dos criterios (7,4%), o tenían una ejecución superior a lo establecido en los criterios AAMI en las pruebas de memoria (9,7%), una enfermedad que suponía la exclusión del criterio AAMI (8,5%), ya no presentaban quejas subjetivas de pérdida de memoria (5,1%) o no pudieron ser clasificados (1,1%). A diferencia del trabajo anterior, los autores de este estudio concluyeron que la entidad AAMI, en general, parece ser estable y no progresiva con el paso del tiempo [24]. Otros estudios recientes han encontrado resultados similares en este sentido [25].

Los estudios de prevalencia de la entidad AAMI varían en cuanto a sus resultados en función de la restricción de los criterios aplicados. Parece ser que, si se utilizan sólo las puntuaciones en las pruebas de memoria sin tener en cuenta los criterios de exclusión, un 39% de la población de edades comprendidas entre los 50 y los 59 años puede ser diagnosticada; éste porcentaje asciende

hasta un 85% de los casos en personas mayores de 85 años [26]. En un estudio español en el que se modificó ligeramente la metodología dictada por los criterios del NIMH se encontró una prevalencia de AAMI del 3,6% y del 7,1% en la población de entre 40 y 65 años y de más de 65 años, respectivamente [23]. Otros estudios han hallado prevalencias de AAMI superiores: Barker et al [27] la encontraron de un 18,5%, mediante la aplicación de los criterios AAMI originales del 1986; Franceschi y Canal [28] comunicaron una prevalencia del 15,1%; Lane y Snowdown [29] del 34,9%, mientras que Koivisto et al [30] la establecieron en un 38,4% (42,5% para los varones y 35,7% de las mujeres de su muestra). Las diferencias halladas en todos estos trabajos podrían deberse más a la desigual utilización de los criterios AAMI del NIMH que a la diversa prevalencia real en distintas poblaciones.

Aunque el patrón neuropsicológico de la AAMI se fundamenta en la afectación de la memoria, también se han encontrado comprometidas otras funciones. En concreto, se ha hallado un déficit en la ejecución de las pruebas del lóbulo frontal (*Wisconsin Card Sorting Test, Stroop test, Trail Making Test*) [31]. En el mismo sentido apunta un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET) efectuado en sujetos con criterios AAMI ligeramente modificados que también indicó una afectación de las zonas anteriores del cerebro [32]. La alteración frontal detectada mediante neuroimagen y la ejecución deficitaria de funciones neuropsicológicas ligadas a estas estructuras pueden ser una consecuencia indirecta de la afectación básica de la memoria o bien podrían corresponderse con la degeneración de éstas presente durante el envejecimiento [33,34]. Las funciones frontales están generalmente afectadas en la enfermedad de Alzheimer [35], pero también experimentan una importante reducción en el envejecimiento normal [36].

La entidad AAMI parece estar avalada en parte por otros datos de neuroimagen estructural a partir de las medidas volumétricas de las zonas más directamente relacionadas con la memoria. Soininen et al [17] describieron una menor asimetría de los hipocampos en el grupo AAMI respecto a su control. Las puntuaciones en memoria correlacionaron con esta asimetría. En el grupo con AAMI el hipocampo izquierdo correlacionó significativamente con una prueba de memoria visual y la amígdala derecha correlacionó con las dos pruebas de memoria visual utilizadas. Sin embargo, en otro estudio en el que se utilizó SPECT, ERM y mediciones de RM estructural se llegó a la conclusión de que la entidad AAMI correspondía a un estado previo a la enfermedad de Alzheimer, y se cuestionó la validez y utilidad del constructo. En este caso, los datos proporcionados por la ERM y la RM indicaron que los sujetos con AAMI presentaban niveles de N-acetil-aspartato en el área temporoparietal y volúmenes hipocampales similares a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, y ambos grupos difirían de los sujetos controles [22].

Otros intentos para delimitar la entidad AAMI provienen del campo de la genética. La apolipoproteína E (Apo E) se ha relacionado con la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, el envejecimiento y otras condiciones [37]. Dada la asociación entre un incremento de la frecuencia del alelo $\epsilon 4$ de la Apo E en los casos tardíos de enfermedad de Alzheimer en comparación con la población normal no envejecida, ¿cabría esperar un incremento de la frecuencia de este alelo en la entidad AAMI? o, por otro lado, ¿sería su distribución comparable a la de la población normal envejecida? Los estudios que han intentado establecer la asociación AAMI-Apo E han llevado hacia conclusiones contradictorias. Por un lado, Forstl et al [38] encontraron una frecuencia

incrementada del alelo $\epsilon 4$ en el grupo con criterios modificados para AAMI respecto al grupo control y comparable a la de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, utilizando criterios originales de AAMI, Palumbo et al [39] no hallaron esta asociación. Por otro lado, Small et al [40] compararon el metabolismo de la glucosa utilizando PET en dos grupos de sujetos con criterios modificados de la entidad AAMI y un grupo con enfermedad de Alzheimer en función del genotipo de la Apo E. Los tres grupos tenían, por lo menos, dos antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer, y los dos grupos AAMI se consideraron 'sujetos de riesgo' para desarrollar la citada enfermedad. Los resultados reflejaron que los sujetos AAMI con el alelo $\epsilon 4$ de Apo E tenían valores de metabolismo menores en ambos lóbulos parietales en comparación con los sujetos AAMI sin este alelo, y una asimetría entre ambos hemisferios comparable a la del grupo de individuos con enfermedad de Alzheimer.

Finalmente, cabe mencionar que, a pesar de ser una de las categorías mejor establecidas, la entidad AAMI ha sido objeto de numerosas críticas. Por ejemplo, es altamente cuestionable el hecho de que la significación de las pérdidas de memoria se establezca en función de los baremos de la población de jóvenes-adultos. Según los autores de los criterios AAMI, la comparación con los sujetos jóvenes-adultos es necesaria si se pretende demostrar que ha habido una pérdida de memoria causada por el envejecimiento [14]. Sin embargo, este hecho acepta implícitamente que habría una proporción de sujetos envejecidos que mantienen estables sus capacidades mnésicas a pesar de la edad. Aunque se admite que ciertos sujetos desarrollan una forma de envejecer 'exitosa' en comparación con el envejecimiento usual y mantienen funciones físicas—y supuestamente cognitivas—comparables a las de los sujetos jóvenes-adultos [41], las altas prevalencias de AAMI encontradas en ciertos estudios sugieren que esta entidad no estaría sino identificando a un gran grupo heterogéneo de población envejecida normal, y, en consecuencia, restaría validez al constructo [2,30,31,42-44]. Otra crítica relevante se refiere a los efectos de la educación y problemas psicopatológicos. La AAMI podría estar definiendo a un grupo de edad con baja educación y problemas emocionales [28,30]. También se ha sugerido que el nivel intelectual premórbido es la variable que realmente determina la inclusión de un sujeto en esta categoría (a menor nivel, más probabilidad de inclusión), siendo las puntuaciones en memoria una consecuencia de éste [25]. Para otros investigadores—como se ha apuntado anteriormente—la entidad AAMI no puede considerarse una entidad discreta del envejecimiento normal, sino un estadio monosintomático previo a la evolución hacia la enfermedad de Alzheimer [22].

Las pruebas neuropsicológicas de memoria sugeridas también han sido objeto de crítica. En su aplicación, cada clínico puede escoger la que más le convenga, y éstas no parecen ser igual de discriminantes. En concreto, utilizando la prueba de aprendizaje verbal de Rey se diagnostican muchos más casos de AAMI que utilizando la memoria lógica de la *Wechsler Memory Scale-R*; además, existe una gran variabilidad intrasujeto en la ejecución de las diferentes pruebas de memoria sugeridas [45].

Finalmente, otros estudios han destacado la necesidad de un cambio de los criterios AAMI, tanto para fines de investigación como para clínicos, y han advertido la posibilidad de que éstos se hayan generado fundamentalmente para satisfacer los intereses de la industria farmacéutica, la cual pretende encontrar en estos sujetos un pretexto para utilizar fármacos que no han funcionado en el caso de la enfermedad de Alzheimer [27] (revisión farmacológica [46]).

Tabla II. Criterios originales para la definición de la alteración cognitiva leve propuestos por Petersen et al en 1995 y modificados por Smith et al en 1996. Posteriormente, el cuarto punto de afectación cognitiva objetiva se ha restringido sólo al campo de la memoria (Petersen et al, 1996).

Quejas de memoria comunicadas por el propio paciente o su familia al médico, o detectadas por entrevista o pruebas de estado mental básicas por parte de éste

Normalidad en las actividades de la vida diaria

Función cognitiva global normal

Alteración objetiva de la memoria u otra área de función cognitiva evidenciadas por puntuaciones > 1,5, DE por debajo de la media de la edad

Clinical Dementia Rating Score (CDR, Berg 1988) de 0,5

Sin evidencia de demencia

ALTERACIÓN COGNITIVA LEVE

La alteración cognitiva leve (MCI, del inglés *Mild Cognitive Impairment*) ha sido un término utilizado para referirse a una población de sujetos envejecidos, con puntuaciones de 0,5 en la escala de deterioro global (GDS, del inglés *Global Deterioration Scale* [47,48]). La entidad MCI define a un grupo con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer [48-51] y estaría representando un estadio intermedio entre esta enfermedad y el envejecimiento normal [52,53]. En 1995, Petersen et al de la Clínica Mayo de Rochester (Estados Unidos) establecieron los criterios actuales de la MCI y para ello se basaron en los utilizados anteriormente por Flicker, Ferris y Reisberg en 1991 (Tabla II).

Los criterios MCI pueden tener cierto paralelismo con los de olvido de la edad avanzada propuestos por Blackford y La Rue [16] en un intento de identificar los sujetos con AAMI más afectados, pero contrastan con la filosofía de los criterios AAMI originales, que se crearon para definir a un grupo de personas de la población envejecida normal [14].

En el estudio longitudinal en el que se detallaron los criterios para la entidad, la proporción de sujetos con MCI que desarrolló enfermedad de Alzheimer al cabo de 18, 36 o 54 meses (24%, 46% y 55%, respectivamente) fue muy superior a la del grupo control de individuos de edades normales (frecuencia acumulativa inferior al 5%). Estos datos contrastan una vez más con estudios longitudinales en AAMI donde ésta parece ser, en general, una categoría no progresiva hacia la demencia [24,25]. Las variables que predicen un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en el grupo con MCI fueron una puntuación baja en memoria y la posesión del alelo $\epsilon 4$ del gen de la Apo E [50]. En un estudio reciente de 35 sujetos con MCI que desarrollaron posteriormente enfermedad de Alzheimer, se encontró que el alelo $\epsilon 4$ estaba asociado con una menor capacidad de retención de memoria declarativa a largo plazo [51]. Los datos neuropatológicos también parecen indicar que la MCI es un estadio muy próximo a la demencia. En un trabajo efectuado con diez sujetos con criterios similares a la MCI (GDS: 0,5) se encontró que todos ellos cumplían los criterios histopatológicos para un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer [54].

Sin embargo, la entidad MCI tampoco representa irrevocablemente un paso hacia la demencia. En los estudios longitudinales de esta entidad, existe una gran proporción de individuos que no desarrollan la enfermedad de Alzheimer [50] y datos neuropatológicos de sujetos con MCI que no cumplen los criterios para dicha enfermedad [55]. Estos resultados sugieren que en determi-

Tabla III. Criterios clasificatorios para el declive cognitivo asociado al envejecimiento.

Deterioro cognitivo de evolución progresiva con una duración mínima de seis meses

Alteración objetiva de alguna de las funciones cognitivas (memoria y/o aprendizaje, atención, concentración, pensamiento, lenguaje o capacidad visuoespacial) manifestada por una puntuación inferior a 1 DE en relación con las normas poblacionales de su edad

Sin evidencia de manifestación orgánica que pueda explicar el deterioro cognitivo

nados sujetos las alteraciones cognitivas permanecen relativamente estáticas con el paso del tiempo [52].

DECLIVE COGNITIVO ASOCIADO A LA EDAD

Los criterios para esta entidad (*Aging-Associated Cognitive Decline*, AACD) fueron propuestos en 1994 por la Asociación Internacional de Psicogeriatría (AIP) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) [56]. A diferencia de la entidad AAMI y la posterior modificación de los criterios MCI, los sujetos con diagnóstico AACD pueden presentar quejas subjetivas y déficit objetivos en memoria y aprendizaje, atención y concentración, razonamiento abstracto, lenguaje o funciones visuoespaciales. Del mismo modo que en la AAMI, se excluyen de este diagnóstico los sujetos con cualquier condición médica que pueda causar deterioro cognitivo y, de acuerdo con la MCI, la ejecución en las pruebas neuropsicológicas se establece en función de los baremos poblacionales correspondientes al grupo de edad del sujeto, sin que existan restricciones de edad para efectuar el diagnóstico (Tabla III).

La prevalencia de sujetos que cumplen los criterios para esta entidad en la población de entre 68 y 78 años parece situarse en torno al 26,6% con una frecuencia ligeramente superior en los varones (30,1%) que en las mujeres (24,4%), al igual que parece ocurrir en la AAMI [30,56]. Estos resultados indican una prevalencia inferior del AACD respecto a la establecida para ciertos estudios en la AAMI (del 38,4% [30] y del 34,9% [29]) y han llevado a los autores a sugerir que el AACD describe un grupo más homogéneo de población con alto riesgo de demencia [56]. Sin embargo, cabe recordar que en otros estudios que han utilizado criterios originales la prevalencia de la AAMI se ha mostrado inferior (18,5% [27] y 15,1% [28]).

TRASTORNO COGNOSCITIVO LEVE

Este trastorno (MCD, del inglés *Mild Cognitive Disorder*) es una entidad propuesta experimentalmente en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) [57]. Sus criterios contemplan el hecho de que el deterioro cognitivo se produzca precediendo, acompañando o sucediendo a trastornos cerebrales o somáticos establecidos (Tabla IV).

Esta clasificación no incluye ningún rango de edad y, por tanto, no fue definida específicamente para el envejecimiento. No obstante, en 1995, Christensen et al [58] realizaron un estudio con 897 sujetos de edades superiores a los 70 años para determinar su validez en esta población. Tras la aplicación de los criterios MCD, se observó que sólo 36 sujetos (4%) cumplieron los cuatro criterios principales (alteración física, alteración cognitiva, alteración

Tabla IV. Criterios diagnósticos para el trastorno cognitivo leve (modificado de CIE-10 y Christensen et al 1995).

Criterios de inclusión
Disminución del rendimiento cognitivo presente en la mayor parte del tiempo durante dos semanas, se incluye el deterioro de la memoria, nuevos aprendizajes, concentración, razonamiento o abstracción y lenguaje. Esta disminución suele detectarse por tests (psicométricos) objetivos
Evidencia objetiva y/o historia de daño o disfunción cerebral, o de alteración sistémica con conocida afectación cerebral que incluyen alteraciones hormonales sin tener en cuenta efectos de drogas psicoactivas
Existe una supuesta relación entre el desarrollo de la enfermedad subyacente y la alteración mental, los síntomas de la cual pueden tener un inicio inmediato o demorado respecto a la instauración de la patología
Mejora o restauración de la alteración mental tras la desaparición o mejora de la causa orgánica subyacente
Insuficiente evidencia de una causa alternativa del deterioro mental (por ej., marcada historia familiar de una alteración clínicamente similar o relacionada)
Diagnóstico diferencial
Síndrome postencefálico
Síndrome posconmocional
Criterios de exclusión
Demencia
Cualquier otro trastorno comportamental o mental de la CIE-10

cognitiva verificada mediante pruebas objetivas y ausencia de otro diagnóstico incompatible). En este trabajo, las correlaciones entre los criterios eran muy débiles o inexistentes, y los sujetos con MCD diferían respecto a los controles más en función de variables como neuroticismo, ansiedad, depresión o estado físico, que en cuanto a su funcionamiento cognitivo. Estos resultados han llevado a los autores a cuestionar la validez del MCD como síndrome para describir la alteración cognitiva asociada al envejecimiento. En un segundo estudio de seguimiento a tres años y medio sobre los mismo casos con MCD efectuado por el mismo grupo [59] se concluye que el MCD tampoco parece predecir adecuadamente los sujetos que van a desarrollar demencia, sino que los sujetos con este diagnóstico se distinguen más en función de variables como el neuroticismo, la ansiedad y la depresión comentadas anteriormente.

DETERIORO COGNOSCITIVO RELACIONADO CON LA EDAD

El *Age-Related Cognitive Decline* (ARCD) es una categoría presente en la IV versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) [60] (Tabla V).

Recientemente se han aportado datos que avalan la entidad clínica de esta categoría. En 1997, Celsis et al midieron el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR) mediante SPECT en las regiones temporoparietales en 24 sujetos con ARCD y compararon los resultados con las mismas medidas en un grupo control y un grupo con probable enfermedad de Alzheimer. Los resultados indicaron una hiperperfusión en comparación con el grupo control

Tabla V. Requerimientos para el diagnóstico DSM-IV del declive cognoscitivo relacionado con la edad (modificado de DSM-IV).

Características
Deterioro de la actividad cognoscitiva, demostrado objetivamente
El deterioro ocurre como consecuencia de la edad y, aunque presente, está dentro de los límites normales para ésta
Los individuos con este déficit pueden tener problemas para recordar nombres o citas y experimentar dificultades para solucionar problemas complejos
Criterios de exclusión
El deterioro cognoscitivo no es atribuible a un trastorno mental específico o a una enfermedad neurológica

Tabla VI. Criterios para 'cognitivamente alterado, no demenciado' modificado de Elby et al (1995).

Criterios de inclusión
Quejas subjetivas de funcionamiento cognitivo, obtenidas mediante el propio sujeto o un familiar
Evidencia de alteración cognitiva objetivable mediante tests psicológicos
Criterios de exclusión
Individuos con demencia, delirio o alguna otra condición psiquiátrica claramente definida

pero una hiperperfusión respecto al grupo con Alzheimer. Estos mismos resultados se obtuvieron en las pruebas de memoria, en donde el grupo con ARCD también mostró valores intermedios. Finalmente y tras un seguimiento de 18 pacientes de uno a tres años, cinco sujetos del grupo ARCD cumplieron criterios diagnósticos para probable enfermedad de Alzheimer; además, estos individuos mostraron una disminución en las pruebas de memoria y en el FSCR. Los resultados de este estudio llevaron a considerar la entidad ARCD (y variantes como por ejemplo la AAMI) como una categoría clínica distinguible del envejecimiento normal y de la demencia [61].

'COGNITIVAMENTE ALTERADO, NO DEMENCIADO'

En 1995, un grupo canadiense de estudio de la prevalencia de demencia sugirió unos criterios para identificar sujetos con el perfil correspondiente a lo que ellos bautizaron como CIND (*Cognitively Impaired, Not Demented*) (Tabla VI).

En su trabajo inicial, Elby et al presentaron los resultados referentes a una muestra cercana a los 3.000 sujetos en donde habían identificado un 29,5% de individuos definidos como CIND [62]. Este grupo se caracterizaba por presentar un nivel intermedio entre los pacientes con demencia y los sujetos sin alteración cognitiva respecto a las variables edad, función intelectual y capacidad funcional. Uno de los objetivos de esta investigación consistía en la comparación de los criterios de su entidad con otras anteriormente establecidas y lo hicieron aplicando *a posteriori* los criterios de inclusión y exclusión para las categorías del DSM, ICD, AAMI y AACD en su subgrupo de CIND. Los datos demostraron que estas entidades eran, según los autores, demasiado restrictivas; tan sólo

un 1,2% de los identificados como CIND cumplían criterios AAMI; el caso con mayor concordancia se consiguió en la categoría MCD de ICD-10, en donde la proporción sólo se redujo hasta el 15,2%. Elby et al argumentaron que los criterios establecidos hasta el momento (por ej., AAMI, AACD) pueden ser válidos para definir y estudiar un subgrupo de sujetos con problemas 'puros' de memoria, pero no parecen describir una población de sujetos con problemas cognitivos sin demencia, para ello sugirieron criterios 'más abiertos', parecidos a los MCD (Tabla VII).

OTRAS CLASIFICACIONES

Como se ha mencionado al principio de esta revisión, la alteración cognitiva, en especial de memoria, asociada al envejecimiento normal parece ocurrir con relativa frecuencia. La detección de bajas puntuaciones en pruebas de rendimiento en la evaluación neuropsicológica en personas de edad avanzada no dementes es fácil, especialmente si no se controlan variables antes mencionadas como el sexo, el nivel de educación o la inteligencia premórbida. Algunos investigadores han utilizado denominaciones alternativas o variaciones de las entidades expuestas en este trabajo para definir grupos de sujetos envejecidos con alteración cognitiva sin demencia. Entre estas clasificaciones se incluyen 'very mild cognitive decline' [47], 'questionable dementia' [63], 'limited cognitive disturbance' [64] y 'age-related memory decli-

ne' [65]. Los criterios utilizados para definir estas categorías están poco operativizados, no han generado suficientes resultados o han sido modificados e integrados en una de las entidades revisadas en este trabajo.

CONCLUSIÓN

Desde la inicial aportación de Kral en 1962 y especialmente tras la definición de la AAMI por parte de Crook et al en 1986, diversos grupos de investigación de distintos países han intentado definir el perfil neuropsicológico de la alteración cognitiva frecuentemente observable en el envejecimiento normal. Las investigaciones realizadas hasta la fecha sugieren que algunos de los diagnósticos propuestos podrían identificar sujetos distinguibles del envejecimiento sin afectación cognitiva, por un lado, y de la demencia, por otro (por ej., AAMI, ARCD). Sin embargo, cuando los sujetos cumplen criterios para otras entidades (por ej., MCI, MCD) puede tratarse de individuos con alto riesgo de desarrollar demencia o en fases iniciales de ésta. Por otro lado, los estudios longitudinales para determinar la evolución de la población con alteración cognitiva asociada al envejecimiento son todavía insuficientes en su número. En este sentido, emerge la necesidad de unificar los criterios de las distintas entidades y realizar estudios de seguimiento para determinar fiablemente la existencia de una población envejecida con problemas cognitivos estables a lo largo del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Laursen P. The impact of aging on cognitive functions. *Acta Neurol Scand* 1997; 172 (Suppl): 3-86.
- Ritchie K, Leibovici D, Ledéser B, Touchon J. A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 470-6.
- Capitani E, Barbarotto R, Laiacina M. Does education influence the age-related cognitive decline? A further inquiry. *Dev Neuropsychol* 1996; 12: 231-40.
- Uvnerzagt FW, Hui SL, Farlow MR, Hall KS, Hendrie HC. Cognitive decline and education in mild dementia. *Neurology* 1998; 50: 181-5.
- Christensen H, Korten A, Jorm AF, Henderson AS, Scott R, Mackinnon AJ. Activity levels and cognitive functioning in an elderly community sample. *Age Ageing* 1996; 25: 72-80.
- Kalmijn S, Feskens JM, Launer LJ, Kromhout. Longitudinal study of the effect of apolipoprotein e4 allele on the association between education and cognitive decline in elderly men. *BMJ* 1997; 314: 34-5.
- Altsiel LD, Greenberg DA, Marin D, Lantz M, Mohs R. Apolipoprotein E genotype and cognition in the very old. *Lancet* 1997; 349: 1451.
- Grau-Veciana JM, Junqué C. Envejecimiento cerebral. En *Farmitalia*, eds. *Neurología*. Barcelona: JIMS; 1987.
- Junqué C, Jódar M. Velocidad de procesamiento cognitivo en el envejecimiento. *Anales de Psicología* 1990; 6: 199-207.
- Bolla KI, Lindgren KN, Bonaccorsy C, Bleecker ML. Memory complaint in older adults. Fact or fiction? *Arch Neurol* 1991; 48: 61-4.
- Junqué C, Jurado MA. Envejecimiento y demencias. Barcelona: Martínez Roca; 1994.
- Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 257-60.
- Larrabee GJ, Levin HS, High WM. Senescent forgetfulness: a quantitative study. *Dev Neuropsychol* 1986; 2: 373-85.
- Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a national institute of mental health work group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2: 261-76.
- Crook TH, Larrabee G, Youngjohn JR. Diagnosis and assessment of age-associated memory impairment. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13 (Suppl 3): S81-91.
- Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Dev Neuropsychol* 1989; 5: 295-306.
- Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, Vainio P, Hänninen T, Hallikainen M, et al. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994; 44: 1660-8.
- Altman HJ, Normile HG. What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory? Prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. *Neurobiol Aging* 1988; 9: 627-38.
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408-17.
- McEntee WJ, Crook TH. Age-associated memory impairment: a role for catecholamines. *Neurology* 1990; 34: 33-5.
- Brayne C, Calloway P. Normal ageing, impaired cognitive function, and senile dementia of the Alzheimer's type: a continuum? *Lancet* 1988; 4: 1265-7.
- Parnetti L, Lowenthal DT, Prescitti O, Pelliccioli G, Palumbo R, Gobbi G, et al. 'H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 4: 133-8.
- Coria F, Gómez de Caso JA, Mínguez L, Rodríguez-Artalejo F, Clavería LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 973-6.
- Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Helkala EL, Reinikainen KJ, Soininen H, et al. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1017-25.
- Nielsen H, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Age-associated memory impairment-pathological memory decline or normal aging? *Scand J Psychol* 1998; 39: 33-7.
- Larrabee GJ, Crook TH. Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 95-104.
- Barker A, Jones R, Jennison C. A prevalence study of age-associated memory impairment. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 642-8.
- Franceschi M, Canal N. AAMI [Letter]. *Neurology* 1996; 46: 1490.
- Lane F, Snowdon J. Memory and dementia: a longitudinal survey of suburban elderly. In Lovibond P, Wilson P, eds. *Clinical and abnormal psychology*. Amsterdam: Elsevier; 1989. p. 635.
- Koivisto K, Reinikainen KJ, Hänninen T, Vanhanen M, Helkala E-L, Mykkänen L, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995; 45: 741-7.
- Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Partanen K, Laakso MP, Riekkinen PJ, et al. Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology* 1997; 48: 148-53.
- Small GW, Okonek A, Mandelkern MA et al. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 21-3.

33. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SAR, Sullivan RJ, Patterson LJ, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 527-36.
34. Cowell PE, Turetsky BI, Gur RC, Grossman IR, Shtasel K, Gur RE. Sex differences in aging of the human frontal ant temporal lobes. *J Neurosci* 1994; 14: 4748-55.
35. Patterson MB, Mack JL, Goldmacher DS, Whitehouse PJ. Executive functions and Alzheimer's disease: problems and prospects. *Eur J Neurol* 1996; 3: 5-15.
36. Daum I, Gräber SC, Schugens MM, Mayes AR. Memory dysfunction of frontal type in normal ageing. *Neuroreport* 1996; 7: 2625-8.
37. Barrés-Faz D, Clemente I. Apolipoproteínas y deterioro cognitivo. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998; 26: 380-90.
38. Forstl H, Hentschel F, Sattel H, Geiger-Kabisch C, Besthorn C, Czech C, et al. Age-associated memory impairment and early Alzheimer's disease. Only time will tell the difference. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 394-7.
39. Palumbo B, Parnetti L, Nocentini G, Cardinali L, Brancorsini S, Riccardi C, et al. Apolipoprotein-E genotype in normal aging, age-associated memory impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Neurosci Lett* 1997; 231: 59-61.
40. Small GW, Mazziotta JC, Collins T, Baxter LR, Phelps ME, Mandelkern MA, et al. Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA* 1995; 273: 942-7.
41. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science* 1987; 237: 143-9.
42. Hänninen T, Soyninen H. Age-associated memory impairment. Normal aging or warning of dementia? *Drug Aging* 1997; 6: 480-9.
43. Bamford KA, Caine DE. Does 'benign senescent forgetfulness' exist? *Clin Geriatr Med* 1988; 4: 897-916.
44. O'Brien JT, Levy R. Age associated memory impairment. *Br Med J* 1992; 304: 5-6.
45. Smith G, Ivnik R, Petersen RC, Malec JF, Kokmen E, Tangalos E. Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychol Aging* 1991; 6: 551-8.
46. Riedel WJ, Jolles J. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drug Aging* 1996; 8: 245-74.
47. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
48. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-9.
49. Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. Very mild senile dementia of the Alzheimer type, I: clinical assessment. *Arch Neurol* 1989; 46: 379-82.
50. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaidt DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273: 1274-8.
51. Smith GE, Bohac DL, Waring SC, Kokmen E, Tangalos EG, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E genotype influences cognitive 'phenotype' in patients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects. *Neurology* 1998; 50: 355-62.
52. Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG, et al. Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 1996; 3: 141-7.
53. Petersen RC, Waring SC, Smith GE, Tangalos EG, Thibodeau SN. Predictive value of ApoE genotyping in incipient Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1996; 802: 58-69.
54. Morris JC, McKeel DW, Storandt M, Rubin E, Price JL, Grant EA, et al. Very mild Alzheimer's disease: informant based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1991; 41: 469-78.
55. Mirra SS, Heyman MA, McKeel D, Sumi S, Crain BJ, Brownlee LM, et al. 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: 479-86.
56. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-8.
57. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (CIE-10). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.
58. Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, Mackinnon AJ, Scott R, Korten AE. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. *Psychol Med* 1995; 25: 105-20.
59. Christensen H, Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Mackinnon AG. ICD-10 mild cognitive disorder: its outcome three years later. *J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 581-6.
60. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV). Barcelona: Masson; 1995.
61. Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Démonet JF, Ousset PJ, Puel M. Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 601-8.
62. Eby EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the non-demented elderly. Results from the Canadian study of health and aging. *Arch Neurol* 1995; 52: 612-9.
63. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Cohen LA, Martin RL. A new scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-72.
64. Gurland BJ, Copeland JRM, Kuriansky J, Kelleher A, Sharpe L, Dean LL. The mind and mood of aging: mental problems of the community elderly in New York and London. Totowa: Croom Helm; 1982.
65. Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R. High apolipoprotein E e4 allele frequency in age-related memory decline. *Ann Neurol* 1996; 39: 548-51.

ALTERACIÓN COGNITIVA EN EL ENVEJECIMIENTO NORMAL: NOSOLOGÍA Y ESTADO ACTUAL

Resumen. Introducción y objetivos. Durante los últimos 15 años han aparecido diversas clasificaciones diagnósticas con la intención de describir un grupo de población adulta que presenta un grado de afectación cognitiva superior a lo esperable por su edad, pero que no cumple criterios de demencia. En este trabajo se revisan los principales estudios que han utilizado estas categorías y se comparan sus resultados a fin de establecer si definen poblaciones comparables o distintas. Desarrollo. Los estudios llevados a cabo con diversas categorías diagnósticas o con distinta utilización de los criterios de inclusión o exclusión hacen que los valores de prevalencia o la evolución de los sujetos hacia demencia sean muy dispares. Los datos genéticos y de neuroimagen contribuyen a reforzar la validez de las clasificaciones propuestas para identificar la pérdida cognitiva asociada a la edad. Conclusiones. Los criterios utilizados parecen ser sumamente importantes para la identificación de sujetos con un estado cognitivo más próximo al envejecimiento normal o a la demencia. En este sentido son necesarios más estudios longitudinales y un consenso entre los criterios de las distintas clasificaciones si se pretende identificar de forma fiable la población con función cognitiva inferior a la esperada por su edad, pero distinguible de aquella que representa estados iniciales de demencia [REV NEUROL 1999; 29: 64-70].

Palabras clave. Cognición. Demencia. Deterioro. Envejecimiento. Memoria. Neuropsicología.

ALTERAÇÃO COGNITIVA NO ENVELHECIMENTO NORMAL: NOSOLOGÍA E ESTADO ACTUAL

Resumo. Introdução e objetivos. Durante os últimos 15 anos apareceram diversas classificações diagnósticas com o objectivo de descrever um grupo da população adulta que apresente um grau de defeito cognitivo superior ao esperado pela sua idade, mas que não cumpre critérios de demência. Neste trabalho são revistos os principais estudos que utilizaram estas categorias e compararam-se os seus resultados com a finalidade de definir populações comparáveis ou diferentes. Desenvolvimento. Os estudos efectuados com diversas categorias diagnósticas, ou com diferente utilização dos critérios de inclusão ou exclusão, fazem com que os valores de prevalência ou de evolução dos sujeitos até à demência sejam muito dispares. Os dados genéticos e de neuro-imagem contribuem para reforçar a validade das classificações propostas para identificar a perda cognitiva associada à idade. Conclusões. Os critérios utilizados parecem ser extremamente importantes para a identificação de indivíduos com um estado cognitivo mais próximo ao envelhecimento normal ou à demência. Neste sentido, são necessários mais estudos longitudinais e um consenso entre os critérios das diferentes classificações, se se pretende identificar de forma fiável a população com função cognitiva inferior à esperada para a sua idade, mas distinguível daquela que representa estadios iniciais de demência [REV NEUROL 1999; 29: 64-70].

Palavras chave. Cognição. Demência. Deterioração. Envelhecimento. Memória. Neuropsicologia.

AGE-ASSOCIATED memory impairment (AAMI) is a clinical entity which was originally described to define memory problems linked to normal aging. Apolipoprotein E and ACE genes have both been associated with cognitive impairment in aging and dementia. The purpose of this study was to investigate memory and executive functions in AAMI according to the genetic background. We found that subjects carrying the Apo E ϵ 4 allele exhibit lower memory performance on tests of both declarative and procedural memory. We did not find differences on frontal lobe tests. These findings give further support to the hypothesis concerning a genetic susceptibility for cognitive impairment in aging. *NeuroReport* 10:2923-2927 © 1999 Lippincott Williams & Wilkins.

Apo E influences declarative and procedural learning in age-associated memory impairment

David Bartrés-Faz,^{CA} Carme Junqué, Antoni López,¹ Neus Valveny,¹ Pedro Moral,¹ Enrique Gálvez,² Teresa López,³ Antoni Moya,² Josep Lluís Navarro⁴ and Imma Clemente

Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica and ¹Departament de Biologia Animal, Universitat de Barcelona, 08035 Barcelona; ²Centre d'Assistència Primària Castellar del Vallès, ³Centre d'Assistència Primària Lepanto (Sabadell) and ⁴Residència Assís (Sant Quirze del Vallès), Barcelona, Spain

Key words: AAMI; ACE; Apolipoprotein E; Memory; Neuropsychology

^{CA}Corresponding Author

Introduction

Age-associated memory impairment (AAMI) [1] is a diagnostic entity that identifies subjects exhibiting selective memory impairment that is not attributable to dementia or any other medical condition involving cognitive dysfunction. Soininen *et al.* [2], using structural MRI, demonstrated minor hippocampal abnormalities supporting evidence for a cerebral substrate for AAMI. However the status of AAMI as a real phenomenon has been questioned [3]. The findings of Parnetti *et al.* [4] from both structural and functional neuroimaging studies support the hypothesis that there exists a continuum between normal aging, AAMI and Alzheimer's disease (AD). Using MRI-based hippocampal volumetry and proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) techniques they found similar patterns in AD and AAMI. On the other hand, recent longitudinal studies investigating this condition have shown that a considerable group of patients remain cognitively impaired but not demented over time [5], and prevalence studies using original AAMI criteria sug-

gest that this condition may represent a phenomenon within normal ageing rather than an aspect of a continuum from normal ageing to AD [3].

Declarative or explicit memory is a kind of memory dependent on the normal function of medial temporal lobe (MTL) and diencephalic structures. Procedural memory is a subtype of hippocampus-independent non-declarative memory. Thus, procedural can be distinguished from declarative memory on the basis of its anatomical substrate, the former depending on striato-prefrontal circuitry and the latter on MTL structures [6]. Memory studies in AAMI have so far been limited to declarative memory.

Apolipoprotein E (Apo E; 19q23) ϵ 4 allele is a well-established risk factor for AD in a dose-dependent manner [7]. Among non-demented elders Apo E ϵ 4 carriers perform worse than non-carriers on tests of declarative memory whereas ϵ 2 bearers perform better than ϵ 4 carriers and ϵ 3 homozygotes [8,9].

The angiotensin converting enzyme (ACE) gene (17q23) presents an insertion (I) or deletion (D) polymorphism within intron 16 of a 287-base pair

Alu repeat sequence that partially regulates the circulating enzyme levels [10]. Studies employing pharmacological ACE blockers have suggested possible positive cognitive effects both in humans and in animals [11,12]. Recently some evidence has emerged for a possible role for ACE genotype in cognition. Amouyel *et al.* [13] reported an increase in the D allele (mainly D/D genotype) among demented or very cognitive impaired elders, and Kehoe *et al.* [14] found that the ACE I allele was a risk factor for the development of AD.

The purpose of this investigation was to study the possible role of Apo E and ACE genes in procedural and declarative memory impairment in AAMI subjects.

Materials and Methods

Subjects were recruited from three health centres of the Institut Català de la Salut (Catalunya, Spain). As a general screening stage, subjects' physicians were instructed to select patients at least 50 years old presenting subjective complaints of gradual memory loss but who were otherwise non-demented, physically healthy, and were not under any drug treatment that may have significantly affected cognitive function (including ACE blockers for this design). Seventy-six subjects underwent neuropsychological assessment. Eighteen subjects were excluded after this evaluation, including patients with MMSE scores < 24 ($n=4$) or possible dementia according to neuropsychological profile (see below; $n=4$), other medical conditions including delirium or neuropsychiatric manifestations (mainly depression and delusions) a history of TBI, epilepsy, neurosurgery ($n=6$) and no objective memory impairment (above -1 s.d. required for AAMI; $n=4$). Thus, the final sample consisted of 58 subjects (18 male and 40 female; mean age 66.4 years) fulfilling NIMH AAMI criteria [1].

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes. PCR was used to amplify the common alleles of both ApoE and ACE genes, including the addition of 5% dimethyl sulfoxide (DMSO) to enhance amplification of the ACE I allele [15,16].

Incipient AD cases were excluded as assessed by tests of abstraction, language, speech and memory. Neuropsychological tests used for this purpose included: the Similarities subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), Token Test, Boston Aphasia Battery, Block Design WAIS subtest and Luria's complex gnosis [17]. The sample which participated in the experiment was thus assessed to be non-demented, and no CT or MRI images were taken from the subjects.

Memory evaluation included declarative as well as procedural tasks. For declarative memory, the Rey Auditory Verbal Learning test (RAVLT), Logical Memory, Visual Reproduction and Paired Visual Associates subtest from Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) were used. Long-term declarative memory was obtained (using the above tests) after a 30 min delay. Procedural memory was evaluated with repetitions in the Tower of Hanoi task [18], and mirror reading [19]. Long-term procedural memory was evaluated after 1 week. Neuropsychological tests of executive function included the first trial of Tower of Hanoi, 1 min verbal fluency test (letters F, A and S and animals as category) and Trail Making Test (forms A and B).

Results

For neuropsychological analyses two subjects carrying the $\epsilon 2/\epsilon 4$ Apo E genotype were excluded. $\epsilon 2/\epsilon 4$ subjects may carry both a protective allele for cognitive impairment [8] ($\epsilon 2$), and a risk factor allele for developing dementia [7] ($\epsilon 4$). The possible cognitive effects of this particular combination have not been established, and thus we preferred to study separately the effects for $\epsilon 2$ allele carriers (without $\epsilon 4$ carriers) and for $\epsilon 4$ allele (without $\epsilon 2$ allele carriers). Moreover, the number of subjects of $\epsilon 2/\epsilon 4$ genotype in our sample was insufficient to create a new group for statistical comparisons. It was not possible to obtain the ACE genotype in one case, and thus the final neuropsychologically studied AAMI sample consisted of 56 subjects for Apo E and 57 subjects for ACE genes.

No $\epsilon 2/\epsilon 2$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$ patients were observed for Apo E. After excluding $\epsilon 2/\epsilon 4$ cases our Apo E groups consisted of 10 $\epsilon 2/\epsilon 3$, 10 $\epsilon 3/\epsilon 4$ and 36 $\epsilon 3/\epsilon 3$ cases. ACE genotypes included all possible combinations with 23 D/D, 27 I/D and 7 I/I subjects.

Demographic characteristics of the subsamples are described in Table 1. Age, years of formal education and mood state (Hamilton score), did not differ among AAMI genetic subgroups, but MMSE differed between $\epsilon 3/\epsilon 3$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ (LSD *post hoc* test, $p < 0.05$), and WAIS Vocabulary scores, were higher in the $\epsilon 3/\epsilon 3$ than $\epsilon 2/\epsilon 3$ and $\epsilon 3/\epsilon 4$ groups (LSD test, $p < 0.05$). Since these two variables may have an effect on cognition, they were used as covariates in subsequent analyses for Apo E genotypes (see Table 1).

When neuropsychological performance was compared in groups with different Apo E genotypes, subjects carrying the $\epsilon 4$ allele exhibited lower cognitive performance on tests of both verbal and visual declarative memory including RAVLT and WMS-R Visual Reproduction immediate and long-term recall (see Table 2). These differences were statistically

Table 1. Demographic, global cognitive and mood variables for the different genetic groups

Apo E	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 4/\epsilon 3$	F
Age	62.1 (6.84)	67.41 (9.56)	67 (8.07)	1.42
Vocabulary	43.5 (12.67)	51.17 (10.43)	43.4 (6.36)	3.58*
Education	6.75 (2.74)	7.1 (4.11)	6.45 (3.17)	0.13
MMSE	25.9 (1.9)	27.37 (1.75)	26.2 (1.32)	3.86*
Hamilton	7.4 (4.57)	6.11 (3.46)	5.9 (3.87)	0.53
ACE	D/D	I/D	I/I	F
Age	66.74 (8.1)	66.26 (1.73)	68.14 (10.81)	0.13
Vocabulary	51.09 (10.11)	47.88 (10.56)	43.71 (14.43)	1.36
Education	7.97 (2.91)	6.39 (4.22)	5.57 (3.1)	1.76
MMSE	27.3 (1.77)	26.58 (1.77)	26.43 (1.72)	1.27
Hamilton	5.43 (3.36)	7.11 (4.21)	5.54 (3.04)	1.31

* $p < 0.05$.**Table 2.** Neuropsychological performance among AAMI subjects with different Apo E genotypes

	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	F
Verbal declarative memory				
RAVLT learning (5th-1st trials)	6.8 (2.9)	5.11 (2.6)	4.3 (2.5)	3.39*
Long term RAVLT	7.4 (2.3)	6.9 (3.5)	5.8 (2.5)	1.23
RAVLT long term recognition	26.22 (2.33)	25.5 (3.2)	23.2 (2.8)	2.54
WMS-R Logical immediate recall	9.3 (3.62)	9.8 (3.9)	7.2 (3.8)	0.97
WMS-R Logical memory long term recall	7 (3.46)	7.7 (4.1)	5.4 (4.3)	0.62
Visual declarative memory				
WMS-R Visual reproduction learning	25.4 (7.9)	23.2 (10.2)	17.5 (8.7)	3.62*
WMS-R Long term visual reproduction	21.7 (9.5)	18.9 (11.1)	12.9 (9.2)	3.44*
WMS-R Associate visual learning (5th-1st trials)	2.6 (1.7)	2.6 (1.5)	2.3 (1.7)	0.23
WMS-R Long term associate visual	2.6 (1.6)	2.8 (1.7)	1.8 (1.4)	0.73
Procedural memory				
Tower of Hanoi learning (1st-5th trials)	38.1 (34.8)	60.5 (77.6)	41.4 (31.2)	1.06
* Long term Tower of Hanoi	30.8 (16.4)	36.1 (27.6)	75.8 (61.1)	4.52**
Mirror reading learning (1st-5th trials)	20.5 (20.3)	2.9 (13.4)	6.7 (9.7)	3.34
Long term mirror reading	8.1 (11.1)	12.3 (11.7)	12.4 (3.15)	0.73
Frontal lobe functions				
Trail making test A	73.8 (31.5)	64.7 (39.2)	69.8 (32.6)	0.86
Trail making test B	219.1 (107.1)	152.8 (62.2)	230.4 (74.8)	0.16
Phonemic word fluency (1 min)	25.9 (11.4)	31 (13.3)	24.1 (12.5)	0.41
Category word fluency (1 min)	15 (4.8)	14.3 (3.8)	14.3 (4.3)	0.11
Tower of Hanoi time (first trial)	74.3 (45.4)	83 (83.9)	78.9 (48.9)	0.38

WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale. Phonemic word fluency value refers the sum of letters F, A and S 1-min each. Trials are scored in seconds, shorter latencies indicate better performance. Procedural memory scores are also given in seconds; for learning, higher scores indicate better performance and the converse is true for long-term retention. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

significant compared with the $\epsilon 2/\epsilon 3$ group ($p < 0.01$; $p < 0.009$ and $p < 0.01$, respectively). Apo $\epsilon 4/\epsilon 3$ patients learned more slowly than $\epsilon 2/\epsilon 3$ subjects during the Mirror Reading procedural task ($p < 0.02$).

Long-term retention (after 1 week) of procedural memory measured using Tower of Hanoi test was also worse in $\epsilon 4$ carriers than in either $\epsilon 2/\epsilon 3$ ($p < 0.004$) or $\epsilon 3/\epsilon 3$ subjects ($p < 0.04$; see Fig. 1). No differences for other frontal lobe functions could

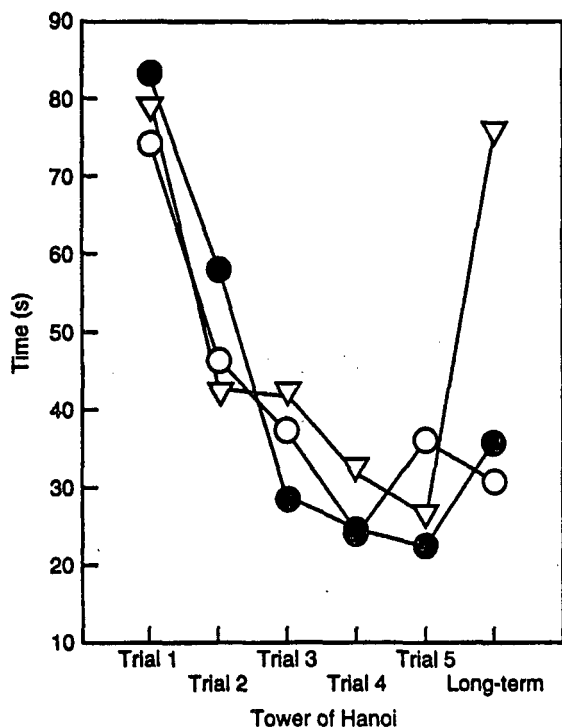


FIG. 1. Learning during five trials and long-term retention after 1 week (memory) measured in seconds using the Tower of Hanoi as a procedural memory task. Triangles: $\epsilon 3/\epsilon 4$ group; black circles: $\epsilon 3/\epsilon 3$ and white circles $\epsilon 2/\epsilon 3$ group.

be found among groups after covariates had been included in the analysis.

In contrast with Apo E findings, no neuropsychological differences were found when we compared subjects in relation to their ACE genotypes, thus D/D, I/D and I/I subjects were comparable in declarative, procedural memory and frontal functions (see Table 3).

Discussion

The poorer scores of $\epsilon 2/\epsilon 3$ subjects on MMSE and Vocabulary tests are proposed to reflect a marginally lower global cognitive and premorbid intellectual level for this group. Global cognitive function and general intellectual level have not been found to decline in either AAMI or normal aging, and it is thus argued that these findings may be attributable to the random distribution of these variables in our sample. Moreover, after covarying out these variables $\epsilon 2/\epsilon 3$ subjects exhibited better performance on tests of memory alone.

We found worse performance for AAMI $\epsilon 4$ carriers on tests of declarative memory compared with other Apo E genotypes. These findings partially agree with those reported by Soininen *et al.* [20] in a sample of 32 elders (16 AAMI and 16

normal aged), who found that $\epsilon 4$ carriers demonstrated lower performance on the Benton Visual Retention Test. However, this study did not include separate specific effects for AAMI and control groups regarding Apo E genotype. Poor memory performance and possession of $\epsilon 4$ have been shown to predict which individuals will develop dementia in Mild Cognitive Impairment (MCI), an AAMI-related diagnostic category [21,22]. Our results for AAMI reinforce the findings extant in the literature for MCI patients, for whom exclusion criteria are less strict, and suggest that those $\epsilon 4$ carriers may represent a more cognitively impaired subgroup which may also have a higher risk of developing dementia.

Our main finding was to demonstrate that a subsample of AAMI subjects exhibit lower performance in procedural memory. Effectively, $\epsilon 4$ carriers performed worse on Tower of Hanoi in both learning and long term retention. After 1 week the subjects had lost their speed achieved during successive repetitions in the learning trials. Our results indicate that Apo $\epsilon 4$ allele seems to be unrelated to frontal lobe functions because we did not observe significant differences in any of the executive tests employed, including the time needed to solve the first trial of Tower of Hanoi. Our findings for procedural memory suggest a role of the Apo E $\epsilon 4$ allele in susceptibility for degeneration of basal ganglia during aging. Low performance on declarative and procedural memory tasks point to the implication of both hippocampal and striatal memory systems in AAMI. Apo E $\epsilon 4$ has been associated with low cholinergic activity in normal subjects [23]. Apo E $\epsilon 4$ allele could contribute to neurodegeneration of cholinergic striatal interneurons. Further volumetric MRI studies measuring striatal and hippocampal degeneration according to Apo E genotype in AAMI are needed to address the issue of the underlying brain structural abnormality.

Conclusion

Our findings on AAMI subjects indicate that those bearing the $\epsilon 4$ allele are more cognitively impaired in comparison with to the other subgroups. Neuropsychological impairments in our $\epsilon 4$ AAMI subsample include poorer declarative memory learning but also worse procedural memory performance. Other complex cognitive functions such as executive processes were not related to genetic background. ACE genotypes were not related to cognitive decline in AAMI.

Table 3. Neuropsychological performance among AAMI subjects with different ACE genotypes

	D/D	I/D	I/I	F
Verbal declarative memory				
RAVLT learning (5th-1st trials)	5.4 (2.6)	5.4 (2.8)	3.6 (1.7)	1.43
Long term RAVLT	7.4 (3.7)	6.3 (2.9)	6.7 (2.1)	0.73
RAVLT long term recognition	25.2 (2.9)	24.8 (2.9)	25.8 (3.9)	0.31
WMS-R Logical immediate recall	9.9 (4.5)	9.35 (3.6)	7.1 (3.1)	1.37
WMS-R Logical memory long term recall	7.8 (4.6)	7.3 (3.9)	5.6 (2.1)	0.8
Visual declarative memory				
WMS-R Visual reproduction learning	23.2 (10.3)	21.6 (8.7)	24.1 (11.8)	0.26
WMS-R Long term visual reproduction	19.5 (11.5)	16.4 (10.2)	21.1 (10.9)	0.78
WMS-R Associate visual learning (5th-1st trials)	2.4 (1.3)	2.8 (1.8)	2.1 (1.1)	0.86
WMS-R Long term associate visual	2.83 (1.6)	2.5 (1.7)	2.4 (1.9)	0.24
Procedural memory				
Tower of Hanoi learning (1st-5th trials)	47.95 (66.45)	65 (70.9)	25.6 (28.8)	1.09
Long term Tower of Hanoi	38.7 (28)	45.2 (45.2)	41.6 (31.7)	0.18
Mirror reading learning (1st-5th trials)	7.33 (11.3)	4.1 (19.6)	13.6 (9.2)	0.94
Long term mirror reading	10.4 (9.4)	14.1 (12.2)	6.2 (5.5)	1.67
Frontal lobe functions				
Trail making test A	56.8 (31.3)	76 (42)	63.6 (31.5)	1.83
Trail making test B	172.1 (81)	182.8 (81.9)	198 (97.4)	0.27
Phonemic word fluency (1 min)	31.6 (14.5)	25.9 (12.3)	31.4 (14.9)	1.19
Category word fluency (1 min)	14.4 (3.9)	14.3 (4.1)	16.3 (4.4)	0.7
Tower of Hanoi time (first trial)	71.7 (72.1)	97.3 (76.5)	46.1 (35.6)	1.7

WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale. Phonemic word fluency value refers the sum of letters F, A and S 1 min each. Trials are scored in seconds, shorter latencies indicate better performance. Procedural memory scores are also given in seconds; for learning higher scores indicate better performance, and the converse is true for long term retention.

References

- Crook T, Bartus RT, Ferris SH *et al.* *Dev Neuropsychol* 2, 261-276 (1988).
- Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A *et al.* *Neurology* 44, 1660-1668 (1994).
- Koivisto K, Reinikainen KJ, Hänninen TH *et al.* *Neurology* 45, 74 (1995).
- Pametti L, Lowenthal DT, Presciutti O *et al.* *J Am Genet Soc* 44, 133-138 (1998).
- Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K *et al.* *J Am Genet Soc* 43, 1017-1015 (1995).
- Zola-Morgan S and Squire LR. *Annu Rev Neurosci* 16, 547-363 (1993).
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ *et al.* *Science* 261, 221-923 (1993).
- Helkala E-L, Koivisto K, Hänninen Vanhanen M *et al.* *Neurosci Lett* 191, 141-144 (1995).
- Reed T, Carmelli D, Swan GE *et al.* *Arch Neurol* 51, 1189-1192 (1994).
- Tiret L, Brigitte R, Visvikis S *et al.* *Am J Hum Genet* 51, 197-205 (1992).
- Croog SH, Levine S, Testa MA *et al.* *N Engl J Med* 314, 1657-1664 (1986).
- Barnes JM, Barnes NM, Costall B *et al.* *Brain Res* 507, 341-343 (1990).
- Amouyel P, Richard F, Cottel D *et al.* *Neurosci Lett* 217, 203-205 (1996).
- Kehoe PG, Russ C, McIlroy S *et al.* *Nature Genet* 21, 71-72 (1999).
- Fogarty DG, Maxwell AP, Doherty CC *et al.* *Lancet* 343, 851 (1994).
- Wenham PR, Price WH and Blundell G. *Lancet* 337, 1158-1159 (1991).
- Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press, 1995.
- Simon HA. *Cogn Psychol* 7, 268-288 (1975).
- Cohen NJ and Squire LR. *Science* 210, 207-210 (1980).
- Soininen H, Partanen K, Pitkänen A *et al.* *Neurology* 45, 391-392 (1995).
- Petersen RC, Waring SC, Smith GE *et al.* *Ann NY Acad Sci* 802, 58-68 (1996).
- Smith GE, Bohac DL, Waring SC *et al.* *Neurology* 50, 355-362 (1998).
- Allen SJ, MacGowan SH, Tyler S *et al.* *Neurosci Lett* 239, 33-38 (1997).

ACKNOWLEDGMENTS: This study was supported by a grant to D.B.-F. from the Spanish Ministry of Education and Culture (AP96, BOE 07.11.96). We thank the nurses and clinical auxiliaries who helped supplying patients blood samples and Chris Summerfield for supervising the language.

Received 6 July 1999;
accepted 30 July 1999

NEUROSCIENCE LETTERS

*International Multidisciplinary Journal devoted to the
Rapid Publication of Basic Research in the Brain Sciences*

Dr. D Bartrés-Faz
Department of Psychiatry and Clinical
Psychobiology
University of Barcelona
08035 Barcelona
Spain

+34-93-402-1584

Prof. Dr. M. Zimmermann
Editor-in-Chief
Neuroscience and Pain Research Institute
Berliner Strasse 14
69120 Heidelberg, Germany
Tel: +49-6221-404461
Fax: +49-6221-404462
E-Mail: nsl@zns.pio2.uni-heidelberg.de

Heidelberg, 12.07.00

Notice of Acceptance of MZ 9147 revised

Dear Dr. Bartrés-Faz

The following manuscript has been accepted for publication in Neuroscience Letters.

Author(s): 'D Bartrés-Faz, C Junqué, IC Clemente, A López-Alomar, N Valveny, A López, T López, MJ Cubells, P Moral'

Title: 'Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance'

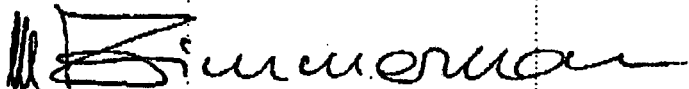
Date of receipt: 14.06.00

Date of receipt of revised version: 10.07.00

Date of acceptance: 12.07.00

Please fill out the enclosed forms and return by mail to Elsevier at the Ireland address given

Sincerely Yours,



Prof. M. Zimmermann
Editor-in-Chief

Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance

David Bartrés-Faz^{a,*}, Carme Junqué^a, Imma C. Clemente^a, Antoni López-Alomar^b, Neus Valveny^b, Anselm López-Guillén^c, Teresa López^d, M^a Jesús Cubells^d, Pedro Moral^b

^aPsychobiology Unit, Department of Psychiatry and Psychobiology, University of Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 171, 08035 Barcelona, Catalunya, Spain

^bAnthropology Unit, Department of Animal Biology, University of Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain

^cCAP Rambla, Sabadell, Barcelona, Catalunya, Spain

^dCAP Lepanto, Sabadell, Barcelona, Catalunya, Spain

Received 14 June 2000; received in revised form 10 July 2000; accepted 12 July 2000

Abstract

We compared the distribution of an insertion (I)/ deletion (D) polymorphism coding for the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene in 100 subjects fulfilling NIMH criteria for Age-associated memory impairment (AAMI) and 124 controls. We found significantly reduced prevalences of the ACE I/I genotype together with increases of the ACE D allele in the AAMI group. We further compared the neuropsychological performance of the AAMI group according to their ACE genotype. Those AAMI subjects presenting the ACE I/I genotype exhibited better performance on a measure of frontal lobe function. Our results suggest that the lack of the ACE I/I genotype and the presence of the ACE D allele are associated with memory impairment in the elderly. © 2000 Elsevier Science Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Age-associated memory impairment; Ace; Elder; Memory; Neuropsychology; Polymorphism

The angiotensin I converting enzyme (ACE), a component of the renin angiotensin system (RAS), promotes the conversion of angiotensin I to angiotensin II a potent vasoconstrictor and an inhibitor of acetylcholine release [3]. The ACE gene (17q23), presents a 287-bp *Alu* insertion (I) / deletion (D) polymorphism resulting in three genotypes: heterozygous (I/D), D allele homozygous (D/D) and I allele homozygous (I/I). The D allele is associated with higher circulating levels of ACE and represents a genetic risk factor for myocardial infarction [6], cerebrovascular diseases [1,13,14] and dementia [2].

Amouyel et al. [2] first reported significant high frequency of the ACE D allele (mainly DD genotype) among severely cognitively impaired or demented elders. Palumbo et al. [15], in a study including age-associated memory impairment (AAMI) cases, considered the ACE D allele as an unspecific susceptibility factor for cognitive

impairment and Richard et al. [17] found that ACE DD carriers exhibited a more pronounced decline in cognitive functioning (measured by means of the Mini-Mental State Examination, MMSE) during a 4-year follow-up period when compared to subjects bearing other ACE genotypes. Further, Farrer et al. [8] related the ACE D allele as a risk factor for AD showing that control subjects disclosed higher frequencies of ACE I/I genotype when compared to AD patients in the subgroup aged 66–71.

In a recent study we reported no differences in neuropsychological performance of 58 subjects fulfilling the National Institute of Mental Health (NIMH) criteria for AAMI according to their ACE genotype [4]. In the present study we present data on a larger sample of AAMI subjects relating the ACE polymorphism to cognitive performance and compare the genotype and allele frequencies of AAMI subjects to a control sample.

One hundred subjects recruited from different health centres and geriatric homes from the North-eastern Iberian Peninsula (Catalunya) fulfilling NIMH-AAMI criteria were selected for this study. Briefly, all subjects were 50 or more

* Corresponding author. Tel.: +34-93-312-50-54; fax: +34-93-402-15-84.

E-mail address: dbartres@psi.ub.es (D. Bartrés-Faz).

years old, reported subjective complaints of progressive memory loss and objective memory impairment according AAMI criteria in standardized memory neuropsychological tests [7]. Additionally, subjects were not demented according to MMSE (cut off ≥ 24) and a neuropsychological battery assessing, praxis, gnosis, abstract reasoning and language. Depression was excluded by means of Hamilton depression scale (cut off, 12) and mental retardation by a Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) scaled score above 9. Subjects presented no neurological or neurosurgical antecedents, were healthy according to routine laboratory tests and medical examinations and were not under any drug treatment known to be related with cognitive impairment (including ACE blockers).

AAMI subjects were neuropsychologically examined for memory and frontal lobe functions according to their ACE genotype. Memory test included immediate and long term (30 min) delayed recall measures of Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) subscales and the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (see Table 1). A long-term recognition trial (30 min) of 30 item was also obtained from RAVLT. Frontal lobe tests were Verbal Fluency (letters F, A and S, 1 min, and category fluency: animals 1 min), Tower of Hanoi test and Trail Making Test (forms A and B) [12]. AAMI subjects were genetically compared to a control sample of 124 unrelated healthy subjects above 50 years selected from a larger sample representative of the Spanish population [19]. ACE genotypes were determined as previously described [4]. All subjects gave written consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee.

No differences in age were found between AAMI and controls (AAMI mean age: 65.8 S.D.: 12.2, controls mean age: 64.9 S.D.: 13.7; $t = 1.57$; $P < 0.11$), however the

AAMI sample included more women (AAMI: 65% women, controls: 43.5% women; $\chi^2 = 10.23$, $P < 0.001$). Genetic distributions of ACE polymorphism for both, AAMI and controls were found to be in Hardy-Weinberg equilibrium (Controls: $\chi^2 = 0.12$; $P < 0.90$; AAMI: $\chi^2 = 2.27$; $P < 0.32$). We found low representation of ACE I/I genotype as well as low and high prevalences of the I and D alleles, respectively in AAMI. Stratification of subjects by age showed that this effect was mainly attributable to the age group between 60 and 70 years ($\chi^2 = 7.40$; $P < 0.025$) (see Table 1). No differences emerged for the ACE genotype distributions when comparing AAMI and controls in age groups younger than 60 ($\chi^2 = 2.54$; $P < 0.28$) or older than 70 ($\chi^2 = 4.40$; $P < 0.11$) but a significant decrease of the prevalence of the ACE I allele-increases and ACE D allele-decreases were also observed in this latter cases (see Table 1).

Relative risks approached by odds ratio associating the presence of the ACE D allele (ACE I/D and ACE D/D genotypes) with the AAMI condition were 2.55 in the general sample and 5.16 in the age range 60 to 70 years. No differences were found when comparing ACE genotypes for sex differences within each group (AAMI sample: $\chi^2 = 3.89$, $P < 0.82$; Control sample: $\chi^2 = 0.002$, $P < 0.99$) or between controls and AAMI (men: $\chi^2 = 2.03$; $P < 0.36$; women: $\chi^2 = 4.63$; $P < 0.09$).

Among AAMI we found significant differences in a test of frontal lobe function (Tower of Hanoi) where ACE I/I subjects solved the test faster than ACE I/D heterozygous (post-hoc Bonferroni: $P < 0.014$) with ACE D/D subjects presenting intermediate values (see Table 2). ACE I/I homozygous were further compared to ACE D allele carriers (ID heterozygous and DD homozygous) and the differences remained significant (see Fig. 1).

Table 1
ACE genotype and allele distributions in AAMI and control subjects. Differences are given for the total samples and stratified by age

Group	No. subjects	Genotype frequency no. (%) of subjects			Allele frequency no. (%) of alleles	
		D/D	I/D	I/I	D	I
All subjects						
AAMI	100	33 (33.0)	55 (55.0)	12 (12.0)	121 (60.5)	79 (39.5)
Controls	124	32 (25.8)	60 (48.4)	32 (25.8)	124 (50.0)	124 (50.0)
P value		0.48	0.35	0.01	0.03	
Subjects < 60 years						
AAMI	24	5 (20.8)	16 (66.7)	3 (12.5)	26 (54.1)	22 (45.8)
Controls	55	19 (34.5)	26 (47.3)	10 (18.2)	64 (58.2)	46 (41.8)
P value		0.22	0.11	0.53	0.81	
Subjects 60–70 years						
AAMI	34	13 (38.2)	17 (50.0)	4 (11.8)	43 (63.2)	25 (36.8)
Controls	27	5 (18.5)	11 (40.7)	11 (40.7)	21 (38.9)	33 (61.1)
P value		0.09	0.47	0.009	0.007	
Subjects > 70 years						
AAMI	42	15 (35.7)	22 (52.4)	5 (11.9)	52 (61.9)	32 (38.1)
Controls	42	8 (19.0)	23 (54.8)	11 (26.2)	39 (46.4)	45 (53.6)
P value		0.09	0.83	0.09	0.04	

^a P value reflects the statistical significance of the chi-squared (χ^2) test value.

Table 2
Demographic, global cognitive and neuropsychological differences in AAMI subjects according to ACE genotype^b

ACE genotype	D/D	I/D	I/I	F
Age	68.23 (9.16)	67.24 (10.41)	66.67 (11.37)	0.155
Education	7.58 (3.25)	7.52 (4.07)	6.58 (4.98)	0.313
Depression	5.45 (2.93)	5.44 (3.61)	5.33 (3.44)	0.006
Vocabulary	11.91 (1.91)	11.81 (2.07)	11.75 (1.42)	
MMSE	27.56 (1.60)	27.24 (1.47)	27.5 (1.57)	0.456
Memory tests				
Immediate RAVLT	4.15 (1.46)	4.11 (1.36)	4.17 (1.59)	0.014
Delayed recall RAVLT	7.03 (3.75)	5.91 (3.01)	7.25 (1.96)	1.719
Long term recognition RAVLT	25.16 (3.07)	24.83 (3.14)	26.55 (3.24)	1.372
Wechsler Memory Scale Revised				
Immediate logical memory	9.85 (4.20)	10.04 (3.87)	8.92 (3.68)	0.393
Delayed recall logical memory	7.58 (4.38)	7.80 (4.12)	6.92 (2.91)	0.230
Immediate visual paired	3.88 (1.69)	4.02 (1.54)	3.83 (1.47)	0.117
Delayed recall visual paired	2.94 (1.92)	2.94 (1.93)	2.75 (1.66)	0.054
Immediate Visual Reproduction	23.25 (10.05)	22.78 (9.92)	26.58 (10.05)	0.698
Delayed recall Visual Reproduction	19.99 (11.67)	19.20 (11.99)	22.83 (9.06)	0.488
Frontal lobe tests				
FAS (1 min, sum of letters)	30.12 (14.00)	24.35 (10.90)	32.17 (13.89)	1.001
Category fluency (animals, 1 min)	14.40 (4.43)	14.94 (4.63)	15.73 (4.20)	0.387
TMT-A	65.56 (40.77)	67.02 (36.01)	55.82 (26.96)	0.424
TMT-B	185.31 (102.73)	166.24 (87.76)	164.17 (84.47)	0.428
Tower of Hanoi (time)	74.49 (65.53)	88.04 (65.30)	38.17 (29.26)	3.190*

^a Values are given in means (SD). ACE, angiotensin converting enzyme; F, F value of one-way analysis of variance; * $P < 0.046$; RAVLT, Rey auditory verbal learning test; TMT, trail making test

The finding of increases in the frequency of de ACE D allele associated to age-associated memory impairment is consistent with previous studies. Amouyel et al. [2] associated the D allele to severe cognitive impairment and reported a greater effect among men than women. Our results agree with those of Amouyel et al. [2] except for gender. Association of the D allele with memory impairment give support to previous observations reported by

Palumbo et al. [15] in a sample of 15 cases fulfilling AAMI criteria. Moreover, our results fit well with those recently reported by Farrer et al. [8] were the presence of the D allele was associated to a risk factor for AD in a particular age range (66–70 years) similar to ours in memory impaired subjects (60–70 years).

Our neuropsychological findings show that although the ACE I/I was underrepresented among AAMI, those ACE I/I bearers performed better in a frontal lobe test. Amar et al. [1] found that the genotype D/D for ACE was more common among individuals suffering from brain lacunar infarcts or white matter hyperintensities. The authors hypothesized that it could be the lack of a protective effect of the ACE I allele that leads to an increased prevalence of these pathologies commonly found in the elderly [16] and generally associated to cognitive impairment [5,10]. We found low prevalence of the I allele and the ACE I/I genotype in our AAMI subjects. Considering previous findings from Amar et al. [1] it could be possible that some of the cognitive impairment seen in AAMI subjects might be related to the presence of silent cerebrovascular disease. However, further MRI studies on AAMI patients are needed to clarify this issue since we did not exclude the possible presence of silent cerebrovascular findings in our AAMI or control samples.

Present findings partially agree with those recently reported by Richard et al. [17] where the presence of the D allele (ACE DD genotype) was related to poorer cognitive function. However, in that study, the subjects bearing the ACE ID genotype showed the lowest degree of cognitive

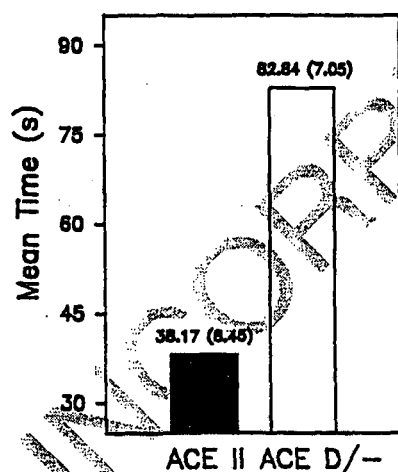


Fig. 1. Mean time differences (SEM) between AAMI subjects homozygous for the ACE I allele (ACE I/I genotype) and those carrying the ACE D allele (ACE D/D and ACE I/D genotypes) reflecting the time needed to solve the Tower of Hanoi test ($P < 0.02$). Note that ACE I/I subjects perform better in this measure.

decline across time whereas in the present study ACE I/D subjects performed worse than ACE II subjects and comparable to ACE DD individuals on a test of frontal lobe function. Differences between the two studies might be due to sample characteristics since Richard et al. [17] investigated the effect of the ACE gene I/D polymorphism on the cognitive performances of high cognitively functioning subjects whereas we attempted to characterize genetic and neuropsychological determinants of the particular category of AAMI (i.e. a low cognitively performing condition).

The results of the present study and those described above conflict with two reports in which the ACE I allele was associated as a risk factor for AD [9,11]. Differences may be related to size or ethnic differences among samples or to a lower probability of diagnosing AD cases due to vascular reasons in studies presenting particularly old samples (i.e. more than 75) since the ACE D allele has been associated to conditions linked to decreased longevity such as myocardial infarction [6,14] and vascular findings are likely to be associated with the presence of AD [18]. Although the actual mechanisms by which ACE may modulate the risk for developing AD or cognitive impairment are unclear at present, the relationship between silent and overt cerebrovascular diseases [1,13,14] should be taken into account in further cognitive studies.

We compared the distribution of an insertion (I)/deletion (D) polymorphism coding for the ACE gene in 100 subjects fulfilling NIMH criteria for AAMI and 124 controls. We found significantly reduced prevalences of the ACE I/I genotype together with increases of the ACE D allele in the AAMI group. We further compared the neuropsychological performance of the AAMI group according to their ACE genotype. Those AAMI subjects presenting the ACE I/I genotype exhibited better performance on a measure of frontal lobe function. Our results suggest that the lack of the ACE I/I genotype and the presence of the ACE D allele are associated with memory impairment in the elderly.

- [1] Amar, K., Macgowan, S., Wilcock, G., Lewis, T. and Scott, M., Are genetic factors important in the aetiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 13 (1998) 585–590.
- [2] Amouyel, P., Richard, F., Godel, D., Amant, C., Codron, V. and Helbecque, N., The deletion of the angiotensin I converting enzyme gene as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment, *Neurosci. Lett.*, 217 (1996) 203–205.
- [3] Barnes, J.M., Barnes, N.M., Costall, B., Horovitz, Z.P., Ironside, J.W., Naylor, R.J. and Williams, T.J., Angiotensin II inhibits acetylcholine release from human temporal cortex: implications for cognition, *Brain Res.*, 507 (1990) 341–343.
- [4] Bartrés-Faz, D., Junqué, C., López, A., Valveny, N., Moral, P., Gálvez, E., López, T., Moya, A., Navarro, J.L. and Clemente, I., Apo E influences declarative and procedural learning in age-associated memory impairment, *NeuroReport*, 10 (1999) 2923–2927.
- [5] Boone, K.B., Miller, B.L., Lesser, I.M., Mehringer, M., Hill-Gutierrez, E., Goldberg, M.A. and Berman, N.G., Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects, *Arch. Neurol.*, 49 (1992) 549–554.
- [6] Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., Evans, A., Cambou, J., Arveiler, D., Luc, G., Bard, J., Bara, L., Ricard, S., Tiret, L., Amouyel, P., Alhenc-Gelas, F. and Soubrier, F., Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction, *Nature*, 359 (1992) 641–644.
- [7] Crook, T.H., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D. and Gershon, S., Age-Associated Memory Impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group, *Dev. Neuropsychol.*, 2 (1986) 261–276.
- [8] Farrer, L., Sherbatich, T., Keryanov, S.A., Korovaitseva, G.I., Rogueva, E.A., Petruk, S., Premkumar, S., Moliaka, Y., Qiang Song, Y., Pey, Y., Sato, C., Selezneva, N.D., Voskresenskaya, S., Golimbet, V., Sorbi, S., Duara, R., Gavrilova, S., George-Hyslop, P.H. and Rogaeve, E.I., Association between angiotensin-converting enzyme and Alzheimer's disease, *Arch. Neurol.*, 57 (2000) 210–214.
- [9] Hu, J., Miyatake, F., Aizu, Y., Nakagawa, H., Nakamura, S., Tamaoka, A., Takahashi, R., Urakami, K. and Shoji, M., Angiotensin-converting enzyme genotype is associated with Alzheimer disease in the Japanese population, *Neurosci. Lett.*, 277 (1999) 65–67.
- [10] Junqué, C., Pujol, J., Vendrell, P., Bruna, O., Jódar, M., Ribas, J.C., Viñas, J., Capdevila, A. and Martí-Vilalta, J.L., Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing, *Arch. Neurol.*, 47 (1990) 151–156.
- [11] Kehoe, P.G., Russ, C., McIlroy, S., Williams, H., Holmans, P., Holmes, C., Ljolitsa, D., Vahidassr, D., Powell, J., McGleenon, B., Liddell, M., Plomin, R., Dyan, K., Williams, N., Neal, J., Cairns, N.J., Wilcock, G., Passmore, P., Lovestone, S., Williams, J. and Owen, M.J., Variation in DCP1, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease, *Nat. Genet.*, 21 (1999) 71–72.
- [12] Lezak, M.D., *Neuropsychological Assessment*, Oxford University Press., New York, 1995.
- [13] Markus, H.S., Barley, J., Lunt, R., Bland, M., Jeffery, S., Carter, N.D. and Brown, M.M., Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma, *Stroke*, 26 (1995) 1329–1333.
- [14] Nakata, Y., Katsuya, T., Rakugi, H., Takami, S., Sato, N., Kamide, K., Ohishi, M., Miki, T., Higaki, J. and Ogihara, T., Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular disease, *Stroke*, 10 (1997) 1391–1395.
- [15] Palumbo, B., Cadini, D., Nocentini, G., Filippini, E., Fravolini, M.L. and Senin, U., Angiotensin converting enzyme deletion allele in different kinds of dementia disorders, *Neurosci. Lett.*, 267 (1999) 97–100.
- [16] Pantoni, L. and Garcia, J.H., The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after binswanger's report, A review, *Stroke*, 26 (1995) 1293–1301.
- [17] Richard, F., Berr, C., Amant, C., Helbecque, N., Amouyel, P. and Alperovitch, A., Effect of the angiotensin I-converting enzyme I/D polymorphism on cognitive decline, *Neurobiol. Aging*, 21 (2000) 75–80.
- [18] Snowdon, D.A., Greiner, L.H., Mortimer, J.A., Riley, K.P., Greiner, P.A. and Markesbery, W.R., Brain infarction and expression of Alzheimer disease: the Nun Study, *J. Am. Med. Assoc.*, 277 (1997) 813–817.
- [19] Valveny, N., Esteban, E., Kandil, M. and Moral, P., APO E polymorphism in Spanish and Moroccan populations, *Clin. Genet.*, 51 (1997) 354–356.

