

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

PRESENTE TERAPÉUTICO Y RETOS FUTUROS

(PRIMERA PARTE)

RAMÓN CACABELOS *

En los últimos 20 años la Enfermedad de Alzheimer pasó de ser el paradigma del envejecimiento normal -aunque prematuro y acelerado-, del cerebro, para convertirse en una enfermedad auténtica, nosológicamente bien definida y con una clara raíz genética. La enfermedad afecta hoy a más de 20 millones de personas, tiene enormes consecuencias sobre la economía de los países y constituye uno de los temas de investigación más activos en el área de salud.

Este artículo revisa el conocimiento actual sobre el tema. En esta primera parte se analizan su epidemiología, patogenia y genética; se enumeran los temas prioritarios de investigación; se revisa su relación con el concepto de muerte celular programada (apoptosis) y se enumeran los elementos indispensables para el diagnóstico.

Palabras Clave: Enfermedad de Alzheimer; Demencia; Genética; Terapéutica.

ALZHEIMER'S DISEASE

CURRENT THERAPY AND FUTURE CHALLENGES

(FIRST PART)

In the last 20 years, Alzheimer's disease is no longer the paradigm of normal brain ageing -even though premature and fast. It became an authentic disease, nosologically well defined, and with a clear genetic root. Nowadays, this disease affects more than 20 million people, with enormous economical consequences in different countries and constitutes one of the more active topics of research in the field of health.

This paper is a review of the current knowledge on the subject. The first part studies its epidemiology, pathogenesis and genetics; priority topics of investigation are here listed; links between Alzheimer and programmed cell death (apoptosis) are discussed, and essential diagnostic elements are presented.

Key Words: Alzheimer's Disease; Dementia; Genetics; Therapeutics.

* Centro de Investigación Biomédica EuroEspes (CIBE). Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central. 15166-Bergondo, La Coruña, España.
E-mail: cacabelos@euroespes.com

INTRODUCCIÓN

Las verdades absolutas de hoy son verdades relativas de mañana; y el objetivo fundamental de toda investigación científica es la búsqueda de nuevas verdades que asienten sobre el conocimiento previo. Cuanto más difícil es el concepto a definir mayor es el apetito especulativo al que nos fuerza la ignorancia. Y cuando el objeto, definido sobre fundamentos insuficientes, se populariza, cuesta más trabajo dismantelar los viejos conceptos que redefinir conceptos nuevos mejor fundamentados. La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de esos paradigmas que en los últimos 20 años pasó de ser una anécdota en los libros de medicina a tema prioritario de la salud, con más de 10.000 publicaciones anuales en todos los idiomas. La entidad pasó de ser en poco tiempo la proyección acelerada y prematura del envejecimiento cerebral normal para convertirse en una enfermedad genuina, nosológicamente definida, con una profunda raigambre genética, que afecta a más de 20 millones de personas y pone en riesgo a más de 70 millones de ciudadanos en los próximos 20 años (Cacabelos, 1999).

El extraordinario crecimiento de la población mayor de 65 años en los países desarrollados, el aumento de la esperanza de vida en los países con economías no consolidadas, el creciente aumento de las tasas de discapacidad en la población anciana, el aumento de los costos sociosanitarios, la explosión del conocimiento científico, la irrupción en el marco público

de los avances en el mapeo del genoma humano, la difusión del conocimiento a través de los medios de comunicación de masas y la preocupación personal de las familias en las cuales se manifiesta el fenómeno del deterioro cognitivo asociado a demencia, han hecho que la conciencia pública y la atención general se preocupen por entender las dramáticas consecuencias que tiene la demencia sobre la salud de las personas y la economía de los Estados.

Junto al agobio personal de las familias afectadas, la inundación informativa sin filtros de rigor y las controversias científicas propias del conflicto de intereses que acompaña a toda carrera de conocimiento con connotaciones industriales y políticas, muchos conceptos que rodean a la EA han sufrido importantes vaivenes en los últimos años, creando confusión y desviando la atención de temas prioritarios asociados a la atención integral que debe establecerse ante un problema de la magnitud de las demencias. Afortunadamente, estamos entrando en una época de asentamiento del conocimiento, lo cual nos debe servir para establecer conceptos duraderos, estrategias sólidas y políticas creíbles. Todo ello debe basarse en la documentación científica de que hemos hecho acopio en los últimos 30 años. En ella debemos diferenciar con sentido común las virtudes y los errores del pasado, de modo que podamos planificar con eficacia estrategias globales orientadas a garantizar protección y bienestar a las generaciones futuras.

CONCEPTOS Y ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

El primer concepto a definir es el de demencia. La demencia debe entenderse como una entidad nosológica caracterizada por la desintegración global de las funciones superiores del sistema nervioso central (SNC). En ella convergen alteraciones cognitivas (memoria, inteligencia general, pensamiento abstracto y operativo, lenguaje, praxis, gnosis), conductuales (psicomotricidad consciente, emociones, conducta relacional, sueño, alimentación, personalidad, carácter) y funcionales (psicomotricidad inconsciente, marcha, capacidad de desenvolvimiento en la vida diaria). De ello resulta que la demencia es un síndrome caracterizado por disfunciones progresivas y comúnmente irreversibles, en tres áreas:

Cognitiva: amnesia, apraxia, agnosia, afasia.

Conductual: ansiedad, agitación, trastorno depresivo, trastorno psicótico, trastorno de sueño, trastorno de conducta general, trastorno de conducta alimentaria.

Funcional: trastorno del movimiento, discapacidad funcional operativa por fracaso cognitivo-conductual, discapacidad sistémica para actividades cotidianas (Cacabelos, 1997).

En esta categoría nosológica de demencia se engloban más de 80 entidades clínicas diferentes según criterios clasificatorios (Tabla 1). Es importante concientizarnos de que la

demencia representa mucho más que un simple trastorno de memoria y que los componentes conductual y funcional tienen incluso mayor relevancia que el componente cognitivo en términos etiopatogénicos, diagnósticos, terapéuticos, socioeconómicos y asistenciales (Cacabelos et al., 1996c, 1997, 2000). Por su parte, la EA se define como una demencia degenerativa de base genética, en la que convergen múltiples factores etiopatogénicos, caracterizada por la muerte prematura y progresiva de las neuronas, cuya tipificación fenotípica está representada por:

- a. Cuadro clínico de demencia degenerativa primaria
- b. Evidencia biológica de demencia demostrada por procedimientos diagnósticos instrumentales y/o marcadores biológicos fenotípicos.
- c. Asociación genética a alteraciones genómicas específicas.
- d. Presencia anatomopatológica de indicadores EA: placas seniles, deposición amiloidea, ovillos neurofibrilares, pérdida de contactos sinápticos, muerte neuronal selectiva (Cacabelos, 1991, 1995, 1996, 1997, 1999). Este concepto separa categóricamente la EA de otras formas de demencia y establece una clara barrera entre EA y envejecimiento cerebral.

Las áreas de investigación de la EA y otras demencias se clasifican en diferentes categorías, de forma similar a los procedimientos de trabajo científico, médico, social y político que se

Tabla 1

Posibles clasificaciones genéricas de demencia y enfermedad de Alzheimer con fines epidemiológicos y nosográficos

1. Según criterios nosológicos:

- | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| a. Criterio Edad: | -Demencia presenil (<65 años) | -Demencia senil (>65 años) |
| | -EA precoz (<65 años) | -EA tardía (65 años) |
| b. Criterio Localización: | -Demencia cortical | -Demencia subcortical |
| | -Demencia córtico-subcortical | -Demencia frontal |
| | -Demencia parietal | -Demencia temporal |
| | -Demencia frontotemporal | -Demencia fronto-parieto-temporal |
| c. Criterio Herencia: | -Demencia familiar | -Demencia esporádica |
| d. Criterio Prioridad Causal: | -Demencia primaria | -Demencia secundaria |
| e. Criterio Sexual/Cronobiológico | -Demencia premenopáusica | -Demencia perimenopáusica |
| | -Demencia postmenopáusica | |

2. Según criterios etiopatogénicos:

Demencia degenerativa	Demencia vascular	Demencia mixta
Demencia infecciosa	Demencia anóxica	Demencia traumática
Demencia expansiva	Demencia autoinmune	Demencia tóxica
Demencia psiquiátrica	Demencia farmacológica	Demencia metabólica
	Demencia nutricional	

3. Según criterios diagnósticos:

- | | | | |
|------------------|---|----------------------------|----------------|
| a. NINCDS-ADRDA: | -EA posible | -EA probable | -EA definitiva |
| b. DSM-IV: | -Con delirium | -Con ideación delirante | |
| | -Con humor depresivo | -Con trastorno de conducta | |
| | -Sin complicaciones psiquiátricas | | |
| c. ICD-10 | -Enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano | | |
| | -Enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío | | |
| | -Otros tipos de enfermedad de Alzheimer | | |
| | -Enfermedad de Alzheimer no especificada | | |

4. Según criterios genéticos:

- EA asociada al gen APP (precursor de la proteína 3-amiloide)
- EA asociada al gen APOE (apolipoproteína E)
- EA asociada al gen PS 1 (presenilina-1)
- EA asociada al gen PS2 (presenilina-2)
- EA asociada al gen c-FOS
- EA asociada al gen A2M (a-2-tncroglobulina)
- EA asociada a C 12p
- EA asociada a mtDNA
- DFT asociada al gen TAU/C17
- EA/DS aparentemente no asociada a factores genéticos conocidos

(Tomado de Cacabelos, 1999)

siguen con la mayoría de los grandes problemas de salud que hoy afligen a las sociedades desarrolladas (Cacabelos, 1999; Cacabelos et al., 1998a; López & Murray, 1998; McKee & Jacobson, 2000). En el caso de la demencia, los temas de mayor interés científico se han organizado en las siguientes categorías (Tabla 2): epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico, tratamiento, prevención, asistencia sociosanitaria, asistencia familiar, concientización social sobre la demencia como tema prioritario de salud, aspectos éticos y legales, política comunitaria, política farmacéutica y armonización de criterios a nivel internacional y política alimentaria y nutrición (Cacabelos, 1997, 1999).

EPIDEMIOLOGÍA

Una buena epidemiología es esencial para definir una enfermedad en términos de prevalencia, incidencia, factores de riesgo, distribución geográfica, diferenciación sexual, variaciones estacionales y análisis predictivos que permitan establecer programas de intervención sanitaria, prevención y planificación de recursos (Cacabelos, 1999; Bachman et al., 1992; Rocca & Amaducci, 1991). Las conclusiones epidemiológicas más importantes, resultado de miles de estudios realizados en los últimos 20 años en el campo de las demencias (véase Cacabelos, 1999), podrían resumirse en lo siguiente:

1. La edad es el principal factor de riesgo en demencia senil y EA (Fig 1).

Figura 1

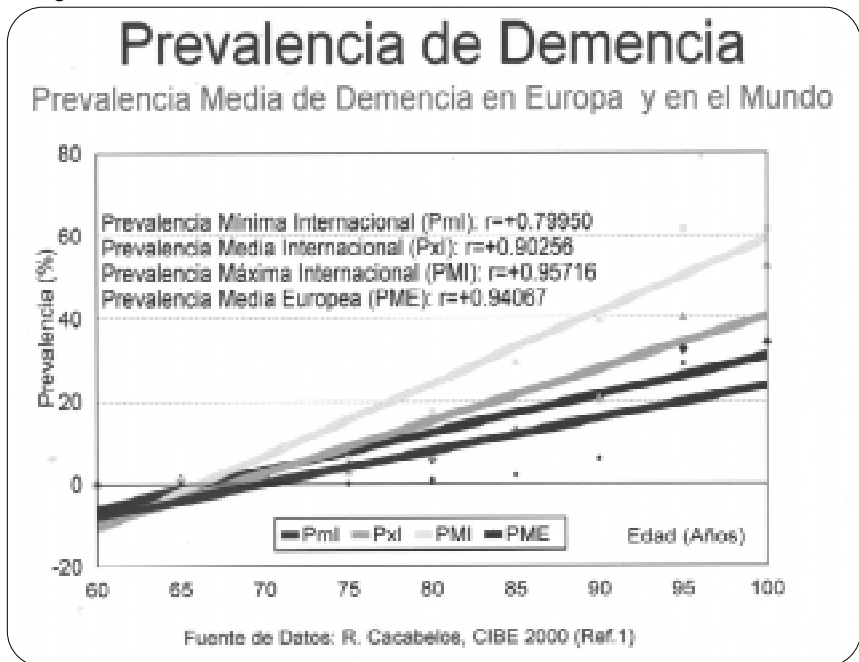


Tabla 2

Áreas de investigación en demencias	
ÁREA	TÓPICOS
EPIDEMIOLOGIA	Prevalencia / Incidencia / Diferencias sexuales / Fact. de riesgo Sociodemografía / Geobiografía / Etnobiografía / Estacionalidad / Tipología
ETIOPATOGENIA	Genética / Amiloidogénesis / Apoptosis / Alteraciones del citoesqueleto neuronal / Metabolismo neuronal / Sistemas de neurotransmisión / Factores neurotróficos / Excitotoxicidad Procesos Neuroinflamatorios / Factores neuroinmunotróficos Factores neurotóxicos / Radicales libres y procesos oxidativos Factores cerebrovasculares / Proteómica
DIAGNÓSTICO	Criterios clínicos / Pruebas de laboratorio Evaluación neuropsicológica / Neuroimagen estática y dinámica Función cerebrovascular / Marcadores biológicos Marcadores genéticos / Marcadores neuropatológicos
TRATAMIENTO	Cognitivo / No cognitivo / Funcional / Integral Neuro-rehabilitación / Farmacoeconomía / Farmacogenómica
PREVENCIÓN	Identificación de población a riesgo / Planes de prevención primaria Intervención farmacológica / Seguimiento preventivo
ASISTENCIA SOCIOSANITARIA	Asistencia domiciliaria / Centros de Día Institucionalización residencial-hospitalaria
ASISTENCIA FAMILIAR	Necesidades / Problemas y dificultades / Economía familiar Psicología familiar / Asociaciones de familiares Medios y Recursos
CONCIENCIACIÓN SOCIAL	Difusión informativa / Foros y debates Habilitación de recursos sociales
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	Ética / Deontología / Confidencialidad Discapacidad / Regulación jurídica
POLÍTICA COMUNITARIA	Planificación de recursos / Planificación de estrategias Implementación de planes nacionales / Planes multiestado Programas inter-regionales / Programas internacionales
POLÍTICA FARMACÉUTICA	Desarrollo de nuevos productos / Análisis de calidad de vida Análisis farmacoeconómico / Programas farmacogenómicos
POLÍTICA ALIMENTARIA	Necesidades nutricionales / Desarrollo de nuevos productos y técnicas / Nutraceuticals

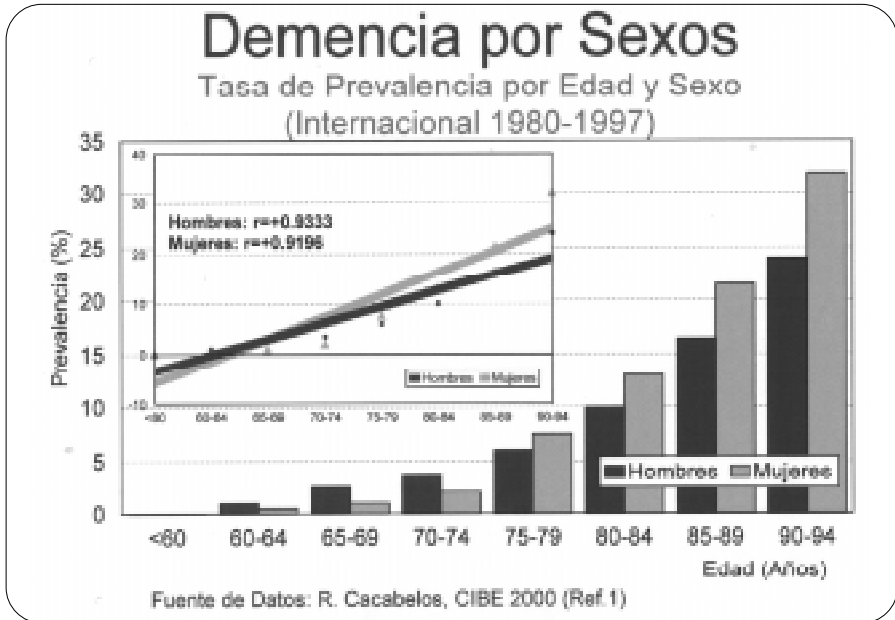
2. La prevalencia de demencia crece exponencialmente de los 65 a los 85 años, duplicándose cada 5-6 años y estabilizándose a partir de los 85-90 años.

3. Las mujeres presentan un mayor riesgo de demencia, mientras que los hombres parecen ser más susceptibles a padecer demencia vascular. En la

mayoría de los estudios epidemiológicos se observa una tendencia en los hombres a padecer más EA que las mujeres antes de los 50-65 años. Este perfil se invierte por encima de los 60-65 años predominando la EA en mujeres (Fig. 2).

4. El bajo nivel educativo constituye un factor de riesgo para demencia, sobre todo en mayores de 75 años.

Figura 2



5. La historia familiar de demencia en un pariente de primer grado (padre, madre, hermano) cuadruplica el riesgo de desarrollar demencia.

6. La presencia de un factor genético similar al existente en un familiar de primer grado confiere al portador el máximo riesgo de EA.

7. La historia de traumatismo craneal mayor, con pérdida de conciencia, o microtraumatismos repetidos, dobla el riesgo de padecer demencia.

8. La presencia de patología o factores de riesgo vascular (isquemia coronaria, fibrilación auricular, hipertensión, hipotensión, etc) es un importante factor de riesgo para demencia, sobre todo en edades avanzadas.

9. El tabaco podría proteger parcialmente frente a EA, pero incrementa el riesgo de patología cerebrovascular.

10. Los hijos de madres añosas (>40 años) podrían estar en riesgo de padecer demencia con una frecuencia más alta que la población general.

11. Otros muchos factores, aparentemente inespecíficos (Tabla 3), podrían contribuir a incrementar el riesgo de demencia de forma secundaria. Algunos de estos factores podrían ser metales y sustancias tóxicas ambientales y/o nutricionales.

12. Existen variables sociodemográficas y étnicas que podrían determinar factores de riesgo asociados a demencia. Por ejemplo, los negros tienden a mostrar mayor prevalencia de demencia que los blancos, y en algunas regiones geográficas (Asia, Rusia), la demencia vascular parece predominar sobre la EA. Igualmente, la demencia vascular predomina más en negros que en blancos.

Tabla 3

Potenciales factores de riesgo para desarrollar demencia

1. Edad (edad de máximo riesgo: 70-85 años)
2. Herencia
 - Historia familiar de demencia
 - Genotipo confirmado de EA
 - Análisis genómico poligénico
 - APOE-4
 - APP21 m+
 - PS 1+ y/o asociaciones alélicas de riesgo
 - PS2+ y/o asociaciones alélicas de riesgo
 - MtDNA+
 - C12+/A2M/LRPI
 - C17/Tau+
 - Otros genotipos de demencias filiaadas
 - Historia personal de síndrome de Down
 - Historia familiar de síndrome de Down
3. Sexo (mujeres>hombres)
4. Edad materna (>40 años)
5. Accidentes cerebrovasculares
6. Alteraciones cardiovasculares
 - Hipertensión
 - Cardiopatía isquémica
 - Cirugía cardíaca
 - Hipotensión
 - Fibrilación auricular
7. Traumatismo craneal
 - Microtraumatismos repetidos
 - Traumatismo estratégico
 - Trauma craneal grave
8. Procesos infecciosos
 - Priones
 - Herpes simple
 - Virus lentos
 - Herpes zoster
9. Factores tóxicos
 - Aluminio, hierro, mercurio, zinc, rubidio y otros
 - Disolventes orgánicos
 - Anestésicos
 - Malnutrición
 - Psicofármacos
 - Analgésicos
 - Tabaco
 - Alcohol
10. Condiciones médicas especiales
 - Hipotiroidismo
 - Disfunciones neuroinmunes
 - Hipertensión
 - Diabetes
11. Trastornos neurológicos y psiquiátricos
 - Enfermedad de Parkinson
 - Depresión
 - Encefalopatía vascular
 - Psicosis
12. Factores geográficos
13. Factores psicosociales
 - Educación
 - Cultura
 - Ocupación
 - Hábitos personales
 - Status residencial
14. Factores psicobiológicos
 - Inteligencia límite
 - Personalidad premórbida
 - Stress psicológico/emocional/laboral
 - Inteligencia premórbida
 - Labilidad psíquica

(Adaptado de Cacabelos, 1999)

13. La EA es 2-3 veces más frecuente que la demencia vascular hasta los 80 años, a partir de los cuales la demencia vascular supera en frecuencia a la EA.

14. A partir de los 80 años, gran parte de las demencias presentan un importante componente vascular, por lo que la mayoría de las demencias a esta edad no son etiopatogénicamente puras.

15. La demencia vascular tiene, en Occidente, una tasa de mortalidad más alta que la EA.

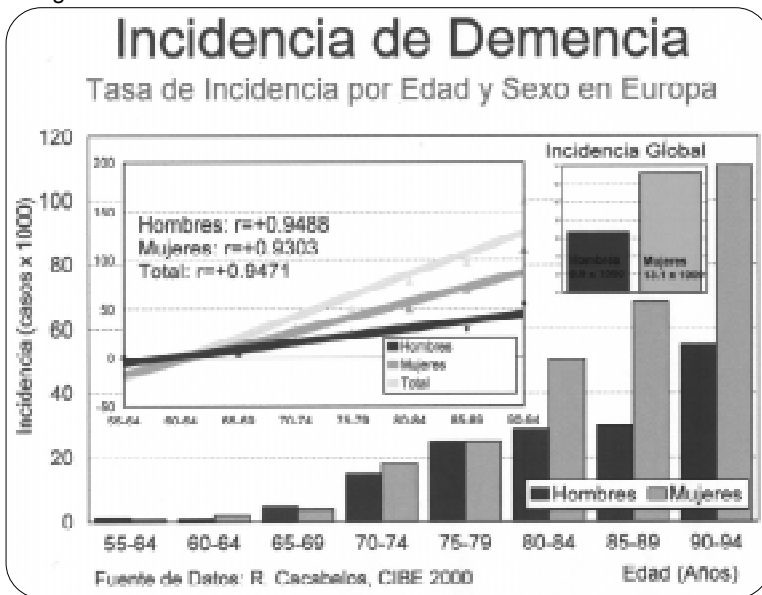
16. La gravedad de la demencia en términos de discapacidad también tiende a ser mayor en la demencia vascular que en la EA.

Nótese la enorme dispersión de datos en tasas de prevalencia mínima-máxima, resultado de computar múltiples estudios internacionales durante el periodo 1980-1997 (Fig. 1 y 2). Adviértase el hecho notable de que hasta los 75 años la prevalencia de demencia en hombres ($3.01 \pm 1.8\%$) es mayor que en mujeres ($2.76 \pm 2.12\%$), pero luego prevalece el dominio de las mujeres. La diferencia máxima se alcanza en el grupo de 90-94 años, con un rango de prevalencia de 5.93-31.1% en hombres y 11.4-45.9% en mujeres de diversos países (Cacabe-

los, 1999). Esta información epidemiológica da soporte a la idea de que la prevalencia de demencia no sigue un patrón exponencial, pues supera da cierta edad la población senil presenta cierto grado de protección frente a EA y los casos de EA pura tienden a manifestarse antes de los 80-85 años.

Las tasas de incidencia siguen una progresión similar a las de prevalencia, con cifras desde 1×1000 a los 55-60 años hasta $60-100 \times 1000$ en mayores de 90 años (Fig. 3). Los factores de riesgo para demencia con mayor valor predictivo son la edad, el sexo y la herencia (Cacabelos, 1999). Es importante hacer notar que en España el 79.5% de las personas mayores de 55 años (85% mujeres, 74.4% hombres) manifiestan tener alguna enfermedad. Sólo 2.6% de las familias re-

Figura 3



fieren demencia y la prevalencia de deterioro cognitivo senil sigue patrones similares a otros países de nuestro entorno, con importantes diferencias regionales y entre sexos (Cacabelos & Alvarez, 1999).

Aunque se han realizado numerosos estudios epidemiológicos en España y en América Latina, la dispersión de datos y metodologías hace que no dispongamos de una estadística contrastada. Sería recomendable: realizar estudios sectoriales por comunidades y países, utilizar una misma metodología en todos los estudios y crear una base de datos iberoamericana que integre los principales parámetros epidemiológicos que se manejan a escala internacional.

ETIOPATOGENIA

El conocimiento de la etiopatogenia de una enfermedad es esencial para entender su naturaleza y poder diseñar estrategias para alcanzar un diagnóstico molecular y un tratamiento efectivo. La etiopatogenia de la demencia en general y de la EA en particular es enormemente compleja, pues implica descifrar las bases biológicas responsables de la muerte prematura de las neuronas. Todas las células de nuestro organismo están sujetas a un programa genético que regula su génesis, diferenciación, especialización y muerte. Algunas células viven minutos, horas, días, meses o años, dependiendo de su función y del momento madurativo del individuo. Las neuronas son células altamente diferenciadas que no se dividen y duran tanto como el ser vivo

al que pertenecen. En el caso de la EA, las neuronas sufren un proceso de destrucción gradual que empieza probablemente en el momento en el que el cerebro deja de madurar alrededor de los 25-30 años. De modo que pasan entre 30 y 40 años desde que se inicia el deterioro neuronal hasta que se manifiesta la enfermedad (Brak et al., 1994; Cacabelos, 1999).

Estudios prospectivos de 22 años en la cohorte Framingham han revelado que, con pruebas psicométricas, era posible detectar la fase preclínica de la EA con 10 años de antelación (Elías et al., 2000). Con pruebas de neuroimagen funcional podemos detectar disfunciones mínimas en la población a riesgo 20-30 años antes de que se manifiesten los primeros síntomas; y con procedimientos diagnósticos moleculares podemos predecir e identificar con un alto grado de fiabilidad el sector poblacional con alto riesgo de desarrollar una demencia degenerativa. Aunque existen todavía muchas lagunas de conocimiento en los mecanismos causales de la EA, actualmente entendemos su etiopatogenia como una cascada de eventos en cadena o circunstancias biológicas interactuantes cuyo determinante final es la muerte de las neuronas (Cacabelos, 1999, 2000; Cacabelos et al., 1999a; Martín, 1999; Price et al., 1998) (Tabla 4).

Los principales eventos patogénicos de la EA se clasifican en las siguientes categorías:

1. Eventos patogénicos primarios: (a) factores genéticos mutacionales

Tabla 4

Factores etiopatogénicos y potenciales estrategias terapéuticas en la Enfermedad de Alzheimer

EVENTOS PATOGENICOS**EVENTOS PRIMARIOS**

Factores Genéticos
 Mutaciones genéticas
 Susceptibilidad genética
 Apoptosis Neuronal
 Inducción endógena
 Inducción exógena

EVENTOS SECUNDARIOS

Deposición amiloidea
 Placas seniles

Cambios en citoesqueleto neuronal
 Ovillos neurofibrilares
 Filamentos helicoidales
 Hiperfosforilación Tau
 Pérdida de Contactos Sinápticos

EVENTOS TERCARIOS

Déficit de Neurotransmisión

Alteraciones neurotróficas
 Disfunción neuroinmune
 Reacciones neuroinflamatorias

EVENTOS CUATERNARIOS

Reacciones Excitotóxicas

Alteraciones en el metabolismo del calcio iónico
 Formación de radicales libres
 Disfunción hemodinámica
 Disregulación cerebrovascular

TRATAMIENTO POTENCIAL

Agentes reguladores de genes EA
 APP, PSI, PS2, A2M
 APOE
 Agentes reguladores de apoptosis celular
 Neurogerontofisinas
 Neurogerontotrofinas
 Inhibidores de Caspasas

Reguladores de amiloidogénesis
 Scavengers de Beta-Amiloide
 Angiopatia amiloidea
 Agentes anti-proteolíticos
 Inhibidores proteásicos
 Inhibidores de secretasas
 Agentes lisosomotrópicos
 Desintegradores de Beta-Amiloide

Estabilizadores del citoesqueleto
 Agentes antifosforilantes
 Reguladores MAP/Tau
 Agentes neurotróficos
 Neuroinmunotrofinas
 Agentes pleiotrópicos

Potenciadores de neurotransmisión
 Colinérgica
 Agonistas M/N
 Anticolinesterásicos
 Monoaminérgica
 Neuropeptidérgica
 Aminoacidérgica

Factores neurotróficos
 Neuroinmunotrofinas
 Agentes anti-inflamatorios

Reguladores de reacciones excitotóxicas
 Reguladores ionotrópicos
 Antagonistas NMDA
 AMPAkinas
 Reguladores metabotrópicos
 Moduladores de GluT
 Antagonistas del calcio

Antioxidantes
 Agentes vasoactivos
 Vasoendotrofinas

Tomado de Cacabelos et al., 2000

(APP, PS1, PS2), susceptibilidad genética (APOE, A2M), y asociaciones alélicas y/o genotípicas de riesgo; y (b) apoptosis neuronal.

2. Eventos patogénicos secundarios: (a) deposición de proteína b-amiloide (PBA) en placas seniles y vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía amiloidea); (b) alteraciones en el citoesqueleto neuronal en forma de ovillos neurofibrilares (NFT, neurofibrillary tangles; PHF, paired helical filaments) como consecuencia de la hiperfosforilación de proteínas tau; y (c) pérdida de contactos sinápticos y desarborización dendrítica.

3. Factores patogénicos terciarios: (a) alteración de los sistemas de neurotransmisión colinérgica, monoaminérgica, neuropeptidérgica y aminoacidérgica; (b) alteraciones neurotróficas, con fracaso de los mecanismos tróficos para el mantenimiento de la supervivencia neuronal; (c) disfunciones neuroinmunes, con activación de mecanismos microgliales; y (d) reacciones neuroinflamatorias en la vecindad de las placas seniles y áreas de lesión neuronal.

4. Eventos patogénicos cuaternarios: (a) reacciones excitotóxicas mediadas por glutamato; (b) alteraciones en la homeostasis del calcio iónico; (c) formación de radicales libres y peroxidación lipídica de membranas; (d) disfunciones mecánicas y rheológicas en la hemodinámica cerebral; y (e) disregulación de los mecanismos vasoendoteliales y alteraciones cerebrovasculares (Cacabelos, 1995, 1997, 1999; Cacabelos et al., 1998b, 1999a,c,

2000; Kalaria & Ince, 2000; De la Torre & Hachinski, 1997; Jenner, 1994; Benzi & Moretti, 1995; Beal, 1997; Yan et al., 1996; Mattson, 1998; Wolozin & Behl, 2000a,b).

GENÉTICA

Pocos años después de que Alois Alzheimer describiera la enfermedad en 1906 se pudo comprobar que la EA se acumulaba en determinadas familias (Pollen, 1993; Cacabelos, 1991, 1999). El conocimiento de la genética de la EA deriva de: estudios poblacionales, estudios familiares, estudios gemelares y estudios de genética molecular. De los estudios poblacionales y familiares se infiere la existencia de una EA familiar (EAF) y una EA esporádica (EAE), que los estudios de genética molecular no diferencian puesto que en ambas se expresan genes similares con frecuencias muy parecidas. Los estudios gemelares indican que la concordancia en gemelos monocigóticos (10-50%) es mucho más alta que en gemelos dicigóticos (0-9%). En los casos de EAF la herencia se manifiesta con un patrón autosómico dominante de penetrancia completa. Añadido a la documentación de genética poblacional previa a 1980, lo que realmente ha aportado luz sobre la genética de la EA han sido los estudios de genética molecular llevados a cabo en los últimos 20 años (véase Cacabelos, 1999; Roses, 1998; Harrington & Roth, 1997).

En la actualidad se conocen más de diez localizaciones genómicas potencialmente alteradas en la EA y se

Tabla 5

Clasificación genotípica de los diferentes tipos de enfermedad de Alzheimer

Tipo	Nomenclatura	Cromosoma	Locus	Gen	Fenotipo
I	EA-I	21	21q21	APP	EAP/F Autosómica dominante
II	EA-II	19	19cen-q13.2	APOE	EAT/E Polimórfica
III	EA-III	14	14q24.3	Presenilina-1	EAP/F Autosómica dominante
IV	EA-IV	1	1q31-q32	Presenilina-2	EAF Autosómica dominante
V	EA-V	12	12p11.23-q13.12	AD5	EAT Polimórfica
VI	EA-VI	12	12p13.3-p12.3	A2M	EAT Polimórfica
VII	EA-VII	17	17q11.2	BMH	EAT Polimórfica
VIII	EA-VIII	17	17q23	ACE1	EAT/Vasc/HTA Polimórfica
IX	EA-IX	17	17q21.1	TAU	EA/DFT Tauopática
X	EA-X	Varios	Varios	Varios	EA(mut)
XI	EA-XI	Varios	Varios	Varios	EA(sus)
XII	EA-XII	Mitocondrial	COI/COII	COI/COII	EA Heteroplásmica

DFT: Demencia frontotemporal
 EAE: Enfermedad de Alzheimer esporádica
 EAF: Enfermedad de Alzheimer familiar
 EAP: Enfermedad de Alzheimer precoz
 EAT: Enfermedad de Alzheimer tardía
 Mut: Mutacional
 Sus: Susceptibilidad

(Adaptado de Cacabelos, 1999)

distinguen diversas formas genéticas de EA (Tabla 5) asociadas a los genes APP/AD1, APOE/AD2, PS1/AD3, PS2/AD4, EAC12/AD5, A2M. Se conocen otras formas de demencia relacionadas, como la demencia frontotemporal (gen TAU), y otros loci de susceptibilidad (gen ACE1), así como mutaciones puntuales en el DNA mitocondrial (Cacabelos, 1999; Cacabelos et al., 1996b, 1999b; Hardy & Gwinn-Hardy, 1998). Todo ello sugiere que la EA es una entidad nosológica resultante de múltiples lesiones y/o asociaciones alélicas de riesgo que influyen sobre un potencial mecanismo de amiloidogénesis cerebral cuya disregulación multilocal puede conducir a la muerte prematura de las neuronas (Wolozin & Behl, 2000a,b). Hoy se conoce con cierto detalle molecular cómo los productos de los genes APOE, A2M, y presenilinas co-participan en la regulación del

procesamiento del APP, y cómo alteraciones en esta ruta metabólica inducen amiloidogénesis y formación de PBA (Price et al., 1998; Hardy & Gwinn-Hardy, 1998; Wolozin & Behl, 2000a,b). Pero éste no es el único mecanismo etiopatogénico prevalente para desarrollar una demencia degenerativa primaria. La emergencia de las tauopatías (Fig. 4), como formas de degeneración neuronal asociada a alteraciones en el gen de la proteína TAU, que se diferencian según las bandas de expresión electroforética de la proteína, así como la presencia de EA genuina en pacientes sin mutaciones aparentes en los genes hasta hoy identificados, parece sugerir que el fenotipo EA/demencia es la expresión multiforme de diversas alteraciones genotípicas.

Rastreando en las bases de datos del Proyecto Genoma Humano (PGH) hemos podido comprobar que en

Figura 4

Tauopatias		
Tipo I	Tipo II	Tipo III
Envejecimiento	Enfermedad de Pick	Parálisis Supranuclear Progresiva
Enfermedad de Alzheimer		Degeneración Córtrico-Basal
Síndrome de Down		Tauopatía Sistemática Múltiple
Complejo Parkinson-Demencia-Guam		Degeneración Nigro-Palido-Pontina
Enfermedad de Niemann-Pick	Familia Duch 1	
Prion-GSS-Tangle		
Familia A Seattle		

prácticamente todos los cromosomas de la especie *Homo sapiens*, excepto en el cromosoma 16, existen genes cuya disregulación puede dar lugar a alteraciones de la función neuronal y ulterior neurodegeneración, por lo que parece plausible que la demencia resulte de la acumulación evolutiva de defectos genómicos que propende a la eliminación selectiva, en fases post-reproductoras, de los individuos portadores en una especie altamente evo-

lucionada. Esta podría ser una forma de selección natural para compensar el exceso de población senil discapacitada o biológicamente mal dotada para hacer frente a una senectud cognitivamente funcional. Esta hipótesis asienta en tres postulados:

1. La demencia afecta a las estructuras cerebrales que regulan las funciones más desarrolladas de nuestra especie (lenguaje, intelecto, memoria, praxis).

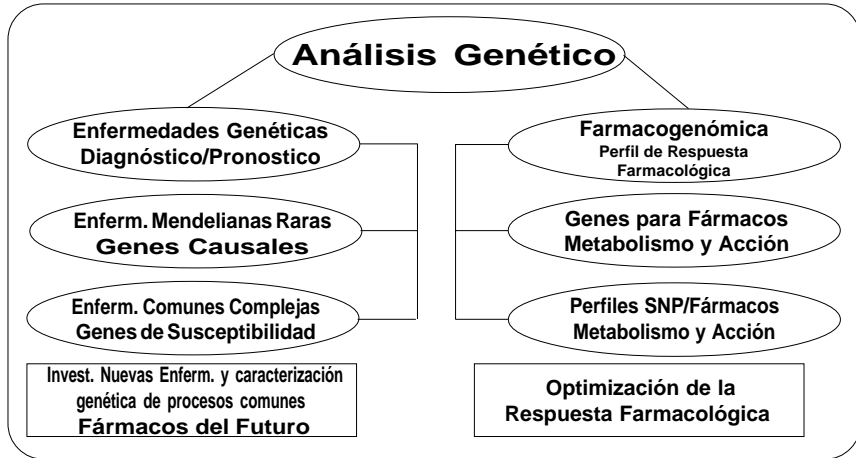
Tabla 6

Frecuencia de factores de riesgo asociados e influencia sobre la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer en la población española

Factores de riesgo genético	Frecuencia(%)	Edad de inicio (años)	Rango edad
APOE34	14.5	68 ± 9	53-77
APOE34	3.6	69 ± 2	67-71
APOE34+PS111	4.9	67 ± 4	63-73
APOE44+PS111	2.4	54 ± 6	50-59
APOE34+PS2(+)	6.1	68 ± 4	64-73
APOE44+PS2(+)	1.2	56 ± 0	56-56
APOF34+FOS(+)	4.9	62 ± 6	53-68
APOE44+FOS(+)	2.4	63 ± 5	60-67
APOE34+PS111+PS2(+)	6.1	63 ± 10	49-73
APOE44+PS111+PS2(+)	1.2	72 ± 0	72-72
APOE34+PS111+PS2+FOS	1.2	50 ± 0	50-50
Total Asociaciones Riesgo	48.9	--	49-77

Tomado de Cacabelos, 1999; Cacabelos et al., 1999b

Figura 5



2. La apoptosis, por principio, es un mecanismo de autorregulación celular en situaciones críticas.

3. La asociación de múltiples defectos genéticos y/o asociaciones alélicas anticipa la edad de aparición de la demencia (Cacabelos et al., 1999b) (Tabla 6).

El conocimiento de la genética de la EA es de gran utilidad para: ayuda diagnóstica, desarrollo de programas de farmacogenómica y puesta en marcha de planes de prevención en la población de alto riesgo (Cacabelos et al., 1996b, 2000; Cacabelos, 1996, 2000a,b; Roses, 1998, 2000) (Fig. 5). El screening genético debe usarse como ayuda diagnóstica de acuerdo a una serie de recomendaciones que se resumen en la tabla 7, teniendo en cuenta que la mejor evaluación genética es aquella que incluye el mayor número de genes. Para ello se están desarrollando kits genéticos y chips de DNA. También hay que considerar la enorme pluralidad genómica de la

EA, donde la distribución de genotipos y asociaciones alélicas de riesgo hace improbable que una única estrategia terapéutica sea eficaz para un amplio número de pacientes, lo cual plantea el imperativo de desarrollar programas de farmacogenómica (Cacabelos, 2000 a,b; Cacabelos et al., 2000; Roses, 2000; Evans & Relling, 1999; Issa, 2000).

Estudios recientes demuestran cómo el genotipo EA determina perfiles genotípicos diferentes en cuanto a edad de comienzo, curso evolutivo y grado de deterioro cognitivo, expresión central y periférica de PBA y ApoE, perfusión cerebrovascular, actividad bioeléctrica cerebral, respuesta terapéutica y grado de atrofia cerebral (Cacabelos, 1996; Cacabelos et al., 1994, 1996b, 2000).

APOPTOSIS

La apoptosis (muerte celular programada) es un proceso de autodestrucción celular dirigido desde el geno-

Tabla 7

Recomendaciones para el uso clínico del diagnóstico molecular en la enfermedad de Alzheimer

1. El uso de la genotipificación del APOE con fines predictivos en pacientes asintomáticos no es recomendable porque excluye aproximadamente al 50% de la población a riesgo, no es el único gen de susceptibilidad asociado a EA y su ausencia no elimina el riesgo de EA.
2. En pacientes con deterioro cognitivo y síntomas clínicos de EA, la presencia de APOE-4 confiere un alto riesgo de EA y refuerza el diagnóstico de EA; sólo se recomienda su uso como ayuda diagnóstica.
3. Puesto que la genotipificación exclusiva del APOE no garantiza la presencia o ausencia de EA, esta prueba aislada no debe usarse como único test diagnóstico.
4. El máximo valor diagnóstico de las pruebas de detección genética en la EA se consigue cuando, además del APOE, se analizan todos los otros genes potencialmente asociados a EA.
5. El diagnóstico molecular de E:A (pruebas de detección genética) debe ir siempre acompañado de una valoración clínica que cumpla criterios internacionales (DSMIV/NINCDS-ADRDA/ICD-10).
6. Las pruebas de detección genética con fines predictivos sólo tienen valor cuando se incluyen todos los genes asociados.
7. La utilización clínica, con fines diagnósticos y/o predictivos, del análisis genético en la EA debe acompañarse siempre de consejo genético pretest y postest, junto con soporte educacional y psicosocial.
8. Siempre y cuando decidan el paciente, los familiares y el médico de mutuo acuerdo el uso de pruebas de detección genética, con fines diagnósticos y/o predictivos, debe tenerse en cuenta que la información genética puede tener repercusiones negativas para el futuro del paciente o su familia en términos de empleo, seguros y status psicosocial.
9. En el momento actual se recomienda el uso del genotipado EA en programas de epidemiología genética a gran escala, investigaciones prospectivas para evaluar la incidencia de demencia debido al genotipo, homogeneización de grupos terapéuticos en ensayos clínicos, ayuda diagnóstica y estudios de farmacogenómica.
10. La utilización voluntaria de las pruebas de detección genética con fines predictivos debe llevar implícito un compromiso tácito de prevención futura y seguimiento de por vida para la población a riesgo

(Adaptado de Cacabelos, 1999)

ma nuclear para optimizar el destino teleológico de una célula, y se manifiesta como un fenómeno universal altamente conservado en todas las especies (Steller, 1995; Jacobson et al., 1997; Hengartner, 1996; Horvitz, 1999; Thompson, 1995; Chai et al., 2000). El fenómeno apoptótico se desarrolla en 3 fases (fase de inducción, fase efectora, fase de degradación), en las que participan mecanismos nucleares, citoplasmáticos, plasmalemas y mitocondriales. La apoptosis en mamíferos puede activarse a través de múltiples estímulos inductores y está regulada por genes proapoptó-

ticos y antiapoptóticos. En el caso de las neuronas existen diversos tipos de neurogenes (estructurales, funcionales, tanatogenes, ergogenes, oncogenes, autogenes, gerontogenes) cuya integridad da lugar al normal funcionamiento de las neuronas (Cacabelos, 1999). Cuando la alteración genética se produce en fases de desarrollo aparece atresia y/o teratogénesis; si la activación genética ocurre en fases de diferenciación puede ocurrir la oncogénesis, mientras que defectos genéticos que se activan tras la diferenciación neuronal dan lugar a disfunciones neuropsiquiátricas. Finalmente,

la neurodegeneración ocurre por activación poligénica entre las fases de maduración y envejecimiento.

En la EA la inducción de apoptosis puede ocurrir por señales primarias (endógenas) o secundarias (exógenas). Mecanismos alternativos en los que se producirían reacciones inflamatorias y proliferativas del entorno microglial y astrogial, con alteraciones en la membrana neuronal, podrían estar mediados por ceramida (Cacabelos, 1999; Cacabelos et al., 2000). Hoy existen bastantes fundamentos para explicar en una teoría global, incluyendo los principales eventos etiopatogénicos de la EA, los mecanismos por los cuales se produce la muerte neuronal prematura en base a un potencial fenómeno de apoptosis (Zhang et al., 1998; Wolozin & Behl, 2000a,b). A nivel molecular se ha visto cómo la inserción de la mutación PS1-L286V en neuronas en cultivo las hacía entrar en apoptosis; y a nivel sistémico se ha demostrado cómo en la EA, en la demencia vascular y en la enfermedad de Parkinson se produce una clara apoptosis linfocitaria inducida por anti-CD3 (Cacabelos et al, 2000). En el caso de la EA, la apoptosis linfocitaria es genotipo-específica y la asociación de genotipos de riesgo potencia el proceso de apoptosis.

DIAGNÓSTICO

La heterogeneidad de la EA, su complejidad genética y las múltiples for-

mas con que puede debutar una demencia, obligan a definir protocolos diagnósticos precisos que deben incluir los siguientes elementos procesales:

1. Definición de criterios diagnósticos (DSM-IV, NINCDS-ADRDA, ICD-10).
2. Evaluación clínica: general, psiquiátrica y neurológica.
3. Examen neuropsicológico: cognitivo, conductual y funcional.
4. Pruebas analíticas de laboratorio: sangre (bioquímica, hemograma, serología, ácido fólico, vitamina B12), orina y líquido cefalorraquídeo (excepcional).
5. Estudio de neuroimagen: estática (TAC, MRI) y dinámica (PET, SPECT, fMRI).
6. EEG y estudio cartográfico.
7. Estudio de hemodinámica cerebral y función cerebrovascular (ultrasonografía transcraneal).
8. Screening genético multifactorial (APP, APOE, PS1, PS2, c-FOS, A2M, ACE1, TAU17, mtDNA).
9. Pruebas específicas opcionales (PBA, Tau, ApoE)
10. Examen neuropatológico post-mortem para confirmación anatómopatológica (Cacabelos, 1996, 1997; Cacabelos et al., 1996b).

REFERENCIAS

- Abernethy, D.R., Schwartz, J.B. Calcium-antagonist drugs. *New Engl. J. Med.* 1999; 341:1447-1457.
- Adams, J.M., Cory, S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281:1322-131326.
- Adkins, J.C., Noble, S. Idebenone. A review of its use in mild to moderate Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1998; 9:403-419.
- Agrawal, S. Antisense oligonucleotides: Toward clinical trials. *Trends Biotech.*, 1996; 14:376-387.
- Alkon, D.L., Nelson, T.J., Zhao, W., Cavallaro, S. Time domains of neuronal Ca^{2+} signalling and associative memory: Steps through a calyculin, ryanodine receptor, K^+ channel cascade. *Trends Neurosci.*, 1998; 21:529-537.
- Alvarez, X.A., Laredo, M., Corzo, L. et al. Memory-enhancing effects of citicoline in elderly nondemented people. *Neurobiol. Aging* 1998; 19/4S:S184.
- Alvarez, X.A., Lombardi, V., Corzo, L. et al. Oral cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. *J. Neural Transm.*, 2000 (Suppl.):59:315-328.
- Alvarez, X.A., Miguel-Hidalgo, J.J., Fernández-Novoa, L., Díaz, J., Sempere, J.M., Cacabelos, R. Anapso: Neuroimmunotropic treatment in Alzheimer disease and neurodegenerative disorders. *CNS Drug Rev.*, 1997;3:181-206.
- Alvarez, X.A., Mouzo, R., Pichel, V. Et al. Effects of citicholine on cognitive performance, brain bioelectrical activity and brain hemodynamics in Alzheimer's disease patients: A double-blind placebo controlled study. *Ann. Psychiatry* 1999; 7:331-352.
- Alves-Rodrigues, A., Gregori, L., Figueiredo-Pereira, E. Ubiquitin, cellular inclusions and their role in neurodegeneration. *Trends Neurosci.*, 1998; 21:516-520.
- Anand, R., Gharabawi, G., Enz, A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, 1996; 8:109-116.
- Annaert, W., De Strooper, B. Presenilins: molecular switches between proteolysis and signal transduction. *Trend Neurosci.*, 1999; 22:439-443.
- Aravind, L., Dixit, V.M., Koonin, E.V. The domains of death: evolution of the apoptosis machinery. *Trends Biochem. Sci.*, 1999; 24:47-53.
- Ashkenazi, A., Dixit, V.M. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281:1305-1308.
- Bachman, D.L., Wolf, P.A., Linn, R., et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of Alzheimer type in the Framingham study. *Neurology* 1992; 42:115-119.
- Barr, P.J., Tomei, L.D. Apoptosis and its role in human disease. *Biotechnology* 1994; 12:487-493.
- Bartus, R.T. The calpain hypothesis of neurodegeneration: evidence for a common cytotoxic pathway. *Neuroscientist* 1997; 3:314-327.
- Beal, M.F. Oxidative damage in neurodegenerative disorders. *Neuroscientist* 1997; 3:21-27.
- Behl, C. Amyloid b-protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Tiss. Res.*, 1997; 290:471-480.
- Behl, C., Trapp, T., Skutella, T., Holsboer, F. Protection against oxidative stress-induced neuronal cell death-A novel role for RU486. *Eur. J. Neurosci.*, 1997; 9:912-920.
- Benzi, G., Moretti, A. Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease? *Neurobiol. Aging* 1995; 16:661-674.
- Bond, A.J. Drug-induced behavioural disinhibition. *CNS Drugs* 1998; 9:41-57.
- Bonn, D. Antihypertensive drugs can affect intellectual function. *Lancet* 1997; 350:1753.
- Bookheimer, S.Y., Strojwas, M.H., Cohen, M.S. et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N.Engl.J.Med.*, 2000; 343:450-456.
- Braak, H., Braak, E., Bohl, J. Neuropathology of the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Ann. Psychiatry* 1994; 4:39-56.
- Branch, A.D. A good antisense molecule is hard to find. *Trends Biochem. Sci.*, 1998; 23:45-50.
- Bredesen, D.E. Keeping neurons alive: The molecular control of apoptosis (Part I). *Neuroscientist* 1996; 2:181-190.
- Bredesen, D.E. Keeping neurons alive: The molecular control of apoptosis (Part II). *Neuroscientist* 1996; 2:211-216.
- Brüstle, O., Choudhary, K., Karram, K. Et al. Chimeric brains generated by intraventricular transplantation of fetal human brain cells into embryonic rats. *Nature Biotech.*, 1998; 16:1040-1044.
- Bryson, H.M., Benfield, P. Donepezil. *Drugs Aging* 1997; 10:234-239.
- Brzezinski, A. Melatonin in humans. *New Engl. J. Med.*, 1997; 336:186-195.
- Buckley, C.D., Pilling, D., Henriquez, N.V. et al. RGD peptides induce apoptosis by direct caspase-3 activation. *Nature* 1999; 397:534-539.
- Cacabelos, R. Growth hormone-releasing factor in mental disorders: A diagnostic marker and therapeutic alternative. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1989; 11:421-436.

- Cacabelos, R. Enfermedad de Alzheimer. J.R. Prous Editores, Barcelona, 1991.
- Cacabelos, R. New strategies for Alzheimer's disease treatment: pleiotropic drugs and multifactorial intervention. In: Alzheimer disease: Therapeutic strategies. E. Giacobini, R. Becker, Eds. Birkhäuser, Boston, 1994;493-498.
- Cacabelos, R. Demencia Senil. En: Enciclopedia Iberoamericana de Psiquiatría. Macropedia II. Vidal, G., Alarcón, R., Skepke, F.L., Eds., Panamericana, Buenos Aires, 1995a;359-381.
- Cacabelos, R. Tacrina: Primera generación de fármacos antidemencia. *Med. Clin.*, 1995b; 105:105-115.
- Cacabelos, R. Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). *Acta Neurol. Scand.*, 1996; Suppl. 165:72-84.
- Cacabelos, R. Dementia. In: Clinical Neuropsychiatry. T.H. Jobe, M. Gaviria, A. Kovilparambil, Eds. Blackwell Science, Massachusetts, 1997;73-122.
- Cacabelos, R. Tratado de Neurogeriatria. Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias. Epidemiología y Genética. Masson, Barcelona, 1999.
- Cacabelos, R. Pharmacogenomics in Alzheimer's Disease. *Drug News Perspect.*, 2000a; 13:252-254.
- Cacabelos, R. Multifactorial treatment in dementia and prevention in subjects at risk. En: Research and Practice in Alzheimer's Disease and Other Dementias. B. Vellas, J.L. Fitten, Eds, 2000b (en prensa).
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A. Estudio Sociodemográfico Castilla-León. Comunidad Autónoma de Castilla-León, 1999.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Fernández-Novoa, L., Lombardi, V. A pharmacogenomic approach to Alzheimer disease. *Acta Neurol. Scand.* 2000 (in press)
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Franco, A., Fernández-Novoa, L., Caamaño, J., Valle-Inclán, F. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia: psychometric assessment and immune function. *Ann. Psychiat.*, 1992a; 3:233-245.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Franco-Maside, A., Fernández-Novoa, L., Caamaño, J. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1993a; 695:321-323.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Franco-Maside, A., Fernández-Novoa, L., Caamaño, J. Influence of CDP-choline on cognition and interleukin-1b in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. In: Alzheimer's Disease and Related Disorders. M. Nicolini, P.F. Zatta, B. Corain, Eds. Advances in Biosciences Vol. 87. Pergamon Press, great Britain, 1993b;347-348.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Lombardi, V.M.R. Alzheimer's disease: Pharmacoeconomics, glutamate-induced neurodegeneration and preventive strategies. *Ann. Psychiatry* 1999a; 7:195-239.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Lombardi, V. et al. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. From psychotropic drugs and cholinesterase inhibitors to pharmacogenomics. *Drugs Today*, 2000; 36:415-499.
- Cacabelos, R., Beyer, K., Lao, J.I., Mesa, M.D., Fernández-Novoa, L. Association of genetic risk factors and a novel mutation in the predicted TM2 domain of the presenilin 2 gene in late-onset AD. In: Alzheimer's Disease and Related Disorders. K. Iqbal, D.F. Swaab, B. Winblad, H.M. Wisniewski, Eds., Wiley, Chichester, 1999b;93-102.
- Cacabelos, R., Caamaño, J., Gómez, M.J., Fernández-Novoa, L., Franco-Maside, A., Alvarez, X.A. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease. Cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1996a; 777:399-403.
- Cacabelos, R., Caamaño, J., Gómez, M.J. et al. Treatment of Alzheimer's disease with CDP-choline: Effects on mental performance, brain electrical activity, cerebrovascular parameters, and cytokine production. *Ann. Psychiat.*, 1995; 5:295-315.
- Cacabelos, R., Franco-Maside, A., Alvarez, X.A. Influence of the somatotropinergic system on mental function and psychomotor activity: environmental factors, development, cognition, and neuropsychiatric disorders. In: Human growth: Basic and clinical aspects. M. Hernández, J. Argente, Eds. Elsevier, Holland 1992b;161-172.
- Cacabelos, R., Lao, J.I., Beyer, K., Alvarez, X.A., Franco-Maside, A. Genetic testing in Alzheimer's disease: APOE genotyping and etiopathogenic factors. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1996b; 18(Suppl. A):161-179.
- Cacabelos, R., Niigawa, H., Rodríguez-Arnan, M.D., Gómez-Pan, A., Nishimura, T. Influence of somatostatin and growth hormone releasing factor on behavior. Clinical and therapeutic implications in neuropsychiatric disorders. *Horm. Res.*, 1988; 29:129-132.
- Cacabelos, R., Nordberg, A., Caamaño, J. Molecular strategies for the first generations of anti-dementia drugs (I). Tacrine and related disorders. *Drugs Today* 1994; 30:295-337.
- Cacabelos, R., Pérez del Tío, L., Sellers, A. Caregivers perception on dementia-associated social, economic and health problems: Socioeconomic study in the Spanish population. *Jap. J. Geriat. Psychiat.*, 1998a; 9:133-139.

- Cacabelos, R., Rodríguez, B., Carrera, C., Beyer, K., Lao, J.I., Sellers, M.A. Behavioral changes associated with different apolipoprotein E genotypes in dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 1997; 11(Suppl. 4):S27-S34.
- Cacabelos, R., Rodríguez, B., Carrera, C., Caamaño, J., Beyer, K., Lao, J.I., Sellers, M.A. APOE-Related frequency of cognitive and noncognitive symptoms in dementia. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1996c; 18:693-706.
- Cacabelos, R., Takeda, M., Winblad, B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: Preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriat. Psychiat.*, 1999c; 14:3-47.
- Cacabelos, R., Winblad, B., Eikelenboom, P. Eds. Inflammation and neuroimmunotropic activity in Alzheimer's disease. *Neurogerontology & Neurogeriatrics Vol. 2*, Prous Science, Barcelona, 1998b.
- Cameron, H.A., McKay, R.D.G. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature Neurosci.*, 1999; 2:894-897.
- Chai, J., Du, C., Wu, J., Wang, X., Shi, Y. Structural and biochemical basis of apoptotic activation by Smac/DIABLO. *Nature* 2000; 406:855-862.
- Cheng, E.H.Y., Kirsch, D.G., Clem, R.J. et al. Conversion of Bcl-2 to a Bax-like death effector by caspases. *Science* 1997; 278:1966-1968.
- Chenn, A., Walsh, C.A. Cranking it up a Notch. *Science* 1999; 286:689-690.
- Corey-Bloom, J., Anand, R., Veach, J. A randomised trial evaluating the efficacy and safety of ENA-713, a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J. Geriat. Psychopharmacol.*, 1998; 1:55-65.
- Dalvi, A., Ford, B. Antiparkinsonian agents. Clinically significant drug interactions and adverse effects, and their management. *CNS Drugs* 1998; 9:291-310.
- Davies, A.M. The Bcl-2 family of proteins, and the regulation of neuronal survival. *Trends Neurosci.*, 1995; 18:355-358.
- De la Torre, J.C., Hachinski, V. Eds. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, Vol. 826, 1997.
- Devanand, D.P., Marder, K., Michaels, K.S. et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiat.*, 1998; 155:1512-1520.
- Dorrell, S. Untangling Alzheimer's disease with beta-secretase inhibitors. *Drug Discovery Today* 2000; 5:316-317).
- Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., D'Agostino, R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease. A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch. Neurol.*, 2000; 57:808-813.
- Evans, W.E., Relling, M.V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487-491.
- Fahn, S. Levodopa-induced neurotoxicity. Does it represent a problem for the treatment of Parkinson's disease? *CNS Drugs* 1997; 8:376-393.
- Fisher, A., Haring, R., Pittel, Z. et al. M1 muscarinic agonists: from treatment toward delaying progression of Alzheimer's disease. In: *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. A. Fisher, I. Hanin, M. Yoshida, Eds. Plenum Press, New York, 1998;515-522.
- Fisher, A. Muscarinic receptor agonists in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 12:197-214.
- Flax, J.D., Aurora, S., Yang, C. Et al. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes. *Nature Biotech.*, 1998; 10:33-1039.
- Forette, F., Seux, M.L., Staesen, J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Sys-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-1351.
- Freeman, M.P., Stoll, A.L. Mood stabilizer combinations: A review of safety and efficacy. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155:12-21.
- Geddes, B.J., Harding, T.C., Lightman, S.L., Uney, J.B. Long-term gene therapy in the CNS: Reversal of hypothalamic diabetes insipidus in the Brattleboro rat by using an adenovirus expressing arginine vasopressin. *Nature Medicine* 1997; 3:1402-1404.
- Giacobini, E. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy. Do they work? In: *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. A. Fisher, I. Hanin, M. Yoshida, Eds. Plenum Press, New York, 1998;571-577.
- Giacobini, E. Alzheimer's disease: From the cholinergic hypothesis to cholinergic treatment. *Ann. Psychiatry* 1999; 7:187-193.
- Goedert, M., Crowther, R.A., Spillantini, M.G. Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron* 1998; 21:955-958.
- Goedert, M., Spillantini, M.G., Crowther, R.A. et al. Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. *Nature Medicine* 1999; 5:454-457.
- Gracon, S.I., Knapp, M.J., Berghoff, W.G. et al. Safety of tacrine: clinical trials. Treatment IND, and postmarketing experience. *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 1998; 12:93-101.
- Grad, B.R., Rozencaiw, R. The role of melatonin and serotonin in aging: update. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18:283-295.

- Green, D.R., Reed, J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312.
- Greenough, W.T., Cohen, N.J., Juraska, J.M. New neurons in old brains: learning to survive. *Nature Neurosci.*, 1999; 2:203-205.
- Haass, C. Dead end for neurodegeneration? *Nature* 1999; 399:204-205.
- Haass, C., De Strooper, B. The presenilins in Alzheimer's disease-Proteolysis holds the key. *Science* 1999; 286:916-919.
- Ham, R.J. Clinical efficacy of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease: Case studies. *Advances in Therapy*, 1997; 14:223-233.
- Hannun, Y.A. Obeid, L.M. Ceramide: an intracellular signal for apoptosis. *Trends Biochem. Sci.*, 1995; 20:73-77.
- Hardy, J., Gwinn-Hardy, K. Genetic classification of primary degenerative disease, *Science* 1998; 282:1075-1079.
- Harkany, T., Hortobagyi, T., Sasvari, M. et al. Neuroprotective approaches in experimental models of β -amyloid neurotoxicity: relevance to Alzheimer's disease. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1999; 23:963-1008.
- Harrington, C.H., Colaco, C.A.L.S. Alzheimer's disease. A glycation connection. *Nature* 1994; 370:247-248
- Hengartner, M.O. Programme cell death in invertebrates. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1996; 6:34-38.
- Hengartner, M.O., Ellis, R.E., Horvitz, H.R. *Caenorhabditis elegans* gene *ced-9* protects cells from programmed cell death. *Nature* 1992; 356:494-499.
- Herrschaft, H. Advances in the management of stroke. The role of piracetam. *CNS Drugs* 1998; 9(Suppl. 1):1-59.
- Himi, T., Ishizaki, Y., Murota, S. A caspase inhibitor blocks ischaemia-induced delayed neuronal death in the gerbil. *Eur. J. Neurosci.*, 1998; 10:777-781.
- Hofmann, K., Dixit, V.M. Ceramide in apoptosis-does it really matter? *Trends Biochem. Sci.*, 1998; 23:374-377.
- Hong, M., Zhukareva, V., Vogelsberg-Ragaglia, V. Et al. Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17.
- Horvitz, H.R. Genetic control of programme cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Cancer Res.*, 1999; 59:1701-1706.
- Iqbal, K., Alonso, A., Gong, C.X. et al. Alzheimer neurofibrillary degeneration: a feasible and key target for therapeutics. In: *Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy*. Becker, R., Giacobini, E. Eds. Birkhäuser, Boston, 1996;31-36.
- Issa, A.M. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *Trend Pharmacol. Sci.*, 2000; 21:247-252.
- Jacobson, M.D., Weil, M., Raff, M.C. Programme cell death in animal development. *Cell* 1997; 88:347-354.
- Jenner, P. Oxidative damage in neurodegenerative diseases. *Lancet* 1994; 344:796-798.
- Kalaria, R.N., Ince, P. Vascular factors in Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, Vol. 903, 2000.
- Katona, C.L.E., Hunter, B.N., Bray, J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int. J. Geriat. Psychiatry* 1998; 13:100-108.
- Kinosian, B.P., Stallard, E., Lee, J.H. et al. Predicting 10-year care requirements for older people with suspected Alzheimer's disease. *J. Am. Geriat. Soc.*, 2000; 48:631-638.
- Knapp, M.J., Knopman, D.S., Solomon, P.R. et al. A 30-week, randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:985-991
- Knapp, M., Wilkinson, D., Wigglesworth, R. The economic consequences of Alzheimer's disease in the context of new drug developments. *Int. J. Geriat. Psychiat.*, 1998; 13:531-534.
- Kopyov, O.V., Jaques, S., Eagle, K.S. Fetal transplantation for the treatment of neurodegenerative diseases. Current status and future potential. *CNS Drugs* 1998; 9:77-83.
- Kroemer, G., Zamzami, N., Susin, S.A. Mitochondrial control of apoptosis. *Immunol. Today* 1997; 18:44-51.
- Kurz, A. Managing treatment expectation in Alzheimer's disease. *Alzheimer Insights* 1998; 4:1-3.
- Lamb, B.T. Presenilins, amyloid-beta and Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 1997; 3:28-29.
- Leys, D., Pasquier, F. Prevention of dementia: Sys-Eur trial. *Lancet* 1999; 353:236.
- Li, Y.M., Dickson, D.W. Enhanced binding of advanced glycation end products (AGE) by ApoE4 isoform links the mechanism of plaque deposition in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 1997; 226:155-158.
- Li, J.J., Surini, M., Catsicas, S., Kawashima, E., Bouras, C. Age-dependent accumulation of advanced glycosylation end products in human neurons. *Neurobiol. Aging* 1995; 16:69-76.
- Liggins, J., Furth, A.J. Role of protein-bound carbonyl groups in the formation of advanced glycation end products. *Biochem. Biophys. Acta* 1997; 1361:123-130.
- Linnik, M.D. Programmed cell death in cerebral ischemia. Therapeutic implications. *CNS Drugs* 1995; 3:239-244.

- Liu, B., Anderson, G., Mittmann, N., To, T., Axcell, T., Shear, N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351:1303-1307.
- Lopez, A.D., Murray, C.C.J.L. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Med.*, 1998; 4:1241-1243.
- Lucotte, G., Odouze, C., Michel, B-F. Apolipoprotein E genotype allele e4 and response to tacrine in Alzheimer's disease. *Alzheimer Res.*, 1996; 2:101-102.
- Lupas, A., Flanagan, J.M., Tamura, T., Baumeister, W. Self-compartmentalizing proteases. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:399-404.
- Madsen, A.L., Keiding, N., Karle, A., Esbjerg, S., Hemmingsen, R. Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet* 1998; 352:784-785.
- Markesbery, W.R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997; 23:134-147.
- Martin, J.B. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *New Engl. J. Med.*, 1999; 340:1970-1980.
- Marzo, I., Brenner, C., Zamzani, N. Et al. Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis. *Science* 1998; 281:2027-2031.
- Mattson, M.P. Modification of ion homeostasis by lipid peroxidation: roles in neuronal degeneration and adaptive plasticity. *Trends Neurosci.*, 1998; 21:53-57.
- Mattson, M.P., Guo, Q. The presenilins. *Neuroscientist* 1999; 5:112-124.
- Mayeux, R., Sano, M. Treatment of Alzheimer's disease. *N.Engl.J.Med.*, 1999; 341:1670-1679.
- McClellan, K.J., Benfield, P. Eptastigmine. *CNS Drugs* 1998; 9:69-75.
- McKee, M., Jacobson, B. Public health in Europe. *Lancet* 2000; 356:665-670.
- Millet, B., Bayle, F-J; Olié, J-P. Prospects for anxiolytic therapy: a reflection from different viewpoints. *Drug Discov. Today* 1998; 3:471-479.
- Morimoto, R.I., Santoro, M.G. Stress-inducible responses and heat-shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotech.*, 1998; 16: 833-838.
- Morris, M.C., Beckett, L.A., Scherr, P.A. et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 1998; 12:121-126.
- Morris, J.C., Cyrus, P.A., Orazem, J. et al. Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1222-1230.
- Mulnar, R.A., Cotman, C.W., Kawas, C. et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 238:1007-1015.
- Murayama, O., Murayama, M., Honda, T., Sun, X., Nihonmatsu, N., Takashima, A. Twenty-nine missense mutations linked with familial Alzheimer's disease alter the processing of presenilin 1. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1999; 23:905-913.
- Murphy, M.F., Hardiman, S.T., Nash, R.J. et al. Evaluation of HP-029 (velnacrine maleate) in Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1991; 640:253-262.
- Nicholson, D.W. ICE/CED3-like proteases as therapeutic targets for the control of inappropriate apoptosis. *Nature Biotech.*, 1996; 14:297-301.
- Nicholson, D.W.; Thornberry, N.A. Caspases: killer proteins. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:299-306.
- Noble, S., Wagstaff, A.J. Propentofylline. *CNS Drugs* 1997; 8:257-264.
- Odouze, C., Michel, B.F., Berthene, P., Clavel, C., Lucotte, G. Apolipoprotein E-4 allele predicts a positive response to tacrine in Alzheimer's disease. *Alzheimer Report* 1998; 1:13-16.
- Pahor, M., Guralnik, J.M., Ferrucci, L. et al. Calcium channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348:493-497.
- Pollen, D.A. *Hanna's Heirs. The quest for the genetic origin of Alzheimer's disease.* Oxford University Press, New York, 1993.
- Pollman, M.J., Hall, J.L., Mann, M.J., Zhang, L., Gibbons, G.H. Inhibition of neointimal cell bcl-x expression induces apoptosis and regression of vascular disease. *Nature Medicine* 1998; 4:222-227.
- Pollock, B.G., Mulsant, B.H., Nebes, R. Et al. Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155:1110-1112.
- Price, D.L., Sisodia, S.S., Borchelt, D.R. Genetic neurodegenerative diseases: The human illness and transgenic models. *Science* 1998; 282:1079-1083.
- Prihar, G., Verkniemi, A., Pérez-Tur, J., Crook, R. Et al. Alzheimer disease PS-1 exon 9 deletion defined. *Nature Medicine* 1999; 5:1090.
- Pronk, G.J., Pamer, K., Amiri, P., Williams, L.T. Requirement of an ICE-like protease for induction of apoptosis and ceramide generation by REAPER. *Science* 1996; 271:808-810.
- Reed, J.C. Double identity for proteins of the Bcl-2 family. *Nature* 1997; 387:773-776.
- Rocca, W.A., Amaducci, L. Epidemiology of Alzheimer's disease. En: *Neuroepidemiology: A Tribute to Bruce Schoenberg.* CRC, Boca Raton, 1991;55-96.

- Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., Friedhoff, L.T. and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:136-145.
- Roses, A.D. Alzheimer diseases: A model of gene mutations and susceptibility polymorphisms for complex psychiatric diseases. *Am. J. Med. Genet.*, 1998; 81:49-57.
- Roses, A.D. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000; 355:1358-1361.
- Roy, M., Sapolsky, R. Neuronal apoptosis in acute necrotic insults: why is this subject such a mess? *Trends Neurosci.*, 1999; 22:419-422.
- Russell, D.S., Widnell, K.L., Nestler, E.J. Antisense oligonucleotides: new tools for the study of brain function. *Neuroscientist* 1996; 2:79-82.
- Sack, R.L., Lewy, A.J., Hughes, R.J., McArthur, A.J., Blood, M.L. Melatonin as a chronobiotic drug. *Drug News Perspectives* 1996; 9:325-332.
- Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New Engl. J. Med.*, 1997; 336:1216-1222.
- Schachter, A.S., Davis, K.L. Guidelines for the appropriate use of cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 11:281-288.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W. et al. Immunization with amyloid-b attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400:173-177.
- Schenk, D.B., Seubert, P., Lieberburg, I., Wallace, J. Beta-peptide immunization. A possible new treatment for Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2000; 57:934-936.
- Scheper, W., Annaert, W., Cupers, P., Saftig, P., De Strooper, B. Function and dysfunction of the presenilins. *Alzheimer Report* 1999; 2:73-81.
- Schierle, G.S., Hansson, O., Leist, M., Nicotera, P., Widner, H., Brundin, P. Caspase inhibition reduces apoptosis and increases survival of nigral transplants. *Nature Medicine* 1999; 5:97-100.
- Schneider, L., Olin, J.T. Efficacy of acute treatment for geriatric depression. *Intern. Psychogeriatr.*, 1995; 7(Suppl.):7-25.
- Schwartz, L.M., Milligan, C.E. Cold thoughts of death: the role of ICE proteases in neuronal cell death. *Trends Neurosci.*, 1996; 19:555-562.
- Schwartz, L.M., Osborne, B.A. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. *Immunol. Today* 1993; 14:582-590.
- Siddiqui, M.F., Levey, A.I. Cholinergic therapies in Alzheimer's disease. *Drugs Future* 1999; 24:417-424.
- Slotten, H.A., Krekling, S. Does melatonin have an effect on cognitive performance? *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21:673-680.
- Snyder, E.Y. Neural stem-like cells: developmental lessons with therapeutic potential. *Neuroscientist* 1998; 4:408-425.
- Sobow, T.M., Kloszewska, I., Karlinska, I. Addition of vitamin E to donepezil as a treatment for Alzheimer's disease. *Alzheimer Report* 1999; 2:143-146.
- Soto, C. Amyloid disrupting drugs. Potential in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 12:347-356.
- Soto, C., Sigurdsson, E.M., Morelli, L., Kumar, B.A., Castaño, E.M., Grangioni, B. b-Sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: Implications for Alzheimer's therapy. *Nature Medicine* 1998; 4:822-826.
- Spillantini, M.G., Goedert, M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.*, 1998; 21:428-433.
- Steller, H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267:1445-1449.
- Sramek, J.J., Anand, R., Wardle, T.S. et al. Safety/tolerability trial of SDZ-ENA-713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life Sci.*, 1996; 58:1201-1207.
- Sramek, J.J., Cutler, N.R. Recent developments in the drug treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1999; 14:359-373.
- Sramek, J.J., Hourani, J., Jhee, S.S. et al. NXX-066 in patients with Alzheimer's disease: a bridging study. *Life Sci.*, 1999; 64:1215-1221.
- Stoppe, G., Brandt, C.A., Staedt, J.H. Behavioural problems associated with dementia. The role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999; 14:41-54.
- Sweet, R.A., Pollock, B.G. Newer Atypical antipsychotics. *Drugs Aging* 1998; 12:115-128.
- Summers, W.K., Viesselman, J.O., Marsh, G.M., Candelora, K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia: Pilot study in twelve patients. *Biol. Psychiatry* 1981; 16:145-153.
- Sutton, K.G., McRoy, J.E., Guthrie, H., Murphy, T.H., Snutch, T.P. P/Q-type calcium channels mediate the activity-dependent feedback of syntaxin-1a. *Nature* 1999; 401:800-804.
- Tang, X.C., Han, Y.F. Pharmacological profile of Huperzine A, a novel acetylcholinesterase inhibitor from Chinese herb. *CNS Drug Rev.*, 1999; 5:281-300.
- Tang, X.C., He, X.C., Bai, D.L. Huperzine A: A novel acetylcholinesterase inhibitor. *Drugs Future* 1999; 24:647-663.
- Taylor, M.F., Wiederholt, K., Sverdrup, F. Antisense oligonucleotides: a systematic high-throughput approach to target

- validation and gene function determination. *Drug Discovery Today* 1999; 4:562-567.
- Taylor, J.K., Zhang, Q.Q., Wyatt, J.R., Dean, N.M. Induction of endogenous Bcl-xS through the control of Bcl-x pre-mRNA splicing by antisense oligonucleotides. *Nature Biotech.*, 1999; 17:1097-1104.
- Tanzi, R.E. Caspases land on APP: One small step for apoptosis, one giant leap for amyloidosis? *Nature Neurosci.*, 1999; 2:585-586.
- Thal, L.J., Carta, A., Doody, R. et al. Prevention protocols for Alzheimer disease. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 1997; 11(Suppl. 3):46-49.
- Thapa, P.B., Gideon, P., Cost, T.W., Milam, A.B., Ray, W.A. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339:875-882.
- Thome, J., Rösler, M., Johr, M., Sakai, N., Riederer, P., Münch, G. Advanced glycation end product (AGE) inhibition as a possible pharmacotherapeutic strategy in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Future* 1999; 24:411-416.
- Thompson, C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267:1456-1462.
- Thornberry, N.A., Lazebnik, Y. Caspases: Enemies within. *Science* 1998; 281:1312-1316.
- Tuszynski, M.H. Gene therapy: Applications to the neurosciences and to neurological diseases. *Neuroscientist* 1998; 4:398-407.
- Vane, J.R., Bakhle, Y.S., Botting, R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1998; 38:97-120.
- Varshavsky, A. The ubiquitin system. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:383-387.
- Villa, P., Kaufmann, S.H., Earnshaw, W.C. Caspases and caspase inhibitors. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:388-393.
- Vitek, M.P., Bhattacharya, K., Glendening, J. Et al. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 1994; 91:4766-4770.
- Vlassara, H., Brownlee, M., Cerami, A. High-affinity receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: A potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82:5588-5592.
- Vlassara, H., Bucala, R., Striker, L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: Biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab. Invest.*, 1994; 70:138-151.
- Vogel, G. Tau protein mutations confirmed as neuron killers. *Science* 1998; 280:1524-1525.
- Weijer, C., Goldsand, G., Emanuel, E.J. Protecting communities in research: current guidelines and limits of extrapolation. *Nature Genetics* 1999; 23:275-280.
- White, K., Grether, M.E., Abrams, J.M., Young, L., Farrell, K., Steller, H. Genetic control of programmed cell death in *Drosophila*. *Science* 1994; 264:677-683.
- Wilcock, G., Wilkinson, D. Galanthamine hydrobromide: interim results of a group of comparative, placebo-controlled study of efficacy and safety in patients with a diagnosis of senile dementia of the Alzheimer type. In: *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics*. K. Iqbal, B. Winblad, Nishimura, T., Takeda, M., Wisniewski, H.M. Eds., Wiley, Chichester, 1997;661-664.
- Wimo, A., Jönsson, B., Karlsson, G., Winblad, B. Eds. *Health economics of dementia*. Wiley, Chichester, 1998.
- Windisch, M., Gschanes, A., Hutter-Paier, B. Neurotrophic activities and therapeutic experience with a brain derived peptide preparation. *J. Neural Transm., 1998; Supp. 53:289-298*.
- Windisch, M., Hutter-Paier, B., Gschanes, A. The usefulness of neurotrophic factors for treatment of Alzheimer's disease. *Ann. Psychiat.*, 1999; 7:171-186.
- Wolfe, M.S., Xia, W., Ostaszewski, B.L., Diehl, T.S., Kimberly, W.T., Selkoe, D.J. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. *Nature* 1999; 398:513-517.
- Wolozin, B., Behl, C. Mechanisms of neurodegenerative disorders. Part 1: Protein aggregates. *Arch. Neurol.*, 2000a; 57:793-796.
- Wolozin, B., Behl, C. Mechanisms of neurodegenerative disorders. Part 2: Control of Cell Death. *Arch. Neurol.*, 2000b;57:801-804.
- Wonnacott, S., Marks, M.J. Nicotine: not just for cigarettes anymore. *Drug Discovery Today* 1999; 4:490-492.
- Wong, I.C.K., Tavernor, S.J., Tavernor, R.M.E. Psychiatric adverse effects of anticonvulsant drugs. Incidence and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1997; 8:492-509.
- Yan, S.D., Chen, X., Fu, J. et al. RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382:685-691.
- Zhang, Z., Hartmann, H., Do, V.M. et al. Destabilization of β -catenin by mutations in presenilin-1 potentiates neuronal apoptosis. *Nature* 1998; 395:698-702.
- ZumBrunnen, T.L., Jann, M.W. Drug interactions with antipsychotic agents. Incidence and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; 9:381-401.