



Τεύχος 9^ο - Άρθρο 4^ο

**ΕΘΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΗΡΑΝΣΗΣ (ΗΠΑ) –
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER
ΓΙΑ ΤΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER**

Προσχέδιο, 8 Ιουλίου, 2011.

Μετάφραση – επιμέλεια: Τσίντου Μαγδαληνή*

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

*Editor in Chief, reviewer, webmaster.



Συνοπεύθονοι: Montine και Hyman

Μέλη: Beach, Bigio, Cairns, Dickson, Duyckaerts, Frosch, Masliah, Mirra, Nelson, Phelps, Schneider, Trojanowski, and Vinters

Τα τρέχοντα συναινετικά κριτήρια για τη νευροπαθολογοανατομική διάγνωση της νόσου του Alzheimer (AD), οι συναινετικές συστάσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Γήρανσης / Ινστιτούτου Reagan της Εταιρείας Νόσου Alzheimer για τη μεταθανάτια διάγνωση της νόσου Alzheimer ή κριτήρια NIA-Reagan,[1] δημοσιεύθηκαν το 1997 (εφεξής "κριτήρια του 1997"). Οι γνώσεις για την AD και τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την κλινική έρευνα έχουν από τότε προοδεύσει ουσιαστικά και έχουν καταστήσει αναγκαία αυτή την επικαιροποιημένη έκδοση για τη νευροπαθολογοανατομική αξιολόγηση της AD.



Αναθεωρημένα νευροπαθολογοανατομικά κριτήρια για τη νόσο Alzheimer

Τα κριτήρια που προτείνονται εδώ για τη νευροπαθολογοανατομική αξιολόγηση της AD διαφέρουν από τα κριτήρια του 1997 από πολλές απόψεις.

Τα κριτήρια του 1997 απαιτούν ένα ιστορικό άνοιας, δεδομένου ότι σχεδιάστηκαν για να βοηθήσουν στην απάντηση της ερώτησης του κατά πόσον η AD αποτελεί τη βασική αιτία άνοιας του ασθενούς. Από κλινικής άποψης, η έννοια της AD έχει εξελιχθεί έτσι ώστε να συμπεριλάβει ασθενείς με ηπιότερα συμπτώματα, [2] συμπεριλαμβανομένης της πρότασης ότι υπάρχει μια προκλινική φάση της ασθένειας.[3] Επιπλέον, τα δεδομένα που έχουν προκύψει καταδεικνύουν ότι τουλάχιστον ορισμένα άτομα, που σε όλες τις αναφορές ήταν γνωστικά ανέπαφα κατά τη διάρκεια της ζωής, βρέθηκε στη νεκροψία ότι έχουν ένα σχετικά υψηλό επίπεδο νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD.[4, 5] Πράγματι, υπάρχει τώρα ουσιαστική απόδειξη που δείχνει ότι οι παθοφυσιολογικές διεργασίες της AD είναι παρούσες στον εγκέφαλο πολύ πριν από την εμφάνιση των υποκειμενικών ή αντικειμενικών ελλειμμάτων.[3] Υπάρχει συναίνεση να προσδιοριστεί επακριβώς ο κλινικο-παθολογοανατομικός όρος «νόσος Alzheimer» από τη νευροπαθολογοανατομική αλλαγή της AD. Το πρώτο, αναφέρεται στα κλινικά σημεία και συμπτώματα των γνωστικών και συμπεριφοριστικών αλλαγών που είναι χαρακτηριστικές για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν ουσιαστική νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD και είναι το επίκεντρο των πρόσφατων NIA-AA επιχορηγούμενων συναινετικών αναφορών σε τρία καθορισμένα στάδια με μια κλινική συνέχεια, που περιλαμβάνουν προκλινική,[3] ήπια γνωστική εξασθένηση,[2] και άνοια.[6] Το τελευταίο αφορά την παρουσία και την έκταση των νευροπαθολογοανατομικών αλλαγών της AD που παρατηρήθηκαν κατά τη νεκροψία, ανεξάρτητα από την κλινική κατάταξη.



Τα τρέχοντα κριτήρια παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με τις κλινικο-παθολογοανατομικές συσχετίσεις σε παθολογοανατόμους αναφέροντας ευρήματα νεκροψίας με βάση τη βιβλιογραφία και την ανάλυση της βάσης δεδομένων του Εθνικού Συντονιστικού Κέντρου Alzheimer (NACC). Τονίζουν τη σημασία της αξιολόγησης των μη-AD εγκεφαλικών βλαβών στην αναγνώριση των κοινών συνθηκών συννοσηρότητας σε γνωστικά εξασθενημένους ηλικιωμένους. Πράγματι, τα παθολογοανατομικά ευρήματα για όλες τις ενδυνάμει συνεισφέρουσες νόσους πρέπει να καταγράφονται και στη συνέχεια να ενσωματώνονται με τα κλινικά ευρήματα στη νευροπαθολογοανατομική αναφορά για κάθε άτομο.

Νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD

Υπάρχουν αρκετές χαρακτηριστικές νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές στην AD, εκ των οποίων τα νευροϊνιδικά τούλπια (NFT) και οι γεροντικές πλάκες θεωρούνται ουσιαστικές για τη νευροπαθολογοανατομική διάγνωση της AD (**κείμενο πλαισίου 1**). Τα NFT μπορούν να καταστούν ορατά με μια ποικιλία ιστοχημικών χρώσεων ή με ανοσοϊστοχημεία που στρέφεται εναντίον επιτόπων tau ή φωσφο- tau. Τα NFT συνήθως παρατηρούνται στις στεφανιαίες περιοχές στις αρχές του νόσου αλλά, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, αφορούν επίσης και άλλες περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του συνειρμικού φλοιού και μερικών υποφλοιϊκών πυρήνων.[7] Τα κριτήρια του 1997 χρησιμοποίησαν ένα σύστημα σταδιοποίησης για τα NFT που περιγράφηκε από τους Braak και Braak,[8] που προτείνει έξι στάδια που μπορούν να μειωθούν σε τέσσερα με βελτιωμένη αξιοπιστία μεταξύ-εκτιμήσεων: [9] Χωρίς NFT, στάδια I/II με NFT κατά κύριο λόγο στον ενδορινικό φλοιό και σε στενά σχετιζόμενες περιοχές, στάδια III/IV με NFT πιο άφθονα στον ιππόκαμπο και στην αμυγδαλή ενώ εκτείνονται ελαφρώς στο συνειρμικό φλοιό και στάδια V/VI με NFT ευρέως



κατανεμημένα σε ολόκληρο το νεοφλοιό* και εμπλέκοντας τελικά πρωτεύουσες κινητικές και αισθητηριακές περιοχές. Τα νημάτια νευροπλήματος και οι δυστροφικοί νευρίτες, βλάβες που συχνά σχετίζονται με τα NFT, πιθανόν αντιπροσωπεύουν δενδρίτες και άξονες σώματος που εμπεριέχει NFT, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την περαιτέρω ανάλυση της νόσου [10], αλλά δεν αποτελούν μέρος της σταδιοποίησης NFT.

*Ο νεοφλοιός αναφέρεται στο εξελικτικά πιο πρόσφατο τμήμα του εγκεφαλικού φλοιού, που χαρακτηρίζεται από νευρικά κύτταρα τοποθετημένα σε έξι επίπεδα, και είναι συνώνυμο με τον "ισοφλοιό" και το "νεοχτώνιο".

Οι γεροντικές πλάκες, η άλλη κύρια συνιστώσα της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής της AD, είναι εξωκυττάρειες εναποθέσεις αμυλοειδούς (A) β πεπτιδίου αλλά η ονοματολογία τους και τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά είναι περίπλοκα. Οι εναποθέσεις Αβ μπορεί να βρίσκονται στο κέντρο ενός συμπλέγματος δυστροφικών νευριτών που συχνά, αλλά όχι πάντα, έχουν φωσφο- τ υ ανοσοαντιδραστικότητα· αυτές είναι νευριτικές πλάκες. Οι εναποθέσεις Αβ είναι μορφολογικά διαφορετικές και επίσης συμπεριλαμβάνουν μη-νευριτικές δομές που ονομάζονται διάχυτες πλάκες, εμπύρηνες πλάκες, λιμνάσεις αμυλοειδούς και υποχοριοειδείς ζώνες. Η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω διότι διαφορετικά είδη πλακών τείνουν να αναπτυχθούν σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, και παρόλο που όλα τα γενετικά αίτια της AD έχουν Αβ εναποθέσεις, δεν έχουν πάντα πολλές νευριτικές πλάκες.[11] Επιπρόσθετα, τα Αβ πεπτίδια είναι διαφορετικές πρωτεΐνες με ετερογενή μήκη, αμινο-και καρβοξυ-τελικά και καταστάσεις συνάθροισης που εκτείνονται από μικρά ολιγομερή και πρωτοϊνίδια έως ινίδια με τις φυσικοχημικές ιδιότητες του αμυλοειδούς.[12]

Μεταξύ αυτών των διαφόρων μορφών Αβ πλακών, οι νευριτικές πλάκες θεωρήθηκε ότι είναι πιο στενά συνδεδεμένες με την νευρωνική ζημία. Πράγματι, οι νευριτικές πλάκες καθορίζονται από δυστροφικούς νευρίτες εντός ή γύρω από τις εναποθέσεις Αβ και χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη απώλεια τοπικών συνάψεων και νευρογλοιακής



ενεργοποίησης. Τα κριτήρια του 1997, υιοθέτησαν μια προηγουμένως αναπτυχθείσα κοινοπραξία για την καθιέρωση ενός μητρώου για το σύστημα βαθμονόμησης νευριτικών πλακών της AD (CERAD), το οποίο κατατάσσει το ποσό των νευριτικών πλακών που προσδιορίστηκαν ιστοχημικά σε διάφορες περιοχές του νεοφλοιού.[13] Διάφορα εναλλακτικά πρωτόκολλα έχουν προταθεί για την αξιολόγηση της συσσώρευσης πλακών, συμπεριλαμβανόμενο αυτό του Thal και των συνεργατών του, που προτείνει τις φάσεις της Αβ κατανομής στον εγκέφαλο,[14] και ένα υβρίδιο που χρησιμοποιεί τη βαθμονόμηση CERAD των Αβ εναποθέσεων που προσδιορίζονται με ανοσο-ιστοχημεία.[15] Ποιό, ή ποιός συνδυασμός, από αυτά τα πρωτόκολλα αντιπροσωπεύει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο αυτή την πτυχή της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD, δεν είναι σαφές.

Τα άλλα χαρακτηριστικά της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD, είναι λιγότερο απλό να εκτιμηθούν με συμβατικές ιστοπαθολογοανατομικές μεθόδους ή θεωρούνται λιγότερο στενά συνδεδεμένα με τη ζημία του νευρωνικού συστήματος από τα NFT και τις πλάκες. Αυτά περιλαμβάνουν, συναπτική απώλεια, νευρωνική ζημία, ατροφία, γλοίωση και άλλες νευρωνικές βλάβες όπως τα ανοσο-αντιδραστικά στο TDP-43 έγκλειστα, κοκκιοκενοτοπιώδη εκφυλισμό και ανοσο-αντιδραστικά στην ακτίνη σωμάτια Hirano, καθώς και κογκοφιλική αμυλοειδή αγγειοπάθεια (CAA). Επιπλέον, διαλυτές μορφές τόσο του Αβ όσο και του tau έχουν αναμιχθεί στην παθογένεια της AD, αλλά δεν θα καθίσταντο εμφανή από τις μορφολογικές τεχνικές.[12] Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε, ότι η συνιστώμενη χρήση των NFT, των παρεγχυματικών εναποθέσεων Αβ και των νευριτικών πλακών ως ανιχνεύσιμες ιστο-παθολογοανατομικές βλάβες των νευροπαθολογοανατομικών αλλαγών της AD στα ισχύοντα κριτήρια δεν αποκλείουν την πιθανότητα ότι άλλες διαδικασίες ή βλάβες μπορεί να συμβάλλουν ουσιωδώς στην παθοφυσιολογία της AD.

Τα NFT και οι γεροντικές πλάκες, ωστόσο, συσχετίζονται με την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων της AD. Για παράδειγμα, το Εθνικό Κέντρο συντονισμού Alzheimer (NACC)



έχει συλλέξει δεδομένα για άτομα που υποβλήθηκαν σε νεκροψία, και που είχαν αξιολογηθεί κλινικά με τυποποιημένο τρόπο σε ένα από τα περίπου 30 κέντρα AD που βρίσκονται στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ενώ υπάρχουν περιορισμοί στα δεδομένα αυτά, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών μεροληψιών που εισάγονται από τα ποικίλα κριτήρια επιλογής των αποικιών, καθώς και από το γεγονός ότι δεν πρόκειται για ένα δείγμα βασισμένο στον πληθυσμό, αυτά ωστόσο αντιπροσωπεύουν μία από τις μεγαλύτερες κλινικοπαθολογοανατομικές συσχετίσεις που ακόμη συλλέγονται· από το τέλος του 2010, έχουν συλλεχθεί δεδομένα από πάνω από 1200 νεκροψίες. Εμείς αναλύσαμε τα δεδομένα αυτά για να παράσχουμε ένα γενικό οδηγό στους παθολογοανατόμους για τους κλινικούς συσχετισμούς διαφόρων επιπέδων της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD.

Το δείγμα περιορίστηκε από πολλά κριτήρια: τα άτομα αποκλείστηκαν εάν η κύρια νευροπαθολογοανατομική διάγνωση ήταν άνοια διαφορετική από την AD, αν δεν διέθεταν μια επίσημη κλινική αξιολόγηση μέσα στα 2 χρόνια προ του θανάτου (μέση διάρκεια μεταξύ της κλινικής αξιολόγησης και θανάτου = 288 ημέρες), ή αν υπήρχε μια παθολογική κατάσταση που συνέβαλε σημαντικά στις γνωστικές ή συμπεριφοριστικές εξασθενήσεις. Τα υπόλοιπα άτομα 562 αναλύθηκαν στη συνέχεια κατ' αντιστοιχία με τη σταδιοποίηση NFT κατά Braak, τη βαθμονόμηση νευριτικών πλακών CERAD, και την κλινική κλίμακα κατάταξης άνοιας του σκορ συνόλου πλαισίων (πίνακας 1). Από αυτά τα άτομα, 95 αναφέρθηκαν ως γνωστικά φυσιολογικά (CDR σύνολο πλαισίων 0), 52 είχαν πολύ ήπια συμπτώματα γνωστικής εξασθένησης (CDR άθροισμα πλαισίων 0,5 στα 3.0) και 415 είχαν άνοια· εκ των ασθενών με άνοια, 63 ήταν ήπιας μορφής (CDR άθροισμα πλαισίων 3.5 στα 6.0), 108 ήταν μέτριας μορφής (CDR άθροισμα πλαισίων 6,5 στα 12) και 244 ήταν σοβαρής μορφής (CDR άθροισμα πλαισίων > 12). Παρόλο που ο αριθμός των ατόμων σε ορισμένα κύτταρα είναι μέτριος, το συνολικό μοτίβο υποστηρίζει τα κριτήρια του 1997. Για τα άτομα



με σταδιοποίηση NFT κατά Braak V ή VI και συχνή βαθμονόμηση νευριτικών πλακών CERAD, το 91% είχαν μέτρια ή σοβαρή άνοια.

Ομοίως, υπήρχε μια ενδιάμεση πιθανότητα γνωστικής εξασθένησης σε άτομα με ενδιάμεσο επίπεδο νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD. Για παράδειγμα, λίγο πάνω από το μισό των ατόμων με NFT σταδιοποίηση κατά Braak III ή IV και ενδιάμεση βαθμολογία νευριτικών πλακών CERAD, είχε μια διάγνωση τουλάχιστον ήπιας άνοιας. Τέλος, παρόλο που τα περισσότερα άτομα που ήταν γνωστικά φυσιολογικά συναθροίστηκαν σε κύτταρα χωρίς ή με χαμηλά επίπεδα νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD, σπάνια άτομα φάνηκε να μπορούν να ανθίστανται τουλάχιστον σε κάποια νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD και να παραμένουν γνωστικά ανέπαφα. Ομοίως, άτομα που είχαν πολύ λίγη νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD και χωρίς άλλες ανιχνευθείσες βλάβες ήταν γενικά κλινικά φυσιολογικά, αλλά μια περιστασιακή περίπτωση αναφέρθηκε με άνοια παρόλο που δεν είχε προφανή νευροπαθολογοανατομική εξήγηση.

Άλλες ασθένειες που συχνά συνυπάρχουν με νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD

Ενώ η AD είναι η πιο κοινή αιτία άνοιας και μπορεί να υπάρχει σε "καθαρή" μορφή, συχνά συνυπάρχει με παθολογικές αλλαγές άλλων ασθενειών που μπορεί να συμβάλλουν επίσης στη γνωστική εξασθένηση. Οι πιο κοινές συννοσηρότητες είναι η νόσος σωματίων Lewy (LBD), αγγειακή εγκεφαλική ζημία (VBI) και ιπποκάμπια σκλήρυνση (HS), μολονότι που και αυτές επίσης μπορούν να εμφανιστούν σε "καθαρές" μορφές χωρίς συνυπάρχουσα νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD ή ως νευροπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά σε άλλες ασθένειες. Για μια δεδομένη ποσότητα νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD, τα γνωστικά συμπτώματα τείνουν να επιδεινώνονται παρουσία συννοσηρότητας όπως η LBD ή



η VBI.[16] Ωστόσο, είναι δύσκολο να κριθεί ο βαθμός στον οποίο κάθε διεργασία ασθένειας που παρατηρήθηκε κατά τη νεκροψία ενδέχεται να έχει συμβάλλει στην κλινική πορεία ενός συγκεκριμένου ασθενή. Εν τούτοις, είναι κρίσιμης σημασίας η τεκμηρίωση του τύπου και της έκτασης της συννοσηρότητας στους εγκεφάλους των ατόμων με AD νευροπαθολογοανατομική αλλαγή.

Νόσος σωματίων Lewy

Η LBD είναι ένα υποσύνολο ασθενειών που μοιράζονται το χαρακτηριστικό της ανώμαλης συσσώρευσης α-συνουκλείνης σε περιοχές του εγκεφάλου (**πλαίσιο κειμένου 2**). Πράγματι, τα σωματία Lewy (LB) είναι ανοσο-αντιδραστικά στην α-συνουκλείνη και η IHC χρησιμοποιείται για την εξακρίβωση της ταυτότητάς τους. Η LBD συμπεριλαμβάνει όχι μόνο LB αλλά επίσης ανοσο-αντιδραστικούς στην α-συνουκλείνη νευρίτες (αποκαλούμενους "νευρίτες Lewy") και διάχυτη κυτταρική ανοσο-αντιδραστικότητα· αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να φανούν χρήσιμα, ακόμα και εν απουσία κλασικών LB.

Τα LB είναι συχνά στην περίπτωση μέτριων ως σοβαρών επιπέδων νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD,[17, 18], συμπεριλαμβανομένων ορισμένων οικογενειακών περιπτώσεων AD πρώιμης έναρξης με *APP* ή *PSEN1* μεταλλάξεις.[19, 20] Τα LB θεωρούνται ανεξάρτητα σε ορισμένες περιπτώσεις, δεδομένου ότι δεν έχουν νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD όλες οι περιπτώσεις με LB ή σχετικές αλλαγές· ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει μια σχέση μεταξύ νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD και LBD, διότι στις περισσότερες σειρές, τα άτομα με άνοια, που έχουν τα περισσότερα νεοφλοιϊκά LBs έχουν επίσης συνεπακόλουθη νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD.[21]

Στην κλινική κατάσταση γνωστικής εξασθένησης, καθαρή LBD χωρίς ή με χαμηλό επίπεδο νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD είναι σχετικά σπάνια και πιο συχνά



εμφανίζεται σε νεότερα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μεταλλάξεις στο γονίδιο της α-συνουκλείνης. Η LBD επίσης αποτελεί χαρακτηριστικό των ασθενών με νόσο Parkinson, με ή χωρίς γνωστική εξασθένηση ή άνοια, και επίσης μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα χωρίς κλινικό ιστορικό κινητικών ή γνωστικών ελλειμμάτων· οι περιπτώσεις αυτές αντιπροσωπεύουν πιθανώς προκλινική ασθένεια.[22]

Μετά το προηγούμενο συναινετικό έγγραφο για την LBD, [23] συνιστούμε η LBD να μπορεί να ταξινομηθεί ως Χωρίς LB, επικρατούντα στο εγκεφαλικό στέλεχος, στεφανιαία (μεταβατικά), νεοφλοιϊκά (Διάχυτα), ή επικρατούντα στην αμυγδαλή, κατανοώντας ότι στο κλινικό πλαίσιο της γνωστικής εξασθένησης και άνοιας, η LBD μπορεί να μην ακολουθεί την προτεινόμενη ουραία-κεφαλική εξέλιξη συσσώρευσης όπως αναφέρθηκε στην κατάσταση της νόσου Parkinson.[24] Ενώ ο οσφρητικός βολβός μπορεί να συμμετέχει πρώιμα στην LBD, [25-27] δεν συμπεριλάβαμε τη δειγματοληψία του στο σύστημα προτεινόμενης κατάταξης για πρακτικούς λόγους.

Εγκεφαλοαγγειακή νόσος και αγγειακή βλάβη του εγκεφάλου

Η CVD και η VBI, η οποία περιγράφει παρεγχυματική βλάβη από την CVD καθώς και η συστημική δυσλειτουργία όπως η παρατεταμένη υπόταση ή υποξία,[28] αυξάνονται εκθετικά με την ηλικία μετά την 7η δεκαετία της ζωής, παρόμοια με την AD (**πλαίσιο κειμένου 3**). Είναι φυσικό, ότι αποδεικτικά στοιχεία CVD και VBI συνήθως απαντώνται στον εγκέφαλο εκείνων που πεθαίνουν με νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD.[28-30] Η τωρινή ικανότητα εκτίμησης της σχετικής συνεισφοράς της AD ή της VBI στη γνωστική εξασθένηση σε ένα συγκεκριμένο άτομο είναι περιορισμένη.[31-34]

Οι κύριοι τύποι CVD που προκαλούν VBI είναι η αθηροσκλήρωση, η αρτηριοσκλήρυνση (που μερικές φορές περιγράφεται ως λιποϋαλίνωση) και η CAA.[35-38]



Η παρουσία CAA, ειδικότερα, συνυφαίνει περαιτέρω την AD και VBI, δεδομένου ότι η Αβ θετική CAA συχνά παρουσιάζεται μαζί με άλλες νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές AD.[39-41] Υπάρχουν πολύ λιγότερο κοινές μορφές CVD συμπεριλαμβανομένων διαφόρων μορφών αγγειίτιδας, CAA από μη-Αβ αμυλοειδώσεις και κληρονομικές ασθένειες που επηρεάζουν την αγγειακή ακεραιότητα, ορισμένες από τις οποίες σχετίζονται με την ανάπτυξη γνωστικής εξασθένησης εν απουσία AD, π.χ., εγκεφαλική αυτοσωμικά κυρίαρχη αρτηριοπάθεια με υποφλοιϊκά έμφρακτα και λευκο-εγκεφαλοπάθεια (CADASIL).

Η VBI συνήθως χαρακτηρίζεται ως έμφρακτα ή αιμορραγίες. Τα έμφρακτα συχνά ταξινομούνται κατά μέγεθος: εδαφικά έμφρακτα (μεγαλύτερα από 1 cm στη μεγαλύτερη διάσταση) στην περιοχή που ανεφοδιάζεται από μια μεγάλη βασική αρτηρία), βοθριακά έμφρακτα (μικρότερα από 1 cm στη μεγαλύτερη διάσταση αλλά πολύ ορατά) και μικροέμφρακτα (δεν είναι πολύ ορατά αλλά φαίνονται μόνο σε μικροσκοπικές τομές).[35, 38, 42] Τα τελευταία φαίνεται να έχουν διάφορες αιτιολογίες, συμπεριλαμβανομένων εμβολών, αρτηριοσκλήρυνσης και CAA.[43] Άλλες μορφές ισχαιμικής ζημίας μπορούν να προκύψουν, όπως η διάχυτη ζημία λευκής ουσίας· ωστόσο, αυτές είναι πιο δύσκολο από τα έμφρακτα να εκτιμηθούν αντικειμενικά.

Οι αιμορραγίες στον εγκέφαλο επίσης, συνήθως ταξινομούνται ως πολύ ορατές αιμορραγίες ή μικρο-αιμορραγίες, και σχετίζονται και οι δύο ισχυρά με CAA και αρτηριοσκλήρυνση. Μπορεί να καταστεί αδύνατο να γίνει διάκριση των μικροεμφράκτων από τις απομακρυσμένες μικρο-αιμορραγίες και για το λόγο αυτό, αυτές οι βλάβες έχουν ονομαστεί μικροαγγειακές βλάβες (MVL).

Ιπποκάμπια σκλήρυνση (ES)



Οι γνώσεις μας για την ES και τη σχέση της με την AD, τον μετωποκροταφικό λοβώδη εκφυλισμό (FTLD, α υπέρυθρων), και τη VBI εξελίσσονται ραγδαία (**πλαίσιο κειμένου 4**). Η HS ορίζεται από απώλεια πυραμιδοειδών κυττάρων και γλοίωση στην CA1 και το υπέρεισμα του ιπποκάμπιου σχηματισμού που είναι δυσανάλογη με την AD-τύπου παθολογία στις ίδιες δομές.[44] HS και TDP-43 ανοσο-αντιδραστικά έγκλειστα βρίσκονται στο 30% ή περισσότερο των περιπτώσεων με νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD,[45, 46] και TDP-43 ανοσο-αντιδραστικά έγκλειστα είναι παρόντα σε αριθμός ανερχόμενο στο 90% των περιπτώσεων HS.[45, 47, 48] Μεγάλες σειρές νεκροψιών έδειξαν ότι η HS συσχετίζεται με εξασθενημένο γνωστικό, παρόλο που η σχέση αυτή είναι περίπλοκη και ποικίλη.[16, 49] Η HS στο πλαίσιο της VBI ή της επιληψίας μπορεί να στερείται ασυνήθιστων TDP-43 εγκλείστων.[49, 50]

Άλλες ασθένειες στη διαφορική διάγνωση της άνοιας

Η νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD πρέπει να αξιολογείται σε όλες τις περιπτώσεις άνοιας. Υπάρχουν πολλές άλλων νευροεκφυλιστικές διαταραχές που μπορούν να προκαλέσουν άνοια επιπλέον εκείνων που συζητήθηκαν μέχρι τώρα, και οποιαδήποτε μπορεί να αποτελεί συννοσηρότητα με τη νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD, ιδίως στους ηλικιωμένους. Αν και η παροχή συγκεκριμένων πρωτοκόλλων για τη διάγνωση όλων των πιθανών συννοσηροτήτων είναι πέρα από το πεδίο του εγγράφου αυτού, επισημαίνουμε δύο σημαντικά παραδείγματα: "ταοπάθειες" και νόσος CJD (Creutzfeldt-Jakob).

Η νευροπαθολογοανατομική αξιολόγηση της FTLD και των υποτύπων της αποτελεί αντικείμενο μιας άλλης πρόσφατης συναινετικής διάσκεψης. Για την FTLD-TDP και FTLD-FUS, η IHC για Ουβικουιτίνη, alpha-internexin, TDP-43 και FUS μπορούν να βοηθήσουν.[51-53] Για την FTLD- tau, ο προσεκτικός προσδιορισμός των μορφολογικών



αλλαγών και η κατανομή του ανώμαλου tau και η νευρωνική απώλεια είναι σημαντικά για τη διαφορική διάγνωση. Η IHC για 3R και 4R tau μπορεί να φανεί χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις, ενώ ο βιοχημικός χαρακτηρισμός των ανωμαλιών tau, π.χ., η Western blot, παραμένει ένα συμπλήρωμα έρευνας στη νευροπαθολογοανατομική διάγνωση.[51-53] Για ορισμένες ταοπάθειες, όπως η κυριαρχούντων τολυπίων γεροντική άνοια (TPSD), η χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια (CTE), η άνοια πυγμαχίας (DP), ή τα διάχυτα νευροϊνιδικά τολύπια με αποτιάνωση (DNTC), η κατανομή και πυκνότητα των τολυπίων και η έλλειψη νεοφλοιϊκών πλακών πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, αφού TPSD, CTE, DP και DNTC τολύπια, όπως τα τύπου AD NFT, περιέχουν επίσης 3R και 4R tau.[51-56] Σ' αυτό το σημείο, τι να τεθεί διάγνωση συνακόλουθης FTLD-UPS ή FTLD-ni (DLDH) στις περιπτώσεις με AD δεν είναι δυνατόν.

Μια σημείωση για προσοχή δικαιολογείται όσον αφορά τη σταδιοποίηση NFT κατά Braak σε μη-AD ταοπάθειες αφού οι νευρωνική βλάβες σε ορισμένες ασθένειες αυτές μπορεί να μην είναι ανιχνεύσιμες από μερικές ιστοχημικές μεθόδους χρώσης που είναι χρήσιμες για τη νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD. Πράγματι, ορισμένες περιπτώσεις FTLD- tau μπορεί να έχει σταδιοποίηση NFT κατά Braak σταδίου "Κανένα" παρά το διαδεδομένο ανώμαλο tau στο νεοφλοιό ή στον ιππόκαμπο που ανιχνεύεται με IHC ή βιοχημικές μεθόδους.

Τέλος, οι νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές της νόσου prion δεν αποτελούν μόνο συννοσηρότητες με την AD, αλλά ορισμένες μορφές της νόσου prion μπορούν να παρουσιάσουν νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές που επικαλύπτονται με την AD και πρέπει να διακριθούν με ειδικές χρώσεις.[57]

Σύσταση σχετικά με τους βιοδείκτες



Συνιστούμε, ο γενετικός κίνδυνος και οι βιοδείκτες (χημικοί και νευροαπεικονιστικοί) να χρησιμοποιούνται στην έρευνα για τη συμπλήρωση των νευροπαθολογοανατομικών δεδομένων για τη μεταθανάτια διάγνωση της AD. Υπογραμμίζουμε, ωστόσο, ότι δεν υπάρχει κανένα εύρημα ή συνδυασμός ευρημάτων από αυτές τις διαδικασίες που αυτή τη στιγμή να είναι γνωστό ότι καθορίζει καλύτερα το στάδιο της νόσου από τη νευροπαθολογοανατομική εξέταση. Αναγνωρίζουμε ότι είναι ένα ραγδαίως αναπτυσσόμενη πεδίο έρευνας και ότι στο μέλλον κάποιος συνδυασμός γενετικών εξετάσεων και βιοδεικτών μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατα για τις νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές ή τη λειτουργική έκπτωση.

Σχόλια και τομείς για περαιτέρω έρευνα

Υπάρχει ευρεία συναίνεση σε πολλές κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες ότι η έκταση των NFT συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της άνοιας, ενώ η έκταση των γεροντικών πλακών είναι λιγότερο στενά δεμένη με το βαθμό γνωστικής εξασθένησης, ίσως εν μέρει λόγω της ετερογένειας των γεροντικών πλακών, του φάσματος των μεθόδων ανίχνευσης και των διαφόρων σχεδίων ταξινόμησής τους. Σε συμφωνία με τα κριτήρια του 1997, οποιαδήποτε νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD προβάλλεται ως ένδειξη της νόσου, και είναι ανώμαλη. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές πτυχές της νευροπαθολογοανατομικής αξιολόγησης της AD και της σχέσης της με τις γνωστικές αλλαγές, που μπορεί να απαιτούν τελειοποίηση, τόσο μεθοδολογικά όσο και εννοιολογικά. Επισημαίνουμε εδώ θέματα που θα ωφεληθούν από περαιτέρω μελέτη, αναγνωρίζοντας ότι κάθε "συναίνεση" διάσκεψης αντιμετωπίζει και θέματα αλλά θέτει και ερωτήματα.

Ένα σημαντικό θέμα συζήτησης μεταξύ των μελών της Επιτροπής ήταν η σχετική αξία της αξιολόγησης και των τριών παραμέτρων (A, B, C) της νευροπαθολογοανατομικής



αλλαγής AD. Δεδομένου ότι η σχετική ανεξάρτητη τιμή αυτών των τριών παραμέτρων δεν είναι γνωστή αυτή τη στιγμή, συνιστούμε τη συλλογή δεδομένων και των τριών παραμέτρων και την αξιολόγηση της ανεξάρτητης αξίας τους στις μελλοντικές αναλύσεις.

Τόσο οι ποσοτικές όσο και ποιοτικές πτυχές της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD έχουν σημασία, αλλά οι τρέχουσες διαγνωστικές μέθοδοι δεν είναι σθεναρά ποσοτικές ή/και συστηματικά ποιοτικές. Η αξιολόγηση του βαθμού συσσώρευσης Αβ και φωσφο-tau μπορεί να στηρίζεται στις εκτιμήσεις του φορτίου των βλαβών σε μια συγκεκριμένη περιοχή ή σε μια ποιοτική αξιολόγηση της κατανομής τους σ' ολόκληρο τον εγκέφαλο. Για παράδειγμα, το ευρέως χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο σταδιοποίησης NFT κατά Braak εκτιμά την κατανομή των NFT παρά την πυκνότητα. Μέθοδοι για την Αβ εναπόθεση είναι λιγότερο τυποποιημένες. Για παράδειγμα, οι φάσεις Thal της ανατομικής κατανομής των αμυλοειδών εναποθέσεων, η κατάταξης CERAD της πυκνότητας των νευριτικών πλακών και, η αξιολόγηση με βάση την ανάλυση εικόνας του αμυλοειδούς φορτίου είναι τρεις μέθοδοι κοινής χρήσης για την εκτίμηση αυτής της πτυχής της AD. Οι βιοχημικές δοκιμές παρέχουν μια τέταρτη πτυχή που έχει το πλεονέκτημα επίσης της διάκρισης διαλυτών μορφών και συγκεκριμένων πεπτιδίων. Η γνώμη της Επιτροπής αυτής ήταν, ότι δεν είναι ακόμα σαφές εάν μία από τις μεθόδους αυτές είναι ανώτερη από οποιαδήποτε άλλη. Πράγματι, αυτό το σημείο προκάλεσε πολλές συζητήσεις, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα για πρόσθετα δεδομένα. Σημαντικά θέματα για διευθέτηση κατά τη σύγκριση διαφορετικών μεθόδων που επιχειρούν να αξιολογήσουν την έκταση του φορτίου των βλαβών, περιλαμβάνουν εγκεφαλικές περιοχές που αποτέλεσαν αντικείμενο έρευνας, τον όγκο του εξεταζόμενου ιστού, τις διαφορετικές ευαισθησίες και ειδικότητες μεταξύ των εξεταστικών δοκιμών, την τυποποίηση μεταξύ εργαστηρίων και ομάδων νευροπαθολογοανατόμων, και τελικά τη συσχέτιση με τη λειτουργία.



Η ιδέα ότι οι Αβ εναποθέσεις, η συσσώρευση ανώμαλου tau και οι νευριτικές πλάκες αντικατοπτρίζουν την μοριακή παθολογία της AD είναι υπεραπλουστευμένη. Η άποψη ότι αυτά είναι μόνο ένα παραπροϊόν ενός κρυφού μηχανισμού δεν μπορεί να αποκλεισθεί από τα τρέχοντα δεδομένα· για παράδειγμα, το ολιγομερές Αβ και το μη-ινιδικό tau θεωρούνται βασικοί παράγοντες στον καταρράκτη των βλαβών. *Πρέπει να αναπτυχθούν νέοι τρόποι αξιολόγησης επιπρόσθετων μοριακών ειδών και καθορισμός της σχέσης τους με τα κλινικά και νευροπαθολογοανατομικά δεδομένα.* Επιπλέον, οι νευροπαθολογοανατόμοι πρέπει να εξακολουθήσουν να επιδιώκουν τη μελέτη του μοριακού βάρους των μικροσκοπικών αλλαγών με καθιερωμένες μεθόδους και νέες προσεγγίσεις και σε πειραματόζωα και στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Επιπλέον των αυτοσωμικά κυρίαρχων γονιδιακών μεταλλάξεων *PSEN1*, *PSEN2* και *APP* ή *APOE ε4* αλληλόμορφου, που σαφώς έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο βαθμό τόσο των πλακών όσο και της CAA στην AD, πολυάριθμες άλλες γενετικές παραλλαγές και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου έχουν περιγραφεί πρόσφατα· ο βαθμός που αυτές επηρεάζουν τις νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές της AD, παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστος.

Καθώς αξιολογούνται νέες θεραπείες, η ερμηνεία των νευροπαθολογοανατομικών εκτιμήσεων ενδέχεται να πρέπει να προσαρμόζεται στις αλλαγές που μπορεί να επιφέρουν τα θεραπευτικά.

Οι τρεις παράμετροι της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD πρέπει να ερευνηθούν σε σχέση με τις κλινικές εκβάσεις και τις εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των βιοδεικτών των βιοϋγρών και της νευροαπεικόνισης.

Τα παθολογικά κριτήρια της ισχύουσας συναίνεσης για την άνοια με LB (DLB) χρησιμοποιούν τα κριτήρια του 1997 για την AD και μια μέθοδο για την εκτίμηση της



σοβαρότητας και της κατανομής των LB (δηλαδή, κυριαρχούντα στο εγκεφαλικό στέλεχος, στεφανιαία, και διάχυτοι νεοφλοϊκοί τύποι), [23] και έχουν προταθεί βελτιώσεις. Οι αναθεωρήσεις στα κριτήρια που προτείνονται εδώ για τη νευροπαθολογοανατομική αξιολόγηση της AD πρέπει να εκτιμηθούν σε σχέση με τις επιπτώσεις τους στην κατάταξη DLB, χρησιμοποιώντας καθιερωμένες καλά-χαρακτηρισμένες ομάδες πληθυσμού.

Η ισχαιμική ζημία στη φαιά και λευκή ουσία είναι πολύ πιο περίπλοκη από το σχηματισμό εμφράκτων, αιμορραγιών ή MVL· ωστόσο, τα τρέχοντα εργαλεία των παθολογοανατόμων για την αξιολόγηση αυτού του είδους της ζημίας είναι περιορισμένα και πρέπει να επεκταθούν.

Περίληψη

Οι στόχοι της συναινετικής Επιτροπής ήταν να επικαιροποιηθούν τα κριτήρια του 1997 έτσι ώστε να διευρυνθούν τα κριτήρια για να συμπεριλαμβάνουν όλα τα άτομα, ανεξάρτητα από το κλινικό ιστορικό γνωστικών εξασθενήσεων (το οποίο επιβάλλονταν το 1997), δίνοντας έμφαση στη φύση της λογικής συνέχειας της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής που αποτελεί το θεμέλιο της AD και τελικά το συσχετισμό με την άνοια. Οι στόχοι της Επιτροπής επίσης συμπεριλάμβαναν μια ανανεωμένη έμφαση στον κοινό των συννοσηροτήτων στη νευροπαθολογοανατομική αξιολόγηση, ώστε να καθοριστεί καλύτερα ο ρόλος των νευροπαθολογοανατομικών αλλαγών της AD σε άτομα με ενδιάμεσα επίπεδα παθολογοανατομικών αλλαγών και να εξεταστεί ο ρόλος των νέων δεδομένων γενετικής και βιοδεικτών στην νευροπαθολογοανατομική αξιολόγηση των αλλαγών στην AD. Επιτεύχθηκε μια συναίνεση στο ότι τα κριτήρια πρέπει να είναι βασισμένα στα δεδομένα, να επικεντρώνονται κυρίως στα νευροπαθολογοανατομικά και όχι στα κλινικά κριτήρια, και στο μέτρο του δυνατού να αντικατοπτρίζουν την τρέχουσα μοριακή κατανόηση των μηχανισμών



της νόσου. Η Επιτροπή συνιστά ένα πρωτόκολλο σταδιοποίησης ABC για τις νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές της AD, με βάση τρία μορφολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Συνιστάται η αλλαγή στην ονοματολογία ώστε να επιτρέπει την αναφορά των νευροπαθολογοανατομικών αλλαγών της AD στα άτομα, ανεξάρτητα από τη γνωσιακή κατάσταση. Τέλος, πολλά θέματα που απαιτούν περαιτέρω έρευνα επισημαίνονται για να κατευθύνουν περαιτέρω κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες.

Πλαίσιο κειμένου 1. Νευροπαθολογοανατομική αλλαγή της AD

Μέθοδος. Οι συνιστώμενες εγκεφαλικές περιοχές για αξιολόγηση είναι στον **πίνακα 2**. Η μέθοδος που προτιμάται για τις Αβ πλάκες είναι η IHC για το Αβ και για τα NFT είναι η IHC για το tau ή το φωσφο-tau (άλλες αποδεκτές μέθοδοι είναι η Thioflavin S ή οι ευαίσθητες ιστοχημικές χρώσεις αργύρου). Η μέθοδος που προτιμάται για τις νευριτικές πλάκες είναι η Thioflavin S ή η τροποποιημένη Bielschowsky όπως προτείνεται από το πρωτόκολλο CERAD.[13] Σημειώστε ότι οι ανιχνευτές IHC για τις νευριτικές διεργασίες εντός των γεροντικών πλακών, όπως η πρόδρομη του αμυλοειδούς πρωτεΐνη, η ουβικουτίνη, το νευροϊνιδικό ή φωσφο-tau, θα εντοπίσουν συγκεκριμένους, και εν μέρει επικαλυπτόμενους, υποτύπους δυστροφικών νευριτών· η σημασία αυτών των ειδικών υποκατηγοριών νευριτικών πλακών δεν έχει καθοριστεί.

Ταξινόμηση. Η νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD θα πρέπει να κατατάσσεται κατά μήκος τριών παραμέτρων (**πίνακας 3**) για να αποκτήσει μια βαθμολογία "ABC":



A. Αβ πλάκες (τροποποιημένο από τον Thal, *et al.*14):

A0: χωρίς Αβ ή αμυλοειδείς πλάκες

A1: νεοφλοιϊκό Αβ ή αμυλοειδείς πλάκες σε τμήματα των μετωπιαίων, κροταφικών, ή βρεγματικών λοβών

A2: επιπλέον ιπποκάμπιο Αβ ή αμυλοειδείς πλάκες

A3: επιπλέον νέο-ραβδωτού Αβ ή αμυλοειδείς πλάκες. Μελετήστε τον καθορισμό και των πέντε φάσεων Thal και καταγράψτε τα αποτελέσματα αυτά.

B. NFT (τροποποιημένο από τους Braak & Braak[8])

B0: χωρίς NFT

B1: στάδιο Braak I ή II

B2: στάδιο Braak III ή IV

B3: στάδιο Braak V ή VI

C. Νευριτικές πλάκες (τροποποιημένο από CERAD[13])

C0: χωρίς NP

C1: CERAD σκορ λίγες

C2: CERAD σκορ μέτριες

C3: CERAD σκορ συχνές

Σημειώστε ότι ενώ η CAA δεν εξετάζεται σε αυτές τις κατατάξεις, πρέπει να αναφέρεται (π.χ., το Vonsattel, *et al.*, σύστημα σταδιοποίησης για CAA[58]).



Αναφορά. Για όλες τις περιπτώσεις, ανεξάρτητα από το κλινικό ιστορικό, η αναφορά πρέπει να ακολουθεί τη μορφή αυτών των παραδειγμάτων:

“Νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές της νόσου Alzheimer: A1, B0, C0” ή

“Νευροπαθολογοανατομικές αλλαγές της νόσου Alzheimer: A3, B3, C3”

Οι βαθμονόμηση ABC μετασχηματίζονται σε μία από τις τέσσερις κλιμακωτές συνοπτικές περιγραφές του επιπέδου νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής της AD σύμφωνα με τον **πίνακα 3**.

Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η παθολογοανατομική αξιολόγηση μπορεί να εφαρμοστεί σε δείγματα από χειρουργείο, καθώς και στη νεκροψία· ωστόσο, η περιοχική αξιολόγηση θα είναι περιορισμένη σε δείγματα βιοψίας. Εν τούτοις, η συμμετοχή του νεοφλοιού με NFT δηλώνει B3, ενώ η συμμετοχή του εγκεφαλικού φλοιού με εναποθέσεις Αβ υποδηλώνει A1 ή, ενδεχομένως, μια υψηλότερη βαθμονόμηση. Υπό αυτές τις συνθήκες, η βαθμονόμηση νευριτικών πλακών μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική.

Οι κλινικοπαθολογοανατομικές συσχετίσεις θα πρέπει να ακολουθήσουν τις παρακάτω οδηγίες.

Για άτομα *χωρίς γνωστική εξασθένηση* τη στιγμή που είχε ληφθεί ο ιστός, είναι πιθανό ότι η νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD μπορεί να υπήρχε πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων για χρόνια.[3] Για άτομα *με γνωστική εξασθένηση* τη στιγμή που αποκτήθηκε ο ιστός, το "ενδιάμεσο" ή "υψηλό" επίπεδο (**πίνακας 3**) νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD θα πρέπει να θεωρηθεί επαρκής αιτιολόγηση γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας. Όταν παρατηρηθεί "χαμηλό" επίπεδο νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD σε κατάσταση



γνωστικής εξασθένησης είναι πιθανό ότι υπάρχουν άλλες ασθένειες. Σε όλες τις περιπτώσεις με γνωστική εξασθένηση, ανεξάρτητα από την έκταση της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD, είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί η παρουσία ή απουσία, καθώς και η έκταση άλλων(ης) νόσου που μπορεί να συνέβαλαν στα κλινικά ελλείμματα.

Για τις περιπτώσεις με *ελλιπές κλινικό ιστορικό*, μεγάλες κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD συνήθως συσχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα γνωστικής εξασθένησης. Η εμπειρία του Εθνικού Συντονιστικού Κέντρου Alzheimer (NACC) περιγράφεται στον **πίνακα 1**. Τα στοιχεία αυτά μπορεί να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της ερμηνείας των αποτελεσμάτων από νεκροψίες με ανεπαρκές κλινικό ιστορικό.

Πλαίσιο κειμένου 2. LBD

Μέθοδος. Συνιστώμενες εγκεφαλικές περιοχές για αξιολόγηση είναι στον **πίνακα 2**. Η IHC προτιμάται έντονα για την α-συνουκλείνη.[59-61] LB ενδέχεται να εντοπιστούν στους νευρώνες του προμήκη μυελού, γέφυρας και μεσεγκέφαλου με H & E-χρωσμένους τομείς. Ωστόσο, μπορεί να επιτευχθεί μεγαλύτερη ευαισθησία με IHC, και οι συναφείς ανωμαλίες στην α-συνουκλείνη θα είναι μη-έκδηλες με H & E.

Ταξινόμηση (τροποποιημένο από τον McKeith, et al.[23])

-Χωρίς LBD

- Κυρίαρχο εγκεφαλικό στέλεχος: LB σε προμήκη μυελό, γέφυρα ή μεσεγκέφαλο



- Στεφανιαία (μεταβατικά): LB σε αύλακας του προσαγωγίου ή ενδορίνιους φλοιούς συνήθως με συμμετοχή εγκεφαλικού στελέχους
- Νεοφλοιϊκά (διάχυτα): LB σε μετωπικούς, κροταφικούς ή βρεγματικούς φλοιούς συνήθως με συμμετοχή του εγκεφαλικού στελέχους και στεφανιαίων θέσεων, που μπορεί να συμπεριλαμβάνουν την αμυγδαλή
- Κυριαρχούσα αμυγδαλή: LB σε αμυγδαλή με σπανιότητα των LB αλλού

Αναφορά. Η αναφορά πρέπει να ακολουθεί τη μορφή αυτών των παραδειγμάτων:

" Νόσος σωματίων Lewy, Στεφανιαία"

ή " Νόσος σωματίων Lewy, Κυριαρχούσα αμυγδαλή "

Και πάλι, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι οι ταξινομήσεις αυτές μπορούν να εφαρμοστούν σε δείγματα από χειρουργείο, καθώς και σε νεκροψία με στους ίδιους περιορισμούς που συζητήθηκαν για τη νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD.

Οι κλινικοπαθολογοανατομικές συσχετίσεις θα πρέπει να ακολουθήσουν τις παρακάτω οδηγίες.

Για άτομα χωρίς γνωστική εξασθένηση κατά το χρόνο απόκτησης του ιστού, τονίζουμε ότι, αν και είναι πολύ λιγότερο κοινή από την AD, μεγάλες σειρές νεκροψιών έχουν παρατηρήσει LBD σε άτομα χωρίς εμφανές γνωστικό ή κινητικό έλλειμμα.[62-64] Αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει προκλινική LBD· [65-68] ωστόσο, η απόδειξη περιμένει μεθόδους *in vivo* εξέτασης και διαμήκεις μελέτες.

Για τα άτομα με γνωστική εξασθένηση κατά το χρόνο απόκτησης του ιστού, συνιστούμε η νεοφλοιϊκή LBD να θεωρηθεί επαρκής αιτιολόγηση γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας· αυτό δεν αποκλείει συνεισφορά άλλων ασθενειών. Κυρίαρχου εγκεφαλικού



στελέχους ή στεφανιαία LBD σε κατάσταση γνωστικής εξασθένησης θα πρέπει να ενισχύσει την εξέταση άλλων παθολογικών διεργασιών. Κυριαρχούσας αμυγδαλής LBD προκύπτει συνήθως στο πλαίσιο της νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD.[18]

Για τις περιπτώσεις με ελλιπές κλινικό ιστορικό, σημειώνουμε ότι μεγάλες κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες δείχνουν ότι η "Νεοφλοιϊκή" LBD είναι συσχετισμένη με μεγαλύτερη πιθανότητα γνωστικής εξασθένησης.[25, 69]

Πλαίσιο κειμένου 3. CVD και VBI

Μέθοδος. Η CVD σε μεγάλα αγγεία πρέπει να αξιολογείται με μακροσκοπική εξέταση. Η μακροσκοπική εξέταση επίσης θα αποκαλύψει έμφρακτα και αιμορραγίες. Η εξέταση τμημάτων για MVL, ως πιθανά συνεισφέρουσας στη γνωστική εξασθένηση παρατίθενται στον **πίνακα 2**. Η IHC, όπως για GFAP, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία για την ανίχνευση της MVL, Ωστόσο, αυτό δεν έχει αυστηρά αποδειχθεί.

Ταξινόμηση. Η έκταση των διαφόρων τύπων CVD πρέπει να αναφέρεται σύμφωνα με μια τυποποιημένη προσέγγιση.[70] Όλα τα έμφρακτα και οι αιμορραγίες που παρατηρούνται μακροσκοπικά θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να συμπεριλαμβάνουν τη θέση, το μέγεθος και την ηλικία. Θα πρέπει να καταγράφεται η θέση, η ηλικία, και ο αριθμός των MVL στα τμήματα τυποποιημένης εξέτασης (screening).

Αναφορά. Η αναφορά θα πρέπει να ακολουθεί τη μορφή αυτών των παραδειγμάτων:

"Εγκεφαλοαγγειακή νόσος:



Αθηροσκλήρωση, μη αποφρακτική, που προσβάλλει τη βασική αρτηρία, αριστερά έσω καρωτίδα και μέση εγκεφαλική αρτηρία"

"Αρτηριοσκλήρυνση, ευρεία συμμετοχή της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων"

"Αγγειακή εγκεφαλική βλάβη:

Έμφρακτο στην περιοχή της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, απομακρυσμένο, διαστάσεων 3 x 3 x 2 cm"

"Βοθριακό έμφρακτο, δεξί πρόσθιο κερκοφόρο, απομακρυσμένο, διαστάσεων 0.5 x 0.3 x 0,2 cm"

"Μικροαγγειακές βλάβες: 2 απομακρυσμένες βλάβες που εντοπίζονται σε τυποποιημένα τμήματα (δεξιά μέση πρόσθια έλικα και δεξί κάτω βρεγματικό λοβίο)"

Η αξιολόγηση της CVD και VBI μπορεί να εφαρμοστεί σε δείγματα από τη χειρουργείο καθώς και από νεκροψία.

Οι κλινικοπαθολογοανατομικοί συσχετισμοί για πολύ ορατά έμφρακτα ή αιμορραγίες θα πρέπει να ακολουθήσουν τις κλασικές νευροπαθολογοανατομικές προσεγγίσεις. Κλινικές συσχετίσεις για MVL έχουν διερευνηθεί σε λίγες μεγάλες ομάδες πληθυσμού. Αν και υπάρχουν ορισμένες διαφορές στην προσέγγιση, έχουν προκύψει οι ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές: μία προσδιορισμένη MVL στα τυποποιημένα τμήματα του εγκεφάλου όπως αυτά που προτείνονται στον πίνακα 2 έχουν ασαφή σχέση με τη γνωστική λειτουργία, ενώ πολλαπλές MVL σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας.



Πλαίσιο κειμένου 4. HS

Μέθοδος και ταξινόμηση. Οι συνιστώμενες περιοχές για την αξιολόγηση είναι στον **πίνακα**

2. Η HS θα πρέπει να αξιολογείται με Η & Ε-χρωσμένα τμήματα, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Εάν η HS είναι παρούσα, ενδείκνυται περαιτέρω αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της TDP-43 IHC. Εάν είναι αρνητικό για TDP-43 και συνδέεται με άλλα αποδεικτικά στοιχεία που δείχνουν FTLD, εξετάζεται η IHC για ουβικουιτίνη ή FUS.

Αναφορά. Η HS θα πρέπει να αναφερθεί ως παρούσα ή απύσα στην περιγραφή των αποτελεσμάτων της IHC.

Οι κλινικοπαθολογοανατομικοί συσχετισμοί είναι περίπλοκοι γιατί η HS μπορεί να προκύψει σε πολλές διαφορετικές ασθένειες και ενδέχεται να προκύπτει από πολλούς μηχανισμούς. Πράγματι, HS που παρατηρήθηκε στην VBI, την επιληψία ή το FTLD έχει διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις. Σχετικά απομονωθείσα HS μπορεί να προκύψει έως το 30% των υπερήλικων ατόμων, και σε αυτό το πλαίσιο σχετίζεται με TDP-43 ανοσοαντιδραστικά έγκλειστα και με γνωστική εξασθένηση, που μπορεί να είναι περιοχικά ειδική.[16, 49]



Πίνακας 1. Συχνότητα (ποσοστό και διάστημα εμπιστοσύνης) από κάθε άθροισμα CDR βαθμονόμησης πλαισίων για κάθε στάδιο NFT κατά Braak και συνδυασμός βαθμολογίας νευριτικών πλακών CERAD, από το σύνολο δεδομένων του Εθνικού Συντονιστικού Κέντρου της Alzheimer, 2005-2010.

Braak στάδιο	Νευριτικές πλάκες	CDR σκορ					
		Σύνολο Κουπιών	0.0	0.5-3.0	3.5-6.0	6.5-12	
0	Καμία/λίγες	6 { .600 {.248, .872}	1 (.100) (.012, .507)	1(.100) {.012, .507}	1 (.100) {.012, .507}	1 (.100) (.012, .507)	10
	Μέτριες	1 (1.000) {.131, 1.000}	0 { .000 (.000, .869)	0 { .000 {.000, .869}	0 { .000 {.000, .869}	0 { .000 (.000, .869)	1
	Συχνές	0 (.000) {.000, .869}	0 (.000) (.000, .869)	0 (.000) {.000, .869}	1 (1.000) {.131, 1.000}	0 (.000) (.000, .869)	1
I/II	Καμία/λίγες	30 { .612 {.430, .768}	8 (.163) {.070, .337}	4 { .082 {.025, .238}	7 (.143) {.057, .314}	0 { .000 {.000, .119}	49
	Μέτριες	15 { .600 {.354, .804}	4 (.160) {.049, .414}	1 { .040 {.005, .268}	2 { .080 {.016, .320}	3 (.120) {.031, .369}	25
	Συχνές	5 { .714 {.278, .942}	1 (.143) {.017, .616}	0 { .000 {.000, .487}	0 { .000 {.000, .487}	1 (.143) {.017, .616}	7
III/IV	Καμία/λίγες	16 { .390 (.223, .588)	16 { .390 (.223, .588)	6 { .146 (.055, .336)	2 { .049 (.010, .214)	1 { .024 (.003, .178)	41
	Μέτριες	11 { .208 (.101, .379)	12 { .226 (.114, .400)	11 { .208 (.101, .379)	14 { .264 {.141, .440}	5 { .094 {.032, .247}	53
	Συχνές	7 { .175 {.071, .372}	4 (.100) {.030, .284}	13 { .325 (.171, .528)	8 { .200 {.086, .399}	8 { .200 (.086, .399)	40
V/VI	Καμία/λίγες	1 { .111 {.013, .539}	2 { .222 {.045, .635}	1 (.111) {.013, .539}	3 { .333 {.089, .719}	2 { .222 {.045, .635}	9
	Μέτριες	1 { .024 {.003, .175}	3 { .071 {.018, .242}	5 (.119) {.041, .301}	12 { 0.286 {.146, .484}	21 { .500 {.315, .685}	42
	Συχνές	2 { .007 {.001, .035}	1 { .004 {.000, .029}	21 { .074 {.043, .124}	58 { 0.204 {.150, .272}	202 (.711) {.638, .775}	284
Στήλη σύνολο		95	52	63	108	244	562



Πίνακας 2. Ελάχιστες συνιστώμενες εγκεφαλικές περιοχές πρέπει να δειγματοληφθούν και περιοχική αξιολόγηση. Κάθε περιοχή του εγκεφάλου θα πρέπει να λάβει χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης (H & E)). Επιλέγονται τα χρωματισμένα τμήματα με H & E για εξέταση στην αξιολόγηση για MVL και HS. Παρατίθενται οι περιοχές για ανοσο-ιστοχημική αξιολόγηση των νευροπαθολογοανατομικών αλλαγών AD και LBD. Για άλλες βλάβες, θα πρέπει να γίνεται δειγματοληψία κατά περίπτωση.

Περιοχή	AD			LBD	MVL & HS
	A	B	C		
	Χρώση για Aβ	Χρώση για NFT	Χρώση για NP	Χρώση για LB	H&E
Προμήκης Μυελός συμπεριλ. DMV				H&E ³	
Γέυρα συμπεριλαμβανόμενου LC				H&E ³	
Μεσεγκέφαλος συμπεριλαμβ. SN	Μελετάται			H&E ³	
Παρεγκεφαλ. φλ.& οδοντωτός πυρ.	Μελετάται				
Θάλαμος & υποθαλάμιοι πυρήν. ¹					MVL
Βασικά γάγγλια στο επίπεδο AC με βασικό πυρήνα Meynert ¹	Ναι	Μελετάται			MVL
Ιππόκαμπος και EC ¹	Ναι ²	Ναι	Μελετάται	Στο ένα ή και στα δύο αν εξεταστεί+	HS
Φλοιός, πρόσθιας αύλακας του προσαγωγίου					
Αμυγδαλή				IHC ³	
Μέση μετωπική έλικα ¹	Ναι ²	Ναι	Ναι	Τουλάχιστο στο ένα αν εξεταστεί+	MVL
Ανώτερη & μέση κροταφικ. έλικες ¹	Ναι ²	Ναι	Ναι		MVL
Κάτω βρεγματικό λοβίδιο ¹	Ναι ²	Ναι	Ναι		MVL
Ινιακός φλοιός ¹	Μελετάται	Ναι	Μελετάται		MVL

¹εξετάστε τη λήψη αμφίπλευρων τομών εάν είναι διαθέσιμα και τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια

²ελέγξτε τα λεπτομηνιγγικά και παρεγχυματικά αιμαγγεία για CAA

³ελέγξτε για LB με E & H στο εγκεφαλικό στέλεχος και IHC στην αμυγδαλή. Αν είναι θετική, στη συνέχεια, επεκτείνετε την IHC για LB στο εγκεφαλικό στέλεχος, τις στεφανιαίες και νεοφλοιικές περιοχές.

Συνομογραφίες: DMV = ραχιαίος κινητικός πυρήνας του πνευμονογαστρικού, LC = υπομέλας τόπος,

SN = μέλαινα ουσία, AC = πρόσθιος σύνδεσμος, EC = ενδορινικός φλοιός



Πίνακας 3. Επίπεδο νευροπαθολογοανατομικής αλλαγής AD

		B NFT Στάδιο (Braak) ¹			
A Αβ εναποθέσεις (Thal Φάσεις) ²	C Βαθμονόμηση Νευριτ. πλακών (CERAD) ³	0 (κανένα)	1 (I/II)	2 (III/IV)	3 (V/VI)
	0 (καμία)	Μη AD	Μη AD ⁴	Μη AD ⁴	Μη AD ⁴
1, 2, or 3	0 (καμία)	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός ως μέσος ⁵
1, 2, or 3	1 (αραιές)	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Μέσος ⁵
1, 2, or 3	2 or 3 (μέτριας ή συχνές)	Χαμηλός ⁶	Χαμηλός ⁶	Μέσος	Υψηλός

1. Η σταδιοποίηση για NFT θα πρέπει να προσδιορίζεται με τη μέθοδο κατά Braak και Braak.[8] Σημειώστε ότι η σταδιοποίηση κατά Braak θα πρέπει να επιχειρείται σε όλες τις περιπτώσεις ανεξάρτητα από την παρουσία συνυπαρχόντων ασθενειών.
2. Οι εναποθέσεις Αβ θα πρέπει να καθορίζονται με τη μέθοδο του Thal, et al.[14]
3. Η βαθμονόμηση των νευριτικών πλακών θα πρέπει να προσδιορίζεται με τη μέθοδο CERAD.[13]
4. NFT μέσου κροταφικού λοβού ελλείπει σημαντικής συσσώρευσης Αβ ή νευριτικών πλακών. Αυτό συμβαίνει στους ηλικιωμένους και μπορεί να φανεί σε άτομα χωρίς γνωστική εξασθένηση, ήπια εξασθένηση ή σε άτομα με γνωστική εξασθένηση από άλλες αιτίες, εκτός της AD. Εξετάστε άλλες ασθένειες όταν υπάρχει κλινική ένδειξη.[71]
5. Ευρέως εκτεταμένα NFT με κάποια συσσώρευση Αβ αλλά περιορισμένες νευριτικές πλάκες. Αυτές οι δύο κατηγορίες είναι σχετικά σπάνιες, και άλλες ασθένειες, ιδιαίτερα ταοπάθεια, θα πρέπει να εξεταστούν. Τέτοιες περιπτώσεις ενδέχεται να μην ταιριάζουν εύκολα σε ένα καθορισμένο στάδιο κατά Braak, που προορίζεται για την κατηγοριοποίηση των AD τύπου NFT. Η νευροπαθολογοανατομική αλλαγή AD πρέπει να ταξινομηθεί ως "Χαμηλή" για τις φάσεις 1 και 2 Thal και "Μέτρια" για τη φάση 3 Thal.



6. Μέτρια ή συχνά NPs με χαμηλό στάδιο Braak. Εξετάστε το ενδεχόμενο συννοσηροτήτων όπως η αγγειακή εγκεφαλική βλάβη, νόσος σωματίων Lewy ή η ιπποκάμπια σκλήρυνση. Επίσης, εξετάστε επιπρόσθετες τομές καθώς και επαναλήψεις ή επιπρόσθετα πρωτόκολλα για αποδειχθούν άλλες μη-AD βλάβες.

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΑΠΑΙΤΕΙ ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:1095-7. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease
2. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7:270-9. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease
3. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7:280-92.



Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

4. Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, et al. Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38:1682-7. Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease

5. Price JL, McKeel DW, Jr., Buckles VD, Roe CM, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30:1026-36.

Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease

6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7:263-9. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

7. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol* 2011; 121:171-81. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty

8. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239-59. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes

9. Nagy Z, Yilmazer-Hanke DM, Braak H, Braak E, et al. Assessment of the pathological stages of Alzheimer's disease in thin paraffin sections: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9:140-4. Assessment of the pathological stages of Alzheimer's disease in thin paraffin sections: a comparative study

10. Alafuzoff I, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bodi I, et al. Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Brain Pathol* 2008; 18:484-96.

Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the BrainNet Europe Consortium



11. Crook R, Verkkoniemi A, Perez-Tur J, Mehta N, et al. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nat Med* 1998; 4:452-5. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1
12. Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers - a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101:1172-84. A beta oligomers - a decade of discovery
13. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, 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. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease
14. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 58:1791-800. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD
15. Alafuzoff I, Thal DR, Arzberger T, Bogdanovic N, et al. Assessment of beta- amyloid deposits in human brain: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol* 2009; 117:309-20. Assessment of beta-amyloid deposits in human brain: a study of the BrainNet Europe Consortium
16. Nelson PT, Abner EL, Schmitt FA, Kryscio RJ, et al. Modeling the association between 43 different clinical and pathological variables and the severity of cognitive impairment in a large autopsy cohort of elderly persons. *Brain Pathol* 2010; 20:66-79. Modeling the association between 43 different clinical and pathological variables and the severity of cognitive impairment in a large autopsy cohort of elderly persons
17. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 2000;10:378-84. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry
18. Uchikado H, Lin WL, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65:685-97.



Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy

19. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68:812-9. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers
20. Leverenz JB, Fishel MA, Peskind ER, Montine TJ, et al. Lewy body pathology in familial Alzheimer disease: evidence for disease- and mutation-specific pathologic phenotype. *Arch Neurol* 2006; 63:370-6. Lewy body pathology in familial Alzheimer disease: evidence for disease- and mutation-specific pathologic phenotype
21. Pletnikova O, West N, Lee MK, Rudow GL, et al. Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiol Aging* 2005; 26:1183-92. Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases
22. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409-15. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease
23. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium
24. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24:197-211. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease
25. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009; 117:613-34. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction
26. Fujishiro H, Tsuboi Y, Lin WL, Uchikado H, et al. Co-localization of tau and alpha-synuclein in the olfactory bulb in Alzheimer's disease with amygdala Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2008; 116:17-24. Co-localization of tau and alpha- synuclein in the olfactory bulb in Alzheimer's disease with amygdala Lewy bodies



27. Beach TG, White CL, 3rd, Hladik CL, Sabbagh MN, et al. Olfactory bulb alpha- synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009; 117:169-74. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders
28. Selnes OA, Vinters HV. Vascular cognitive impairment. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2:538-47. Vascular cognitive impairment
29. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:461-6. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease
30. Nelson PT, Jicha GA, Schmitt FA, Liu H, et al. Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: neuritic plaques and neurofibrillary tangles "do count" when staging disease severity. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66:1136-46. Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: neuritic plaques and neurofibrillary tangles "do count" when staging disease severity
31. Chui HC, Zarow C, Mack WJ, Ellis WG, et al. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. *Ann Neurol* 2006; 60:677-87. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology
32. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009;66:200-8. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment
33. Schneider JA, Bennett DA. Where vascular meets neurodegenerative disease. *Stroke* 2010; 41:S144-6. Where vascular meets neurodegenerative disease
34. Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Schneider JA, et al. Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology* 2010; 75:1070-8. Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline
35. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization



standards. Stroke 2006; 37:2220-41. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization

standards

36. Sonnen JA, Larson EB, Haneuse S, Woltjer R, et al. Neuropathology in the adult changes in thought study: a review. J Alzheimers Dis 2009; 18:703-11. Neuropathology in the adult changes in thought study: a review

37. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. Stroke 1987; 18:311-24. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review

38. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59:931-45. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia

39. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. Neurology 1998; 51:690-4. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment

40. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a microvascular link between parenchymal and vascular dementia? Ann Neurol 2001; 49:691-3. Cerebral amyloid angiopathy: a microvascular link between parenchymal and vascular dementia?

41. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease: two entities or one? J Neurol Sci 1992; 112:1-3. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease: two entities or one?

42. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. Arch Neurol 2009; 66:315-22. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes

43. Soontornniyomkij V, Lynch MD, Mermash S, Pomakian J, et al. Cerebral microinfarcts associated with severe cerebral beta-amyloid angiopathy. Brain Pathol 2010; 20:459-67. Cerebral microinfarcts associated with severe cerebral beta-amyloid angiopathy

44. Amador-Ortiz C, Dickson DW. Neuropathology of hippocampal sclerosis. Handb Clin Neurol 2008; 89:569-72. Neuropathology of hippocampal sclerosis



45. Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, Personett D, et al. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2007; 61:435-45. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease
46. Arai T, Mackenzie IR, Hasegawa M, Nonaka T, et al. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2009;117:125-36. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies
47. Hatanpaa KJ, Blass DM, Pletnikova O, Crain BJ, et al. Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology* 2004; 63:538-42. Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia
48. Zarow C, Sitzer TE, Chui HC. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8:363-70. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues
49. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, Abner EL, et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 134:1506-18. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features
50. Lee EB, Lee VM, Trojanowski JQ, Neumann M. TDP-43 immunoreactivity in anoxic, ischemic and neoplastic lesions of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2008; 115:305-11. TDP-43 immunoreactivity in anoxic, ischemic and neoplastic lesions of the central nervous system
51. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119:1-4. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update
52. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009; 117:15-8. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations
53. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar



Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114:5-22. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar

Degeneration

54. Jellinger KA, Bancher C. Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). *Brain Pathol* 1998; 8:367-76. Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia)

55. Schmidt ML, Zhukareva V, Newell KL, Lee VM, et al. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2001; 101:518-24. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease

56. Kosaka K. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:594-6. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia

57. Dlouhy SR, Hsiao K, Farlow MR, Foroud T, et al. Linkage of the Indiana kindred of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease to the prion protein gene. *Nat Genet* 1992; 1:64-7. Linkage of the Indiana kindred of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease to the prion protein gene

58. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991; 30:637-49. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study

59. Beach TG, White CL, Hamilton RL, Duda JE, et al. Evaluation of alpha-synuclein immunohistochemical methods used by invited experts. *Acta Neuropathol* 2008;116:277-88. Evaluation of alpha-synuclein immunohistochemical methods used by invited experts

60. Alafuzoff I, Parkkinen L, Al-Sarraj S, Arzberger T, et al. Assessment of alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67:125-43. Assessment of alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium

61. Alafuzoff I, Pikkarainen M, Al-Sarraj S, Arzberger T, et al. Interlaboratory comparison of assessments of Alzheimer disease-related lesions: a study of the BrainNet Europe Consortium. *J*



Neuropathol Exp Neurol 2006; 65:740-57. Interlaboratory comparison of assessments of Alzheimer disease-related lesions: a study of the BrainNet Europe Consortium

62. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, et al. Lewy body-related alpha- synucleinopathy in aging. J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63:742-9. Lewy body- related alpha-synucleinopathy in aging

63. Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, Josephs KA, et al. Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies? Neurobiol Aging 32:857-63. Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies?

64. Adler CH, Connor DJ, Hentz JG, Sabbagh MN, et al. Incidental Lewy body disease: clinical comparison to a control cohort. Mov Disord 25:642-6. Incidental Lewy body disease: clinical comparison to a control cohort

65. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. Acta Neuropathol 2008; 115:437-44.

Evidence that incidental Lewy body disease is pre- symptomatic Parkinson's disease

66. DelleDonne A, Klos KJ, Fujishiro H, Ahmed Z, et al. Incidental Lewy body disease and preclinical Parkinson disease. Arch Neurol 2008; 65:1074-80. Incidental Lewy body disease and preclinical Parkinson disease

67. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Peirce JB, et al. Reduced striatal tyrosine hydroxylase in incidental Lewy body disease. Acta Neuropathol 2008; 115:445-51. Reduced striatal tyrosine hydroxylase in incidental Lewy body disease

68. Jicha GA, Schmitt FA, Abner E, Nelson PT, et al. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. Neurobiol Aging 31:1805-13. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease

69. Nelson PT, Kryscio RJ, Jicha GA, Abner EL, et al. Relative preservation of MMSE scores in autopsy-proven dementia with Lewy bodies. Neurology 2009;73:1127-33. Relative preservation of MMSE scores in autopsy-proven dementia with Lewy bodies

70. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. Acta Neuropathol 2007; 113:13-21.



Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles

71. Nelson PT, Abner EL, Schmitt FA, Kryscio RJ, et al. Brains with medial temporal lobe neurofibrillary tangles but no neuritic amyloid plaques are a diagnostic dilemma but may have pathogenetic aspects distinct from Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68:774-84.

Brains with medial temporal lobe neurofibrillary tangles but no neuritic amyloid plaques are a diagnostic dilemma