

ENVELHECIMENTO CEREBRAL E DEMÊNCIA*

CARLOS GARCIA

Instituto de Neurologia. Faculdade de Medicina de Lisboa. Hospital de Santa Maria. Lisboa Portugal.

RESUMO

Que a fracção mais idosa da população, em todo o mundo, está a crescer de modo a inverter a pirâmide demográfica é já um lugar comum. Este fenómeno preocupa muita gente desde o nível familiar até ao da governação dos países. E os neurocientistas têm sido chamados a colaborar na melhor compreensão e na tentativa de resolução dos problemas relacionados com o envelhecimento do sistema nervoso. Fundamentalmente procuram conhecer melhor os processos do envelhecimento cerebral, como contrariar os seus efeitos deletérios nas diversas funções mentais e como obstar às doenças do sistema nervoso com predilecção pelas pessoas mais idosas. Sabe-se que o encefalo sofre modificações morfológicas e bioquímicas com o passar dos anos: o seu peso diminui, desenvolvem-se diversas alterações histológicas e a actividade dos neurotransmissores diminui. Neste contexto, torna-se bizarro que se mantenha controverso se o envelhecimento se acompanha ou não da diminuição das faculdades mentais. Das doenças do sistema nervoso que atormentam os velhos são as depressões e as demências as de maior prevalência. A maioria dos casos de depressão e algumas formas de demência são tratáveis mas a demência de Alzheimer que aflige uma percentagem considerável de idosos, conduzindo-os à maior decadência psíquica sem que os médicos disponham de meios que obstem a sua inexorável marcha, é, de certo, a mais temível doença mental dos velhos. A etiologia da doença de Alzheimer é desconhecida. Nestas circunstâncias são investigadas várias hipóteses: genética, infecciosa, tóxica. Ultimamente os investigadores têm focado a sua atenção sobre o amiloide, substância constituinte das placas senis uma das características alterações estruturais do cérebro dos doentes. Estuda-se actualmente a relação do amiloide com uma proteína considerada sua precursora que foi já encontrada fora do sistema nervoso. Paralelamente desenvolvem-se esforços para encontrar uma terapêutica eficaz para a doença.

SUMMARY

Brain aging and dementia

It is common knowledge that the base of the demographic pyramid is turning upwards as a consequence of the constant growing of the elderly population. This phenomenon worries everybody from families to government agencies. As a consequence, neuroscientists have been asked to cooperate for a better understanding of the problem related with the aging of the nervous system. Essentially they try to better grasp the mechanism of aging and their deleterious effects on the brain and how to fight the diseases of the nervous system with particular affinity for the aged people. We know that brain goes through morphological and biochemical changes with the passing of the years; it loses weight, microscopic changes occur and the activity of many neurotransmitters diminishes. In this context it is strange that some people still argue against the enfeeblement of the mental faculties with aging. Of all diseases of the nervous system tormenting the aged, the most common are depression and dementia. Most cases of depression and some forms of dementia are treatable but Alzheimer's disease, which afflicts a considerable percentage of old people, leading to greater psychological decline and leaving doctors helpless to halt its unavoidable progress, is certainly the most dreaded old age mental sickness. The etiology of Alzheimer's disease is unknown. Under these circumstances several possibilities are investigated: genetic, infectious and toxic. Lately, investigators have focused their attention on amyloid, constitutive substance of the senile plaques one of the characteristic structural changes of the diseased brain. Nowadays there are studies on the relation between amyloid and a protein considered to be its precursor which has been found outside the nervous system. Simultaneously, efforts are developed in order to discover an efficient therapy for the disease.

ENVELHECIMENTO CEREBRAL

Com o envelhecimento normal o nosso cérebro sofre uma série de modificações de natureza morfológica, bioquímica e psicológica.

Alterações Morfológicas

Sabe-se que com o andar dos anos o cérebro perde peso. A partir da quinta década e até aos oitenta anos perde cerca

de 16% do peso. Esta diminuição de peso não segue um curso constante sendo pouco significativa até cerca dos 50 anos e só a partir daí acelerando. A atrofia cerebral traduz-se por alargamento dos sulcos cerebrais e aumento do tamanho dos ventrículos¹.

Descremem-se de seguida as alterações histológicas fundamentais que vão aparecendo com o envelhecimento cerebral.

Perda de neurónios — o conhecimento de que a idade se acompanha de perda de células nervosas teve início quando BRODY, em 1955, num estudo morfométrico de doze cérebros talvez não muito criteriosamente escolhidos, e utilizando uma extrapolação simplificadora, conclui que o córtex cerebral chegava a perder quatro mil células nervosas por hora².

* Comunicação apresentada no III Encontro Nacional de Investigação em Saúde. Faculdade de Medicina de Lisboa, 8 a 11 de Maio de 1991.

Dificuldades de ordem técnica não têm permitido que tenha chegado ao fim a controvérsia acerca da quantidade de células que o nosso cérebro vai perdendo, mas parece assente que embora haja perda celular não será de tal ordem de grandeza.

Os resultados dos diversos estudos são muito díspares indicando que um cérebro no seu percurso da juventude para a velhice sofrerá uma perda neuronal que variará entre 10 e 60% no neocórtex, cerebelo e hipocampo mas será menor nas estruturas subcorticais. A perda neuronal no neocórtex varia grandemente entre as diferentes regiões. Os dados disponíveis sugerem uma tendência do aumento da perda celular do córtex primário para o de associação^{3,4}.

Há quem afirme que abaixo duma perda de 40% de células não são de esperar sintomas detectáveis de defeito neurológico⁵.

Muito provavelmente como compensação à perda neuronal e como manifestação de plasticidade, cerebral parece haver um aumento de arborização dendrítica dos neurónios quando se comparam cérebros de indivíduos bastante idosos com os de outros na idade média da vida⁶.

Novelos Neurofibrilares — são formações que se encontram no citoplasma dos neurónios e empurram as estruturas citoplásmicas. São constituídos por dois filamentos encostados e enrolados helicoidalmente⁷.

Placas senis ou Neuríticas — são estruturas que se encontram no espaço extracelular. Tipicamente são constituídas por um anel feito à custa de prolongamentos neuronais preenchidos com neurofibrilhas, corpos densos e mitocôndrias. Este anel também inclui um grande número de prolongamentos gliais contendo fibrilhas e lipofuscina. As placas senis têm depois um núcleo central, que é constituído por fibrilhas ocas entrelaçadas, como as do amiloide convencional. O amiloide é um material eosinófilo hialino que exhibe uma grande afinidade para certos corantes como o vermelho do Congo⁸.

Alguns autores sugerem uma evolução para as placas senis. Elas começariam por uma fase inicial só com prolongamentos neuronais e células reactivas — placa *primitiva* ou *imatura* — passando depois para uma fase intermédia em que aparece o núcleo amiloide — placa *madura, típica* ou *clássica* — e terminando na placa *amiloide* ou *queimada* só com amiloide e sem prolongamentos neuronais^{9,10}.

Angiopatia Congófila — a substância amiloide além de constituir o núcleo de algumas placas senis encontra-se também na parede de pequenas arteríolas piiais e cerebrais, dos vasos leptomeníngeos e, por vezes, dos capilares intracorticais¹¹.

Degenerescência Granulovacuolar — descrita pela primeira vez por Simchowit em 1991, apresenta-se à microscopia óptica com vacuolos esféricos contendo cada um, um grânulo argentofílico¹².

Corpos de Hirano — São inclusões eosinófilas na forma de bastonetes¹².

Alterações Bioquímicas^{13,14}

No que respeita às alterações bioquímicas que ocorrem no cérebro com o envelhecimento, convém começar por mencionar que são de várias ordens as dificuldades inerentes aos estudos bioquímicos do cérebro humano. Só para mencionar algumas delas refiram-se: o intervalo que decorre entre a morte e o congelamento dos tecidos, a duração do período agónico, a existência de doenças neurológicas ou outras, os medicamentos a que a pessoa esteve sujeita, a variabilidade regional das constituintes cerebrais.

Conhecem-se várias alterações bioquímicas decorrentes do passar dos anos. Ocorre uma perda global de proteínas, sendo mais afectadas umas que outras. Mas as proteínas constituintes dos novelos neurofibrilares e das placas senis

umentam com a idade. Também com a idade diminui a actividade ou a quantidade de enzimas não relacionadas com a neurotransmissão. Incluem-se nestas a frutose-6-fosfato desidrogenase, a glucose-6-fosfato desidrogenase, a glicerol-3-fosfato desidrogenase e a anidrase carbónica. Nos ácidos nucleicos é pouco claro o efeito do envelhecimento. No que respeita aos lípidos verifica-se que depois dos 50 anos ocorre uma baixa da sua quantidade total.

O envelhecimento determina alterações de diversos neurotransmissores cerebrais. Apresentam-se dados globais já que as modificações encontradas variam bastante de região para região do cérebro. Assim verifica-se a baixa de actividade das catecolaminas, da serotonina, da substância P e da neurotransmissina. Encontra-se também redução de actividade das enzimas tirosina-hidroxilase e descarboxilase do ácido glutâmico. É referida redução dos receptores dopaminérgicos de tipo D2, noradrenérgicos, da serotonina, muscarínicos e nicotínicos. Não foi encontrada alteração na actividade de dopamina beta hidroxilase, da colina acetil transferase ou da acetilcolinesterase nem na quantidade dos receptores dopaminérgicos do tipo D1. Verifica-se alteração da actividade do peptídeo intestinal vasoactivo e das enzimas monoaminoxidase e catecol-o-metiltransferase.

Alterações Psicológicas^{15,16}

Os estudos que têm sido feitos neste campo, em geral comparam grupos de indivíduos de diferentes idades: por exemplo, pessoas nos seus vinte anos são comparadas com pessoas no grupo dos setenta anos. Estes estudos comparam portanto pessoas de diferentes gerações que diferem em vários aspectos: tiveram instrução com qualidade e características diversas, foram criadas com diferentes cuidados de saúde e em diferentes ambientes culturais. Estudos mais aperfeiçoados parecem ser os estudos longitudinais em que os mesmos indivíduos são avaliados várias vezes ao longo dos anos. A dificuldade óbvia deste procedimento consiste em manter o grupo sem que haja muitos indivíduos a abandoná-lo. Acontece que a tendência é para os que permanecem no estudo serem os melhores. Pode então dizer-se que os estudos comparando grupos diferentes tendem a ampliar o defeito dos idosos enquanto os estudos longitudinais tendem a minimizar o defeito dos idosos.

Um outro aspecto que é preciso considerar nos estudos acerca das características cognitivas dos idosos é o da grande variabilidade intra e interindividual. A primeira revela-se no facto de no mesmo indivíduo algumas funções sofrerem alterações e outras não. Mais marcante é a variabilidade interindividual. Significa isto que enquanto o valor médio duma variável particular pode declinar substancialmente com a idade, é fácil encontrar muitos velhos cujos resultados nos testes psicológicos caem dentro dos valores dos indivíduos vinte ou trinta anos mais novos.

Analisando os resultados dos diversos estudos que avaliam as diferentes funções mentais verificamos que elas não declinam com a mesma velocidade. Assim na memória de longa duração será já evidente uma baixa de rendimento pelo meio da década dos cinquenta anos. Pelo meio da década seguinte começa a manifestar-se o defeito nas habilidades visuoespaciais, na capacidade de atenção dividida e na chamada inteligência geral. O conhecimento semântico e a capacidade de abstracção revelam o seu declínio na década dos setenta.

Apesar do declínio que se verifica, com a idade, em vários aspectos cognitivos é frequente verem-se velhos que foram personalidades fortes, exerceram até muito tarde a sua actividade profissional e impõem-se com autoridade quer na família quer no seu grupo profissional ou social. Basicamente são as características de personalidade destas pessoas e da cultura em que se inserem que permitem a estes velhos

previlegiados chegarem até a uma idade avançada usufruindo de invejável bem estar.

DEMÊNCIA

A demência é uma síndrome caracterizada por um defeito global das funções mentais (funções nervosas superiores), crônica, de base orgânica, podendo ocorrer em qualquer idade, de causa conhecida ou não e podendo ser reversível ou irreversível. Chama-se demente à pessoa que perdeu faculdades mentais que teve o que a distingue do atrasado mental (oligofrênico) que nunca possuía faculdades mentais completamente desenvolvidas.

Há três questões que dizem respeito à síndrome demencial qualquer que seja a natureza da causa que a determina. Os investigadores que se debruçam sobre o problema da demência devem tentar resolvê-los. São elas: para haver demência, 1. que estruturas cerebrais têm que ser electivamente lesados?, 2. que quantidade de cérebro tem de ser destruída?, 3. que características deve ter o agente causador da lesão?

São diversas as lesões que se conhecem que podem povocar demência: defeitos bioquímicos hereditários geralmente manifestando-se na infância, doenças bioquímicas adquiridas, carência de vitaminas, perturbações endócrinas, intoxicações que podem ser de medicamentos, infecções comprometendo o sistema nervoso, doenças cardiovasculares, tumores cerebrais, hematomas intracranianos e algumas outras causas. À parte este grande grupo de situações demenciais de causa conhecida há um grupo de demências cuja causa não é ainda conhecida; pertencem às chamadas doenças degenerativas do sistema nervoso. É cómodo para os clínicos dividir as demências degenerativas naquelas que se acompanham de outros sinais neurológicos além da demência como por exemplo a doença de Huntington em que ocorrem movimentos coreicos e, aquelas, que se não acompanham de outros sinais neurológicos além da demência. É o caso da doença de Alzheimer.

A Doença de Alzheimer (DA)

Pela sua importância para a saúde pública e pelas suas relações com o envelhecimento cerebral normal será a DA que irá merecer a nossa atenção.

Epidemiologia e Clínica — A DA tem início, em regra, acima dos 50 anos. A prevalência da doença está a aumentar de paralelo com o aumento das pessoas de idade. O risco de morbidade para a DA aumenta com a idade. Roth fornece dados a este respeito: *a prevalência da doença é de 2,3% entre os 65 e 70 anos, de 3,9% entre os 70 e os 80 e de 22% acima dos 80 anos*¹⁷. Muitos casos de DA são familiares. Quer dizer que é relativamente frequente encontrar famílias em que vários membros de diferentes gerações sofrem da doença. A duração média da doença, desde o começo até à morte, oscilará entre quatro a sete anos. A DA é, de longe, a forma mais frequente de demência nas pessoas acima dos cinquenta anos.

A DA instala-se de modo insidioso, progredindo lentamente, às vezes com períodos estacionários e até com aparentes mas fugazes remissões. Julgamos conveniente dividir a sua evolução em quatro fases. Numa primeira, *de esquecimento*, quase só os doentes notam as suas falhas. Os doentes sentem que a memória não corresponde como antes, que se esquecem de dados do dia-a-dia, que não dominam os assuntos. Passam a socorrer-se de notas, de agendas. Reconhecendo as suas falhas e a necessidade de as dissimular, deprimem-se. Entretanto o tempo vai passando, a situação agrava-se, o quadro clínico entra em segunda fase, *de confusão*. Os erros dos doentes tornam-se manifestos, as falhas de memória são agora evidentes e aparecem perturbações da

orientação. Os doentes são aconselhados a afastar-se do seu trabalho, ficam ansiosos e deprimidos e os familiares tornam-se apreensivos. A doença entra então na terceira fase, *de demência*. Os doentes fazem disparates flagrantes e, muito desorientados, perdem-se com facilidade. A partir daqui é usual que deixem de ter depressão e ansiedade. A personalidade dos doentes, atingido este período, está francamente deteriorada; deixam de reconhecer familiares e amigos e de identificar os ambientes, o débito do discurso é, com frequência, pobre, perseverante, ecolálico e com parafasias. Não se vestem sozinhos, pederam os modos de comer que tinham, passando a comer só com a colher ou com a mão e, acidentalmente, têm incontinência de esfíncteres. Uns mantêm-se calmos, dóceis, outros tornam-se muito irrequietos, mesmo agitados. Na última fase da doença, *de estado vegetativo*, os doentes, confinados à cama, quase em mutismo, acabam por adoptar uma postura em flexão pelvocrural. Necessitam de intubação nasogástrica ou soros para serem alimentados e estão incontinentes. Uma intercorrência, em regra uma infecção respiratória, dá-lhes a morte¹⁸.

Alterações Histológicas e Bioquímicas — são idênticas às do envelhecimento sem demência sendo a distinção entre as duas situações, tanto quanto se sabe nesta altura, quantitativas e não qualitativas. Isto conduz a que alguns autores considerem a DA como uma forma de envelhecimento acelerado enquanto outros rejeitam este ponto de vista entendendo a DA como uma verdadeira doença.

Das alterações histológicas da DA e que já foram referidas ao falar-se da histologia do envelhecimento normal, têm ultimamente merecido particular atenção: os novos neurofibrilares, as placas senis e a angiopatia congófila.

Em 1892 Block e Marinesco identificaram as placas senis¹⁹. Em 1907 Alzheimer identificou os novos neurofibrilares ao mesmo tempo que descobriu o primeiro caso da DA²⁰. Em 1927 Divry estabeleceu a natureza amiloide dos depósitos localizados dos centros das placas senis²¹. Recentemente, em meados dos anos setenta, apurou-se que a angiopatia congófila previamente considerada uma entidade nosológica distinta está também associada com a DA. Glenner em 1984 caracterizou a natureza da proteína constituinte do amiloide vascular da DA e da Síndrome de Down que foi designada beta-proteína ou beta-amiloide²². Refira-se que os cérebros de muitos doentes com Síndrome de Down com mais de trinta anos exibem alterações histológicas com morfologia e distribuição idênticas.

Pouco depois da caracterizada a beta-proteína, identificou-se a proteína do amiloide das placas senis de DA e da Síndrome de Down que foi designada proteína A4²³. Verificou-se então que beta-proteína e proteína A4 são a mesma coisa. Trata-se de uma proteína de pequeno tamanho contendo 40 a 42 aminoácidos e com um peso molecular de cerca de 4500 Dalton. Entretanto (1985) houve autores que afirmaram ter reconhecido a mesma proteína amiloide beta-A4 (PABA4) nos novos neurofibrilares²⁴. Esta possibilidade não parece obter o reconhecimento de outros investigadores. Contudo, a confirmar-se poder-se-ia aceitar uma teoria unitária. Assim, a proteína integrante do amiloide seria depositada em primeiro lugar no citoplasma das células nervosas afectadas (novos neurofibrilares), depois nos prolongamentos nervosos que acabam por degenerar e constituir as placas senis, no próprio núcleo das placas e, por fim, nas paredes anteriores (angiopatia congófila). Inversamente, há quem admita que uma qualquer substância circulante, por exemplo, uma proteína precursora do amiloide circulando no sangue, lesaria a parede das artérias dando origem ao amiloide vascular, rompendo depois para o parênquima originando primeiro o núcleo amiloide das placas e, em seguida, os novos neurofibrilares.

Descobriu-se recentemente que a PABA4 deriva, através dum mecanismo de clivagem proteolítica, dum grande pro-

teína de cerca de 100.000 Dalton (proteína precursora do amiloide — PPA) composta de 695 aminoácidos. Verificou-se também que esta PPA é codificada por um gene localizado na porção proximal do braço longo do cromossoma 21, a uma distância genética muito fraca do gene responsável pela forma familiar da DA^{25,26}.

Estabeleceu-se que a PPA é sintetizada na forma duma glicoproteína transmembranar com a sua maior porção fora da célula e um pequeno fragmento intracelular. Estas duas porções da molécula estão ligadas entre si por um pequeno segmento hidrófobo que atravessa a membrana. Acontece que a sequência de aminoácidos correspondente à PABA4 está situada em parte na membrana e em parte no exterior da célula. A PPA será então uma proteína normal que por um processo de clivagem anormal origina PABA4²⁷.

A PPA tem sido encontrada em todos os tecidos até à data examinados o que sugere que ela terá uma função biológica importante. Verificou-se por exemplo, que está implicada no controle do crescimento de fibroblastos em cultura²⁸. A sua actividade sobre os neurónios não foi ainda elucidada, mas certos estudos indicam que poderia ter uma acção trófica no cérebro.

Entretanto duas tendências bem distintas opõem os alzheimerologistas: uns pensam que a PABA4 é directamente responsável pela degenerescência neuro-sináptica observada na DA e, portanto, da deterioração das faculdades mentais dos doentes; outros estão convencidos que os neurónios e as sinapses dos doentes com DA morrem por uma razão desconhecida e que a aparição das placas senis, contendo no seu centro a PABA4, não é mais que a consequência desta morte neuronal ou, quando muito, um acontecimento concomitante sem relação causal com ela.

Parece possível que a causa da DA resida na interacção dum factor hereditário e dum factor adquirido tóxico e/ou infeccioso. Resultará daqui o desencadear dum processo metabólico, vascular ou imunitário que se traduzirá no quadro clínico típico e um conjunto de alterações bioquímicas e histológicas características.

A investigação sobre a DA é intensa e é de admitir que os novos desenvolvimentos que ela fornecer venham a ser simultaneamente esclarecedores e origem de novas dúvidas não só sobre a doença como acerca do envelhecimento normal.

BIBLIOGRAFIA

1. MCMENEMY W.H.: The dementias and progressive disease of basal ganglia. In Blackwood W.H., McMenemy W.H., Meyer A., Norman R.M., Russel D.S. (eds.) Greenfield's Neuropathology. London. Edward Arnold, 1963; 520-576.
2. BRODY H.: Organization of the cerebral cortex. III. A study of aging of the brain. *J Comp Neurol* 1955; 102: 511-556.
3. COLEMAN P.D., FLOOD D.G.: Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1987; 8: 521.
4. KEMPER T.: Neuroanatomical and neuropathological changes in normal aging and in dementia. In Albert M.L. (ed.) *Clinical Neurology of Aging*. New York. Oxford University Press, 1984, 9-52.
5. MEIER-RUGE W.: *Gerontological Research on the Brain*. Sandorama 1978/IV.
6. BUELL S.J., COLEMAN P.D.: Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science*, 1979; 206: 854-856.
7. TERRY R.D.: Ultrastructural alterations in senile dementia. In Katzman R., Terry R.D., Bick K.L. (eds.) *Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders*. New York, Raven Press, 1978.
8. NIKAIIDO T.: Studies in aging of the brain. I. Isolation and preliminary characterization of Alzheimer plaques and cores. *Arch Neurol* 1971; 25: 198-211.
9. BUERGER P.C., VOGEL F.S.: The development of the pathological changes of Alzheimer's disease and senile dementia in patients with Down's syndrome. *Am J Pathol* 1973; 73: 457-468.
10. WISNIEWSKI H.M., TERRY R.D.: Morphology of the aging brain, human and animal. *Prog Brain Res* 1973; 40: 167-186.
11. CORSELLIS J.A.N.: Aging and dementia. In: Blackwood W., Corsellis J.A.N. (eds.) *Greenfield's Neuropathology*. London. Edward Arnold, 1976; 796-848.
12. TOMLINSON B.E., CORSELLIS J.A.N.: Aging and dementias. In: Adams J.H., Corsellis J.A.N., Duchon L.W. (eds.) *Greenfield's Neuropathology*. London. Edward Arnold 1984.
13. SELKOE D., KOSIK K.: Neurochemical changes with aging. In: Albert M.L. (ed.) *Clinical Neurology of Aging*. New York. Oxford University Press 1984.
14. POIRIER J., FINCH C.E.: Neurochemistry of the aging human brain. In: Hazzard W.R., Andres R., Bierman E.L., Blass J. (eds.) *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. New York. McGraw-Hill, 1990.
15. HOCHANADEL G., KAPLAN E.: Neuropsychology of Normal Aging. In: Albert M.L. (ed.) *Clinical Neurology of Aging*. New York. Oxford University Press. 1984.
16. ALBERT M.S.: Cognition and aging. In: Hazzard W.R., Andres R., Bierman E.L., Blass J. (eds.) *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. New York. McGraw-Hill, 1990.
17. ROTH M.: Epidemiological studies. In: Katzman R., Terry R.D., Bick K.L. (eds.) *Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders*. Aging 7. New York, Raven Press, 1978.
18. GARCIA C.: A doença de Alzheimer. *Revista do Interno*. 1990; 1: 33-40.
19. BLOCQ P., MARINESCO G.: Sur les lesion et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle. *La Semaine Médicale* 1982; 12: 445-446.
20. ALZHEIMER A.: Uber eine engenartige Erkrankung der Hirnrinde. *All Z Psychiatry* 1907; 64: 146-148.
21. DIVRY P.: Etude histochemique des plaques séniles. *J Belge Neurol Psychiatr* 1927; 27: 643-657.
22. GLENNER G.G., WONG C.W.: Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 1131-1135.
23. MASTERS C.L., SIMMS G., WEINNAM N.A.: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4245-4249.
24. MASTERS C.L., MUTHAUP G., SIMMS G., POTTGIESER J., MARTINS R.N., BEYREUTHER K.: Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. *Embo J* 1985; 4: 2757-2763.
25. TANZI R.E., GUSSELA J.F., WATKINS P.C., BRUNS G.A.P., ST. GEORGE-HYSLOP P.H., VAN KEUREN M.L., PATTERSON D., PAGAN S., KURNIT D.M., NEVE R.L.: Amyloid beta-protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987; 235: 880-884.
26. ST. GEORGE-HYSLOP P.H., TANZI R.E., POLINSKY R.J., HAINES J.L., NEE L., WATKINS P.C. ET AL.: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987; 235: 885-890.
27. WEIDEMANN A., KONIG G., BUNKE D., FISCHER P., SALBAUM J.M., MASTERS C.L., BEYREUTHER K.: Identification, biogenesis, and localization of precursors of Alzheimer's disease A4 amyloid protein. *Cell* 1989; 57: 115-126.
28. SAITOH T., SUNDSMO M., ROCH J.M., KIMURA N., COLE G., SCHUBERT D., OLTERSDORF T., SCHENK D.B.: Secreted form of amyloid beta-protein precursor is involved in the growth regulation of fibroblasts. *Cell* 1989; 58: 615-622.

Pedido de Separata:
Carlos Garcia
Instituto de Neurologia
Faculdade de Medicina de Lisboa
1600 Lisboa