

Le cerveau aux limites du vieillissement: à propos des nonagénaires et centenaires

■ K. Ebbing^a, A. von Gunten^a, E. Kovari^b

^a Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avancé (SUPAA), Prilly

^b Unité de psychopathologie morphologique, Département de psychiatrie des HUG, Genève

Summary

Ebbing K, von Gunten A, Kovari E. [The brain in extreme aging: lessons from nonagenarians and centenarians.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2008;159:386–93.

The elderly population represents the fastest growing age group worldwide and there is a growing awareness of age-related diseases such as dementia. By 2020 it is estimated that at least 1 billion people will be older than 60 years representing more than 20% of the total population.

However, recent epidemiological studies of very old individuals have shown that prevalence rates of dementia vary from 27 to 62% pointing to the fact that dementia is not inevitable in very old individuals and that the risk of Alzheimer's disease (AD) decreases significantly after age 90, suggesting a relative resistance of centenarians to the degenerative process.

Normal brain aging is characterised by the formation of neurofibrillary tangles (NFT) and senile plaques (SP), as well as neuronal and synaptic loss in both cognitively intact individuals and patients with AD. In non-demented cases neurofibrillary tangles are usually restricted to the hippocampal formation, whereas the progressive involvement of the association areas in the temporal neocortex parallels the development of overt clinical signs of dementia. In contrast, there is no correlation between the quantitative distribution of senile plaques and severity of AD.

The pattern of lesion distribution and neuronal loss changes in extreme aging. Several neuropathologic analyses postulated that in contrast to younger cases where dementia is mainly related to severe NFT formation within adjacent compo-

nents of the medial and inferior aspects of the temporal cortex, oldest-old individuals display a preferential involvement of the anterior part of the CA1 field of the hippocampus whereas the inferior temporal and frontal association areas are relatively spared, supposing that the extent of NFT development in the hippocampus is the key determinant of dementia in the very old.

In our first series of 12 patients older than 90 years with stereological analysis we found a significant difference in NFT densities, in the anterior CA1 field, but not in the posterior CA1 field and entorhinal cortex (EC), between demented and non-demented very old patients and suggested that nonagenarians and centenarians may show a displacement of subregional distribution of NFT within the CA field. Cortical association areas were relatively preserved. The progression of NFT formation across the different CDR groups was significantly slower in nonagenarians and centenarians compared to younger cases in the CA1 field and EC; even cases with moderate dementia display only mild NFT formation in this area with more than 80% of preserved neurons. The total amyloid and the neuronal loss in the entorhinal cortex and CA1 field in these cases were also significantly lower than that reported in younger AD cases.

In a second stereologic study of 19 very old individuals with various degrees of cognitive impairment we also assessed total capillary length, number and length-weighted mean diameters in the CA1 and entorhinal cortex. Both mean diameters and total capillary numbers, but no capillary length, were strongly related to total neuron numbers in the CA1 field and entorhinal cortex.

In conclusion, the most intriguing results of these studies were the relative paucity of correlations between AD pathological hallmarks in the hippocampal formation and clinical status after 90 years and the clear dissociation between total neuron numbers and AD-related lesions in the hippocampal formation. Microvascular parameters such as mean capillary diameters may be a key

Correspondance:

Dr Karsten Ebbing

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avancé (SUPAA)

Route du Mont

CH-1008 Prilly

e-mail: Karsten.Ebbing@inst.hospvd.ch

factor to consider for the prediction of cognitive decline in the oldest-old.

Keywords: *brain aging; dementia; oldest-old; stereology; neuropathology; brain capillaries*

Introduction

Les progrès de la médecine ont favorisé l'accroissement constant de la population âgée, et par conséquent de la démence, ce qui a engendré un intérêt pour les pathologies liées au vieillissement cérébral. D'ici 2020, on estime qu'au moins un milliard de personnes (20% de la population mondiale) aura plus de 60 ans. Une faible tranche de cette population atteint un âge très avancé et est définie comme «longevity outliers». Ce groupe particulier représente la catégorie d'âge qui a montré la croissance la plus rapide dans le monde entier. Actuellement, la population âgée de plus de 85 ans représente 2,5% de la population en France, mais cette proportion augmentera à 3,3% en 2020 et à 6,8% en 2050. De même, le nombre de centenaires augmente également aux États-Unis où l'on s'attend à ce que leur nombre atteigne plus de 400 000 dans les 30 années à venir (voir revue [1]). Plusieurs études laissent penser que les centenaires forment un groupe sélectif avec un vieillissement biologique relativement ralenti et une résistance accrue au stress psychologique et biologique ainsi qu'aux maladies liées à l'âge (cancer, attaques, maladies cardio-vasculaires) [2, 3].

Epidémiologie de la démence à l'âge très avancé

On a longtemps cru que l'âge très avancé était associé à une prévalence plus élevée des démences [4]. En fait, de récentes études épidémiologiques réalisées sur une grande cohorte de personnes très âgées ont montré une prévalence variant de 27 à 62% ce qui indique que la démence n'est pas inévitable dans le grand âge (voir revues [1, 5, 6]). De plus, l'incidence de la maladie d'Alzheimer (MA) diminue de manière significative après 90 ans [7, 8], démontrant ainsi une relative résistance des centenaires face au processus dégénératif. Renforçant ce point de vue, une absence d'association entre la MA et l'apolipoprotéine E 4 a été décrite chez les centenaires [9–12]. Cette association est un facteur de risque très important dans la forme sénile de la MA chez les patients plus jeunes. Cependant, on pourrait argumenter que ces résultats épidémiologiques reflètent seulement le fait que de plus jeunes cohortes présentent un risque

plus élevé de développer la MA et ne démontrent pas nécessairement un vieillissement neuronal différent dans cette catégorie d'âge. Pendant la période 1990–2000, des études neuropathologiques incluant des contrôles ont fourni les premières évidences soutenant l'existence d'une vulnérabilité neuronale différente face à des processus dégénératifs chez les centenaires.

Distribution des lésions de type Alzheimer chez des personnes très âgées

Le vieillissement cérébral est caractérisé par la formation de lésions neurofibrillaires (LNFs) et de plaques séniles (PSs) (fig. 1 a, b) mais aussi par une perte synaptique, aussi bien chez des personnes cognitivement intactes que chez des patients souffrant d'une MA. Au cours des 20 dernières années, de nombreuses études clinicopathologiques ont tenté d'établir des liens entre la distribution régionale de ces marqueurs neuropathologiques et les signes cliniques des démences. Schématiquement, dans une population sans troubles cognitifs, les lésions neurofibrillaires se limitent généralement à l'hippocampe (fig. 1c). Lors d'une atteinte progressive du néocortex temporal, les signes cliniques d'une démence s'installent. En revanche, une grande quantité de plaques séniles peut être présente dans plusieurs aires néocorticales lors de troubles cognitifs légers (*mild cognitive impairment*). Il n'y a donc pas de corrélation entre la distribution quantitative de plaques séniles et la sévérité de la MA (voir revues [13, 14]).

Avec des analyses stéréologiques – comptant le nombre total des neurones – aucune perte neuronale n'a été trouvée au cours du vieillissement cérébral normal dans les régions qui sont généralement touchées dans la MA (l'aire CA1–3 de l'hippocampe, le cortex entorhinal) [15–17]. En revanche, dans la MA, une réduction massive du nombre des neurones pyramidaux a été observée, touchant principalement le CA1 de l'hippocampe et le cortex entorhinal [15–19].

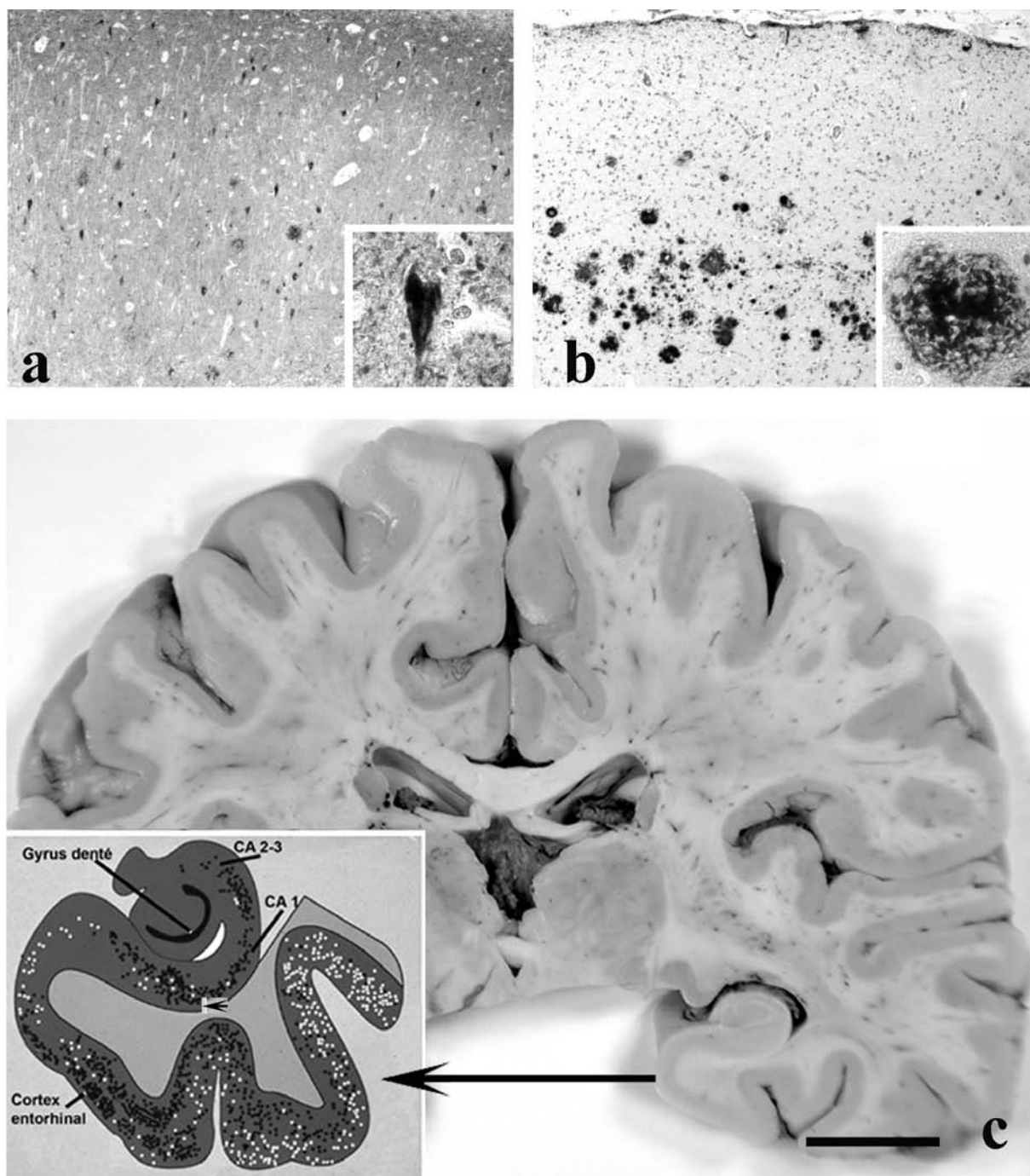
Cette distribution des lésions, ainsi que la perte neuronale, change-t-elle lors du vieillissement extrême? Une première observation concerne les personnes très âgées présentant une faible quantité de lésions de type Alzheimer avec préservation des fonctions cognitives [20–22]. Appelés «centenaires super-normaux», ils représentent un rare phénotype relativement résistant à l'atteinte neurodégénérative et peuvent être considérés comme un exemple de vieillissement réussi. Contrairement aux populations plus jeunes où l'apparition des signes cliniques de la démence est liée à la présen-

ce de nombreuses lésions neurofibrillaires dans le lobe temporal médian, après 90 ans, le déterminant le plus important de la démence est la formation des lésions neurofibrillaires dans l'hippocampe, suggérant qu'il s'agit d'une forme de démence «limbique» [18, 20].

Cependant, des publications récentes ont donné des conclusions contradictoires. Garcia-Sierra et collègues ont trouvé une corrélation entre le GDS (Global Deterioration Scale) et les densités de lésions neurofibrillaires dans la couche II du cortex entorhinal et dans le subiculum [23]. Dans le

même ordre d'idées, l'importante perte neuronale hippocampique rapportée chez les plus jeunes MA [24] semble être limitée à la couche II du cortex entorhinal chez les nonagénaires et les centenaires [18]. L'*Oregon Brain Aging study* [25] a relevé que les densités des lésions neurofibrillaires et des plaques séniles dans les aires néocorticales étaient significativement corrélées à la cognition, soutenant l'hypothèse d'un continuum entre l'âge et la survenue de la MA. Contrairement à la population plus jeune où les plaques séniles ne montrent pas de corrélation avec la perte neuro-

Figure 1 Lésions neurofibrillaires dans le secteur CA1 de l'hippocampe (a: immunohistochimie à l'anticorps anti-tau AT8) et nombreuses plaques séniles dans le néocortex temporal (b: immunohistochimie à l'anticorps anti-amyloïde 4G8). Schéma de l'hippocampe et du cortex entorhinal (c). Barre d'échelle: 500 µm.



nale et l'atteinte cognitive [26–28], plusieurs études suggèrent que la densité des plaques séniles dans le néocortex est liée au degré de perte neuronale et à la sévérité de la MA chez les très âgés [18, 25].

Les différences méthodologiques peuvent expliquer en partie la discordance entre ces données. La plupart des études ne prennent pas en considération les cas avec atteintes légères (trouble cognitif isolé ou Alzheimer débutant) et ont été effectuées par des méthodes non stéréologiques qui sont sujettes à des biais de sélection. De plus, dans toutes ces études, l'interdépendance établie entre les lésions neurofibrillaires, les plaques séniles et la perte neuronale n'a pas été prise en compte (voir revues [13, 14]). Pour éviter ces écueils, nous avons récemment analysé avec des méthodes stéréologiques l'aspect de distribution des lésions de la MA et les corrélations clinicopathologiques dans une cohorte de nonagénaires et de centenaires.

Pathologie de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer après 90 ans: le cortex entorhinal et l'aire CA1

Notre première étude a inclus 12 patients âgés de plus de 90 ans. Dans chaque cas une évaluation neuropsychologique avait été faite au moins une fois durant les 6 derniers mois précédant le décès et un score CDR (*Clinical Dementia Rating*) [29] était disponible. Le nombre total des neurones et des lésions neurofibrillaires ainsi que le volume total de l'amyloïde (PSs) ont été estimés [30]. Dans tous les cas de démence avec un score de CDR à 1 ou à 2, le pourcentage de lésions neurofibrillaires était inférieur à 37% dans le CA1 et également inférieur de 17% dans le cortex entorhinal. Chez les patients avec un score de CDR à 0 cognitivement intacts, et dans les cas avec un CDR à 0,5, le pourcentage était au-dessous de 7% dans le cortex entorhinal. Dans l'aire CA2–3, ce pourcentage de lésions neurofibrillaires était de 1,3 à 10% et était élevé avec des scores de CDR à 1 ou à 2. Des pourcentages faibles de lésions neurofibrillaires étaient présents dans le «gyrus dentelé» (moins de 1%). Concernant les dépôts amyloïdes, leur volume se situait entre 0,1 et 7,4%, mais la majorité des cas montrait des valeurs inférieures à 1% dans les subdivisions hippocampiques et de 4% dans le cortex entorhinal, témoignant ainsi d'une formation très faible de l'amyloïde.

La progression des lésions neurofibrillaires au travers des différents groupes CDR était significativement plus lente chez les nonagénaires et centenaires (de 1 à 17% dans le cortex entorhinal et de 1,7 à 37% dans le CA1) que chez les patients plus

jeunes analysés par des méthodes stéréologiques (4 à 79% dans le cortex entorhinal et 3 à 80% dans l'aire CA1 [31]). À noter que la seule étude neuropathologique de personnes très âgées confirme aussi ce modèle de distribution des lésions neurofibrillaires dans le CA1 [25] montrant une relative résistance de l'hippocampe à la formation de lésions neurofibrillaires dans ce groupe d'âge. La résistance relative de la formation hippocampique face au développement des lésions neurofibrillaires dans ce groupe d'âge est encore plus frappante dans le cortex entorhinal. Ces observations concordent avec nos observations précédentes sur des cerveaux de centenaires [18] et même dans les démences modérées, la formation de lésions neurofibrillaires était moindre dans ce secteur avec plus de 80% de neurones préservés. Ces résultats diffèrent des études de cohortes plus jeunes qui démontrent que le cortex entorhinal est considérablement touché et évolue de manière plus rapidement défavorable que dans d'autres régions hippocampiques [14, 32–34].

En comparaison avec des cerveaux plus jeunes, le volume total de dépôts amyloïdes était également significativement inférieur dans les zones étudiées: 20 mm³ versus 100–800 mm³ [35]. Les cas de démence légère à modérée (scores CDR de 1 et 2) ont montré une perte neuronale significative par rapport aux cas avec un CDR à 0 et 0,5 (47,9% dans le cortex entorhinal, 19,9% dans le CA1, 12,7% dans le CA2–3 et 27,3% dans le gyrus denté). Néanmoins, la perte neuronale dans le cortex entorhinal et dans le CA1 était significativement plus faible que chez les patients plus jeunes avec une MA [15, 19, 31, 36, 37]. Chez ces plus jeunes, le nombre neuronal dans la couche II du cortex entorhinal tend même à diminuer de 60% dans le groupe CDR à 0,5 et jusqu'à 90% dans les cas sévères de MA [19]; dans le CA1, avec une démence modérée à sévère, la perte neuronale variait entre 38% [37] et 69% [31].

Le groupe de très âgés est caractérisé aussi par le manque de corrélations entre les lésions de type Alzheimer dans l'hippocampe et la sévérité du déclin cognitif. Seul un modeste pourcentage de la variabilité du CDR a été expliqué par le nombre total des lésions neurofibrillaires dans CA2–3 (18%) et dans le gyrus denté (17%). En revanche, ni le nombre total de neurones, ni le volume total de dépôts amyloïdes étaient significativement mis en relation avec le score de CDR. Chez les centenaires présentant une MA, seule une modeste formation de lésions neurofibrillaires était présente dans ces zones (moins de 10% dans l'aire CA2–3 et de 1% dans le gyrus denté) indiquant ainsi que le développement d'une démence dans ce groupe

d'âge dépendait plutôt d'une destruction sélective de circuits corticaux que de la formation généralisée de lésions neurofibrillaires. Il est important de relever qu'en dépit d'une perte neuronale évidente dans les cas de démence modérée à sévère, le nombre total de neurones ne permettait pas de prédire le statut cognitif.

La micro-vascularisation chez les très âgés: un nouveau paramètre à considérer?

Dans les années 90, plusieurs altérations micro-vasculaires liées à l'âge (dépôts de collagène péri-vasculaires, atrophie de l'endothélium, épaississement de la membrane basale, dégénérescence des pericytes, tortuosité des capillaires) ont été décrites au niveau ultrastructurel aussi bien dans le cerveau vieillissant que lors d'une MA (voir références [38–41]).

En revanche, les analyses quantitatives des paramètres structuraux des capillaires cérébraux ont été rares et ont abouti à des résultats contradictoires. L'augmentation de la densité capillaire liée à l'âge, due à l'atrophie cérébrale, a été rapportée antérieurement [42], mais des études plus récentes sur l'humain et l'animal défont ces données [43–47]. De même, une augmentation du diamètre des capillaires et une diminution de leur longueur en fonction de l'âge ont été trouvées dans l'hippocampe humain au cours du vieillissement [48], mais pas dans les aires néocorticales [46, 49]. Comme pour les lésions spécifiques de la MA, la discordance des résultats peut être due à la variabilité frappante des méthodes utilisées pour la quantification. En utilisant des techniques stéréologiques modernes, nous avons examiné les paramètres du réseau capillaire chez les nonagénaires et les centenaires en tentant d'en déterminer l'impact sur leurs capacités cognitives.

Cette étude incluait 19 personnes très âgées avec des degrés variables d'atteintes cognitives. Comme dans notre première étude, les cas avec une autre pathologie cérébrale ont été exclus. Parallèlement à l'estimation totale des lésions neurofibrillaires, du nombre de neurones et du volume total de l'amyloïde, nous nous sommes aussi intéressés à la longueur totale des capillaires, à leur *nombre* et au rapport longueur/diamètre moyen dans le cortex CA1 et entorhinal [50].

En termes de corrélation clinico-pathologique, la longueur totale des capillaires et leur nombre, ainsi que leur longueur moyenne par rapport aux neurones dans l'aire CA1 et dans le cortex entorhinal, ne permettaient pas de prédire le statut cognitif. En revanche, le diamètre moyen des capil-

laires dans l'aire CA1 et dans le cortex entorhinal était significativement lié aux scores de CDR. Dans un modèle univarié, le diamètre moyen des capillaires expliquait 18,5% des variables cognitives dans le CA1 et 31,1% dans le cortex entorhinal. Ces associations persistaient de manière importante dans un modèle multivarié où le nombre total de neurones, le nombre de lésions neurofibrillaires ou le volume total de l'amyloïde était considéré [50]. L'importance biologique de ces données n'est pas évidente. Il semble probable que l'apprentissage cognitif induise une distribution différente du flux sanguin [51], une hétérogénéité dans la vitesse circulatoire [52] et un changement de diamètre des capillaires [53]. Des changements dans la distribution du flux sanguin sont habituellement réglés par le réseau des capillaires à travers une diffusion locale d'oxyde nitrique [54], de sérotonine et d'autres neurotransmetteurs [55, 56].

Une diminution du diamètre capillaire peut donc mener à une altération de la microcirculation à l'intérieur de la formation hippocampique et empêcher ainsi des réponses adaptées aux changements locaux du métabolisme.

Conclusions

Le débat autour de l'hypothèse d'une continuité ou d'une discontinuité entre vieillissement cérébral normal et démence a une longue histoire et n'est pas seulement d'intérêt académique. L'hypothèse que la MA ait un lien avec l'âge est soutenue par la présence presque ubiquitaire des lésions de type Alzheimer (lésions neurofibrillaires et plaques séniles) au cours du vieillissement cérébral et par l'augmentation exponentielle de la prévalence d'une MA après 65 ans.

Contrairement à cette conception du vieillissement, l'étude des personnes très âgées indique que la survenue d'une MA n'est pas un phénomène obligatoirement lié à l'âge.

La neuropathologie de l'âge avancé suggère fortement que les personnes très âgées présentant une MA, ont une résistance frappante au processus neurodégénératif et ont seulement une perte neuronale modérée dans la formation hippocampique.

Nos résultats vont dans le sens d'une dissociation entre l'expression clinique et les marqueurs traditionnels de la MA. Ils sont ainsi similaires aux récentes observations neuropathologiques du New England Centenarian Study [57, 58] et montrent les limites du modèle «lésionnel» pour expliquer l'expression des symptômes de la démence dans ce groupe de très âgés.

En outre, ces résultats offrent une nouvelle perspective dans le domaine des corrélations clinico-pathologiques en révélant l'impact cognitif de la diminution du diamètre des capillaires qui est un paramètre structurel mais non-lésionnel du cerveau vieillissant.

Les bases biologiques de l'augmentation de la résistance au développement des lésions de la MA après 90 ans sont encore mal connues. Il y a 30 ans, on avait avancé l'hypothèse de variations génétiques influençant le mécanisme du vieillissement avec répercussion sous forme d'une diminution des maladies liées à l'âge [59]. En particulier, il avait été proposé que les nonagénaires et les centenaires puissent manquer de «gènes pathogéniques» prédisposant à une mortalité accrue [60]. Une autre hypothèse est que les très âgés peuvent avoir une variation génétique leur conférant une protection contre des maladies liées à l'âge («gènes de la longévité») [61]. A cet égard, l'absence de lésions dans l'aire CA1 et du cortex entorhinal pourrait être liée à une résistance génétiquement déterminée de ces sous-groupes neuronaux chez les très âgés.

Des études génétiques sur le vieillissement et la MA suggèrent la présence de certains gènes susceptibles d'avoir été modifiés ou non exprimés lors de maladies cérébrales dans l'âge très avancé. Ces familles de gènes sont une cible naturelle pour concevoir des stratégies afin de retarder l'apparition de cette affection [62]. Plus récemment, l'importance des facteurs génétiques a été également soulignée par l'étude de familles de centenaires qui montrent une relative augmentation des probabilités de survie par rapport à la population générale [61].

Les premières études basées sur ces communautés d'âgés ont identifié deux types de gènes prédisposant à la longévité. Ces gènes expriment la synthèse de lipoprotéine, suggérant ainsi que la protection contre les maladies cardio-vasculaires pourrait être primordiale pour atteindre un âge extrême [63–65]. Bien que la relation entre ces gènes de «longévité» et la MA ne soit pas claire, les liens entre la préservation cognitive et le diamètre des capillaires cérébraux nécessiteront une exploration des déterminants génétiques du système microvasculaire chez les individus très âgés.

Loin du lien classique entre lésions et fonctions cérébrales, la recherche sur les cerveaux très âgés devrait se focaliser sur les mécanismes entourant l'activation des réserves cérébrales fonctionnelles. Avec l'augmentation si rapide de la population des centenaires, des études longitudinales complexes, incluant la neuro-imagerie fonctionnelle, l'analyse des paramètres quantitatifs de la microvasculari-

sation dans les aires néocorticales et l'expression génétique, devraient permettre de mieux comprendre les dimensions génétiques et neuro-biologiques de la longévité.

Références

- 1 Ankri J, Poupard M. [Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature]. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2003;51:349–60.
- 2 Andersen HR, Jeune B, Nybo H, Nielsen JB, Andersen-Ranberg K, Grandjean P. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians. *Age Ageing*. 1998;27:643–8.
- 3 Moroni F, Di Paolo ML, Rigo A, Cipriano C, Giacconi R, Recchioni R, et al. Interrelationship among neutrophil efficiency, inflammation, antioxidant activity and zinc pool in very old age. *Biogerontology*. 2005;6:271–81.
- 4 Schneider EL. Aging in the third millennium. *Science*. 1999;283:796–7.
- 5 Blansjaar BA, Thomassen R, Van Schaick HW. Prevalence of dementia in centenarians. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:219–25.
- 6 Kliegel M, Moor C, Rott C. Cognitive status and development in the oldest old: a longitudinal analysis from the Heidelberg Centenarian Study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;39:143–56.
- 7 Fichter MM, Meller I, Schroppel H, Steinkirchner R. Dementia and cognitive impairment in the oldest old in the community. Prevalence and comorbidity. *Br J Psychiatry*. 1995;166:621–9.
- 8 Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46:641–50.
- 9 Hestad K, Kveberg B, Engedal K. Low blood pressure is a better predictor of cognitive deficits than the apolipoprotein e4 allele in the oldest old. *Acta Neurol Scand*. 2005;111:323–8.
- 10 Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, Polvikoski T, Kainulainen K, Kontula K, et al. APOE epsilon4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology*. 2000;54:412–5.
- 11 Salo A, Ylikoski R, Verkkoniemi A, Polvikoski T, Juva K, Rastas S, et al. Does apolipoprotein E influence learning and memory in the nondemented oldest old? *Int Psychogeriatr*. 2001;13:451–9.
- 12 Spencer DC, Zitzelberger T, Spielman D, Kaye J. MRS in relation to hippocampal volume in the oldest old. *Neurology*. 2003;60:1194–6.
- 13 Giannakopoulos P, Hof PR, Michel JP, Guimon J, Bouras C. Cerebral cortex pathology in aging and Alzheimer's disease: a quantitative survey of large hospital-based geriatric and psychiatric cohorts. *Brain Res Rev*. 1997;25:217–45.
- 14 Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science*. 1997;278:412–9.
- 15 Price JL, Davis PB, Morris JC, White DL. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1991;12:295–312.

- 16 West MJ. Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. *Neurobiol Aging*. 1993;14:287–93.
- 17 West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1994;344:769–72.
- 18 Giannakopoulos P, Hof PR, Kövari E, Vallet PG, Herrmann FR, Bouras C. Distinct patterns of neuronal loss and Alzheimer's disease lesion distribution in elderly individuals older than 90 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:1210–20.
- 19 Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1996;16:4491–500.
- 20 Delaëre P, He Y, Fayet G, Duyckaerts C, Hauw JJ. Beta A4 deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunocytochemical study of 20 French centenarians. *Neurobiol Aging*. 1993;14:191–4.
- 21 Giannakopoulos P, Hof PR, Surini M, Michel JP, Bouras C. Quantitative immunohistochemical analysis of the distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of nonagenarians and centenarians. *Acta Neuropathol*. 1993;85:602–10.
- 22 Mizutani T, Shimada H. Neuropathological background of twenty-seven centenarian brains. *J Neurol Sci*. 1992;108:168–77.
- 23 Garcia-Sierra F, Hauw JJ, Duyckaerts C, Wischik CM, Luna-Munoz J, Mena R. The extent of neurofibrillary pathology in perforant pathway neurons is the key determinant of dementia in the very old. *Acta Neuropathol*. 2000;100:29–35.
- 24 Simic G, Kostovic I, Winblad B, Bogdanovic N. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 1997;379:482–94.
- 25 Green MS, Kaye JA, Ball MJ. The Oregon brain aging study: neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology*. 2000;54:105–13.
- 26 Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992;42:631–9.
- 27 Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992;42:1681–8.
- 28 Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussi re T, Bouras C, Kövari E, Perl DP, et al. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003;60:1495–500.
- 29 Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566–72.
- 30 von Gunten A, Kövari E, Rivara CB, Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P. Stereologic analysis of hippocampal Alzheimer's disease pathology in the oldest-old: evidence for sparing of the entorhinal cortex and CA1 field. *Exp Neurol*. 2005;193:198–206.
- 31 Hof PR, Bussi re T, Gold G, Kövari E, Giannakopoulos P, Bouras C, et al. Stereologic evidence for persistence of viable neurons in layer II of the entorhinal cortex and the CA1 field in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:55–67.
- 32 Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P, Michel JP, Morrison JH. Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of elderly patients: a quantitative evaluation of a one-year autopsy population from a geriatric hospital. *Cereb Cortex*. 1994;4:138–50.
- 33 Bouras C, Hof PR, Morrison JH. Neurofibrillary tangle densities in the hippocampal formation in a non-demented population define subgroups of patients with differential early pathologic changes. *Neurosci Lett*. 1993;153:131–5.
- 34 Hof PR, Bierer LM, Perl DP, Delacourte A, Bu e L, Bouras C, et al. Evidence for early vulnerability of the medial and inferior aspects of the temporal lobe in an 82-year-old patient with preclinical signs of dementia. Regional and laminar distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques. *Arch Neurol*. 1992;49:946–53.
- 35 Bussi re T, Friend PD, Sadeghi N, Wicinski B, Lin GI, Bouras C, et al. Stereologic assessment of the total cortical volume occupied by amyloid deposits and its relationship with cognitive status in aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2002;112:75–91.
- 36 Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001;49:202–13.
- 37 Kril JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Neuron loss from the hippocampus of Alzheimer's disease exceeds extracellular neurofibrillary tangle formation. *Acta Neuropathol*. 2002;103:370–6.
- 38 Bailey TL, Rivara CB, Rocher AB, Hof PR. The nature and effects of cortical microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2004;26:573–8.
- 39 Bu e L, Hof PR, Bouras C, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH, et al. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol*. 1994;87:469–80.
- 40 Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2001;64:575–611.
- 41 Gold G, Giannakopoulos P, Bouras C. Re-evaluating the role of vascular changes in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Neurol*. 1998;40:121–9.
- 42 Meier-Rouge WJ, Ulrich J, Abdel-Al S. Stereologic findings in normal brain aging and Alzheimer's disease. In: Werthemimer J, Marios M, editors. *Senile Dementia: Outlook for the Future*. New York: Alan R. Liss; 1984. p. 125–35.
- 43 Abernethy WB, Bell MA, Morris M, Moody DM. Microvascular density of the human paraventricular nucleus decreases with aging but not hypertension. *Exp Neurol*. 1993;121:270–4.
- 44 Amenta F, Cavallotti D, Del Valle M, Mancini M, Naves FJ, Vega JA, et al. Age-related changes in brain micro-anatomy: sensitivity to treatment with the dihydropyridine calcium channel blocker darodipine (PY 108-068). *Brain Res Bull*. 1995;36:453–60.
- 45 Amenta F, Ferrante F, Mancini M, Sabbatini M, Vega JA, Zaccheo D. Effect of long-term treatment with the dihydropyridine-type calcium channel blocker darodipine (PY 108-068) on the cerebral capillary network in aged rats. *Mech Ageing Dev*. 1995;78:27–37.

- 46 Mann DM, Eaves NR, Marcyniuk B, Yates PO. Quantitative changes in cerebral cortical microvasculature in ageing and dementia. *Neurobiol Aging*. 1986;7:321–30.
- 47 Sonntag WE, Lynch CD, Cooney PT, Hutchins PM. Decreases in cerebral microvasculature with age are associated with the decline in growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Endocrinology*. 1997;138:3515–20.
- 48 Bell MA, Ball MJ. Morphometric comparison of hippocampal microvasculature in ageing and demented people: diameters and densities. *Acta Neuropathol*. 1981;53:299–318.
- 49 Hunziker O, Abdel'Al S, Schulz U. The aging human cerebral cortex: a stereological characterization of changes in the capillary net. *J Gerontol*. 1979;34:345–50.
- 50 Bouras C, Kövari E, Herrmann FR, Rivara CB, Bailey TL, von Gunten A, et al. Stereologic analysis of microvascular morphology in the elderly: relationship with Alzheimer's disease pathology and cognitive status. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:235–44.
- 51 Kuschinsky W, Paulson OB. Capillary circulation in the brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992;4:261–86.
- 52 Hudetz AG, Feher G, Kampine JP. Heterogeneous autoregulation of cerebrocortical capillary flow: evidence for functional thoroughfare channels? *Microvasc Res*. 1996;51:131–6.
- 53 Bar T. The vascular system of the cerebral cortex. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1980;59:I–VI, 1–62.
- 54 Zhang WW, Badonic T, Hoog A, Jiang MH, Ma KC, Nie JX, et al. Structural and vasoactive factors influencing intracerebral arterioles in cases of vascular dementia and other cerebrovascular disease: a review. Immunohistochemical studies on expression of collagens, basal lamina components and endothelin-1. *Dementia*. 1994;5:153–62.
- 55 Cohen Z, Ehret M, Maitre M, Hamel E. Ultrastructural analysis of tryptophan hydroxylase immunoreactive nerve terminals in the rat cerebral cortex and hippocampus: their associations with local blood vessels. *Neuroscience*. 1995;66:555–69.
- 56 Harder DR, Campbell WB, Roman RJ. Role of cytochrome P-450 enzymes and metabolites of arachidonic acid in the control of vascular tone. *J Vasc Res*. 1995;32:79–92.
- 57 Perls T. Centenarians who avoid dementia. *Trends Neurosci*. 2004;27:633–6.
- 58 Silver MH, Newell K, Brady C, Hedley-White ET, Perls TT. Distinguishing between neurodegenerative disease and disease-free aging: correlating neuropsychological evaluations and neuropathological studies in centenarians. *Psychosom Med*. 2002;64:493–501.
- 59 Cutler RG. Evolution of human longevity and the genetic complexity governing aging rate. *Proc Natl Acad Sci*. 1975;72:4664–8.
- 60 Schachter F. Causes, effects, and constraints in the genetics of human longevity. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1008–14.
- 61 Perls T, Kunkel LM, Puca AA. The genetics of exceptional human longevity. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:359–68.
- 62 Kaye JA. Oldest-old healthy brain function. The genomic potential. *Arch Neurol*. 1997;54:1217–21.
- 63 Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA*. 2003;290:2030–40.
- 64 Geesaman BJ, Benson E, Brewster SJ, Kunkel LM, Blanche H, Thomas G, et al. Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100:14115–20.
- 65 Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98:10505–8.