

La corteza entorrinal (formación del hipocampo) en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer. Interpretación neuroanatómica

T. Sobreviola, A. Insausti, A. Salinas, L.M. Gonzalo y R. Insausti

Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN. En este trabajo se realiza un análisis de los cambios a nivel neuronal que presenta la corteza entorrinal a lo largo del envejecimiento (30 casos) y en la enfermedad de Alzheimer (17 casos). Los cambios en ambos casos indican una pérdida neuronal (medida por un índice de la atrofia cortical) de la corteza entorrinal. Aquellas porciones que se relacionan más intensamente con la corteza cerebral de asociación polisensorial apenas muestran variación con el envejecimiento, mientras que sufren una pérdida neuronal y una atrofia muy intensa en los casos con enfermedad de Alzheimer. Esta situación es interpretada a la luz de los conocimientos actuales de las conexiones neuroanatómicas de la corteza entorrinal y del resto de la formación del hipocampo y de su papel en las funciones de memoria.

SUMMARY. This paper deals with the neuronal changes shown by the entorhinal cortex in aging (30 cases) and in Alzheimer's disease (17 cases). In both instances, changes show a neuronal loss (measured as an index of cortical atrophy). The entorhinal cortex more closely related to polymodal association cortex hardly shows any variation with age, while Alzheimer cases present very intense neuronal loss. This pattern is interpreted taking into account the present knowledge about the connectivity of the entorhinal cortex and the remainder of the hippocampal formation and their role in memory processing.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 19-27).

Palabras clave

Corteza entorrinal, Lóbulo temporal, senescencia, enfermedad de Alzheimer, atrofia cortical.

Key words

Entorhinal cortex; human; temporal lobe; aging; Alzheimer's disease; cortical atrophy.

Correspondencia

Dr. R. Insausti
Departamento de Anatomía
Universidad de Navarra
Apdo. 273, 31080 Pamplona

Introducción

Desde que a comienzos de siglo Bechterew (1900) describiera cambios en la memoria asociados a lesiones neuropatológicas demostrables en la parte medial del lóbulo temporal, esta zona cerebral se ha asociado a dicha función. Desde entonces son numerosos los estudios que han constatado y extendido esta simple asociación entre la memoria y la formación del hipocampo. Especialmente notable fue la descripción de un paciente (paciente H.M.) al que, para aliviar de una epilepsia intratable, se reseco la parte anterior y medial de ambos lóbulos temporales, estudio publicado en 1957 por Scoville y Milner. La resección incluía el polo temporal, la amígdala y la mayor parte de la formación del hipocampo¹. Este paciente, el cual aún vive, presentó desde el postoperatorio y hasta la actualidad, una incapacidad para formar nuevos recuerdos. La relación entre la formación del hipocampo y la memoria anterógrada fue posteriormente reforzada en un caso descrito por Zola-Morgan y colaboradores en 1986, el

¹ Incluimos bajo el término formación del hipocampo una serie de estructuras localizadas en la cara medial del lóbulo temporal que están en gran medida conectadas unidireccionalmente, esto es, que no presentan conexiones recíprocas sino a través de una serie de pasos intermedios. Desde las zonas más próximas a la corteza cerebral temporal hasta las más alejadas, estas estructuras son la corteza entorrinal, el parasubiculo, presubiculo y subiculo, los campos CA1, CA2, y CA3 del hipocampo propiamente dicho y finalmente la circunvolución dentada.

cual presentaba un déficit de memoria anterógrada tras un fallo cardíaco que lesionó selectivamente el sector CA1 del hipocampo. No se encontraron otras lesiones estructurales capaces de explicar el déficit de memoria en este caso. Por consiguiente, la alteración del flujo normal de los impulsos nerviosos a través del hipocampo mediante la lesión selectiva de uno de sus campos fue suficiente para impedir que las experiencias nuevas se consolidaran como recuerdos. Muy recientemente el mismo grupo de investigadores (Rempel-Clover y cols., 1996) ha publicado tres casos más en los que se hace una exhaustiva caracterización neuropsicológica, neuroradiológica y neuroanatómica de estos pacientes.

De un modo independiente Hyman y cols., (22) publicaron un estudio en el que mostraban cómo en la enfermedad de Alzheimer, la lesión de otro componente de la formación del hipocampo, en este caso la corteza entorrinal, mostraba una clara correspondencia con los datos neuroanatómicos experimentales obtenidos en primates. Aunque la neuropatología de la corteza entorrinal en la enfermedad de Alzheimer ya era conocida anteriormente, este trabajo puso de manifiesto que la destrucción predominante de las capas II y V de la corteza entorrinal aislaba el hipocampo del resto de la corteza cerebral. La base neuroanatómica última ya era conocida desde los estudios de Cajal. La corteza entorrinal, por medio de la vía perforante es la principal fuente de aferencias del hipocampo. El estudio concluía que esta desconexión aislaba el hipocampo del resto de la corteza cerebral, atribuyéndose a este hecho los trastornos de memoria tan característicos de la enfermedad de Alzheimer.

Estos dos ejemplos no hacen sino reforzar la noción de que la formación del hipocampo contribuye de un modo decisivo en la memoria denominada declarativa². Esta elaboración, cualquiera que sean sus mecanismos celulares y moleculares últimos, requiere la integridad de los circuitos neuroanatómicos de la formación del hipocampo, y cuando por efecto de una noxa se lesiona alguno de los eslabones de esta cadena surge un deterioro de la memoria susceptible de ser detectado por pruebas neuropsicológicas.

La investigación experimental, especialmente en primates, ha puesto de manifiesto de modo incontrover-

tible esta afirmación. Numerosos trabajos, especialmente los de Van Hoesen y cols. (43, 44) han sentado las bases del conocimiento neuroanatómico del papel de la corteza entorrinal en los circuitos de la formación del hipocampo. Posteriormente, estudios neuroanatómicos realizados con técnicas más sensibles (1, 25) ponen de manifiesto dos hechos importantes: 1) el hipocampo propiamente dicho (circunvolución dentada, campos CA3, CA2 y CA1) no recibe aferencias directas desde el neocórtex; 2) la información procedente del neocórtex termina en la corteza entorrinal desde donde es transmitida hacia el hipocampo propiamente dicho; asimismo, es interesante resaltar que las proyecciones corticales que terminan en la corteza entorrinal se originan únicamente en áreas corticales de asociación multimodal (esto es, que responden a estímulos polisensoriales), pero no de las unimodales. Esto sitúa a la corteza entorrinal como un centro en donde converge la información cortical que ha de alcanzar el hipocampo propiamente dicho. Por consiguiente el flujo de la actividad neuronal ante un estímulo comienza en las áreas sensitivas primarias y se extiende a las áreas sensitivas de asociación unimodal y posteriormente a las multimodales (27), destacando la corteza perirrinal (áreas 35 y 36 de Brodmann, (12)) y parahipocámpica posterior (áreas TF y TH de Von Economo (46)) para confluir finalmente en la corteza entorrinal, dentro de un eje neocórtico-entorrino-hipocámpico necesario para la función de memoria.

Partiendo de este planteamiento, hemos examinado la corteza entorrinal humana, así como las limitrofes (corteza perirrinal y parahipocámpica posterior) en una serie amplia de casos con el fin de determinar la homología entre el primate y el hombre, y analizar los cambios asociados al envejecimiento en casos control (sin evidencia de alteraciones neurológicas o psiquiátricas) y los provocados por la enfermedad de Alzheimer. La evidencia de que tienen lugar cambios en la corteza entorrinal asociados al envejecimiento y a la enfermedad de Alzheimer es conocido en la literatura (4, 5, 7-9, 11, 13, 15-19, 20-22, 29, 31, 34-36, 40, 42, 45, 49). A modo de resumen se puede afirmar que las dos lesiones más características de la enfermedad de Alzheimer, las placas neuríticas y la degeneración neurofibrilar se encuentran de modo constante en la corteza entorrinal, aunque no en las mismas capas. Además de las lesiones anteriores, se asocia una gran pérdida neuronal (16) en particular de las capas II (reducción de un 60%) y de la capa V (reducción de un 40%) que son las que presentan mayor degeneración neurofibril-

² Aunque la acepción no es unívoca y admite divisiones de acuerdo con diferentes interpretaciones psicológicas, aquí se ha seguido la elaboración de Squire (1987) el cual distingue dos tipos de memoria fundamentales: memoria declarativa y no declarativa. Tan solo la memoria declarativa, tanto en el conocimiento de hechos como en el de experiencias, es sensible a la lesión de la formación del hipocampo.

lar, así como gliosis acompañando a una profunda atrofia de la corteza entorrinal.

A diferencia de los estudios anteriores, en nuestro planteamiento hemos querido precisar más la distribución regional de la pérdida neuronal dentro de la corteza entorrinal, aunque sin plantearnos una determinación cuantitativa de la misma. Sin embargo, sí que hemos aplicado un parámetro global que objetiva la intensidad de la atrofia de la corteza entorrinal. Estudios anteriores en el primate (3), posteriormente elaborados en la corteza entorrinal humana (26) muestran una heterogeneidad de la corteza entorrinal desde el punto de vista estructural que guarda bastante paralelismo en las dos especies (7 campos en la corteza entorrinal del primate, y 8 en el hombre). Cada uno de los campos citoarquitectónicos de la corteza entorrinal recibe conexiones de áreas corticales distintas (24, 25) y a su vez proyecta selectivamente sobre la circunvolución dentada (48) y los campos CA3, CA2 y CA1 del hipocampo (47). Por consiguiente, nuestro planteamiento desde el punto de vista neuroanatómico de la pérdida neuronal y atrofia consiguiente de la corteza entorrinal se centra en aplicar los conocimientos existentes acerca de la conectividad de la corteza entorrinal en el primate a los campos citoarquitectónicos homólogos en el hombre, y de este modo profundizar en la comprensión del déficit de memoria que presentan los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Material y Métodos

Hemos estudiado la corteza entorrinal en 30 casos control (rango 12-110 años), así como en 17 casos (rango 69-98 años) con demencia y diagnóstico postmortem de enfermedad de Alzheimer acorde con los criterios de Khachaturian (28) y CERAD (30). El estadio evolutivo de la enfermedad fue determinado mediante la aplicación de las escalas de los test de Folstein y cols. (14), y el test de comportamiento de Crichton y Robinson (1965). Los cerebros fueron fijados por inmersión en formol al 10% o bien perfundidos por vía carotídea con paraformaldehído al 4% (26). Tras ser fotografiados los cerebros se seccionaron seriadamente en el plano coronal a 50 μ m y teñidos con tiónina para la evaluación de los campos citoarquitectónicos de la corteza entorrinal, además de las muestras destinadas para el examen neuropatológico. Las secciones conteniendo las estructuras de interés fueron dibujados a cámara clara con un estereomicroscopio, delimitándose los campos de la corteza entorrinal, así como los adyacentes de la corteza perirrinal y parahipo-

Figura 1



Fotografía de la cara ventromedial del lóbulo temporal en un cerebro humano. El tronco del encéfalo ha sido seccionado y eliminado con el fin de mostrar la totalidad de la circunvolución parahipocámpica. Abreviaturas: EC, campo caudal; ECL, campo caudal limitante; ELc, campo lateral caudal; ELr, campo lateral rostral; EI, campo intermedio; EMI, campo medial intermedio; EO, campo olfatorio; ER, campo rostral (todos ellos de la corteza entorrinal); ga, gyrus ambiens; M, mesencephalon; PT, polo temporal; sc, sulcus collateralis; ssa, sulcus semiannularis.

cámpica posterior. A partir de este material se realizaron reconstrucciones bidimensionales de estas áreas corticales, las cuales fueron cuantificadas planimétricamente. Series adicionales teñidas con distintos métodos para mielina, acetilcolinesterasa, placas neuríticas, así como frente a distintos anticuerpos (proteína Tau, (-amiloide, neurofilamentos no fosforilados) fueron analizadas en algunos casos.

Resultados

Localización y características de la corteza entorrinal.

La corteza entorrinal se sitúa en la cara ventromedial del lóbulo temporal (Fig. 1). Sus límites no están demasiado definidos macroscópicamente, pero aproximadamente sobrepasa el uncus en unos mm. desde su límite anterior al posterior. El límite medial se sitúa con la corteza periamigdalina por medio del surco semiannular, para continuarse posteriormente con la circunvolución ambiens y la fisura del hipocampo. El límite lateral lo forma el surco colateral, habitualmente en la parte media de su labio medial. Limita con la corteza perirrinal por la parte anterior y lateral, la cual se continúa con la corteza pa-

rahipocámpica posterior. Por la parte medial limita con la corteza periamigdalina y el complejo subicular (26).

Histológicamente se definen una serie de capas que han recibido diferentes nombres según los autores. Nosotros (26) distinguimos seis capas: I) capa molecular; II) capa de células estrelladas; III) capa piramidal externa; IV) lamina dissecans; V) capa piramidal interna; VI) capa polimorfa. La presencia, modificación o ausencia de distintas capas justifica la división citoarquitectónica en 8 campos entorrinales. Estos campos son de rostral a caudal y de medial a lateral: 1) campo olfatorio (EO); 2) campo rostral (ER); 3) campo lateral rostral (ELR); 4) campo medial intermedio (EMI); 5) campo intermedio (EI); 6) campo lateral caudal (ELc); 7) campo caudal (EC); 8) campo caudal limitante (ECL). Esta división de la corteza entorrinal humana guarda un paralelismo a la anteriormente descrita en el primate (3), facilitando de este modo la extrapolación de los datos experimentales.

Variación de la corteza entorrinal en el envejecimiento y enfermedad de Alzheimer

El envejecimiento normal no supone alteraciones cualitativas importantes en la corteza entorrinal. El aspecto

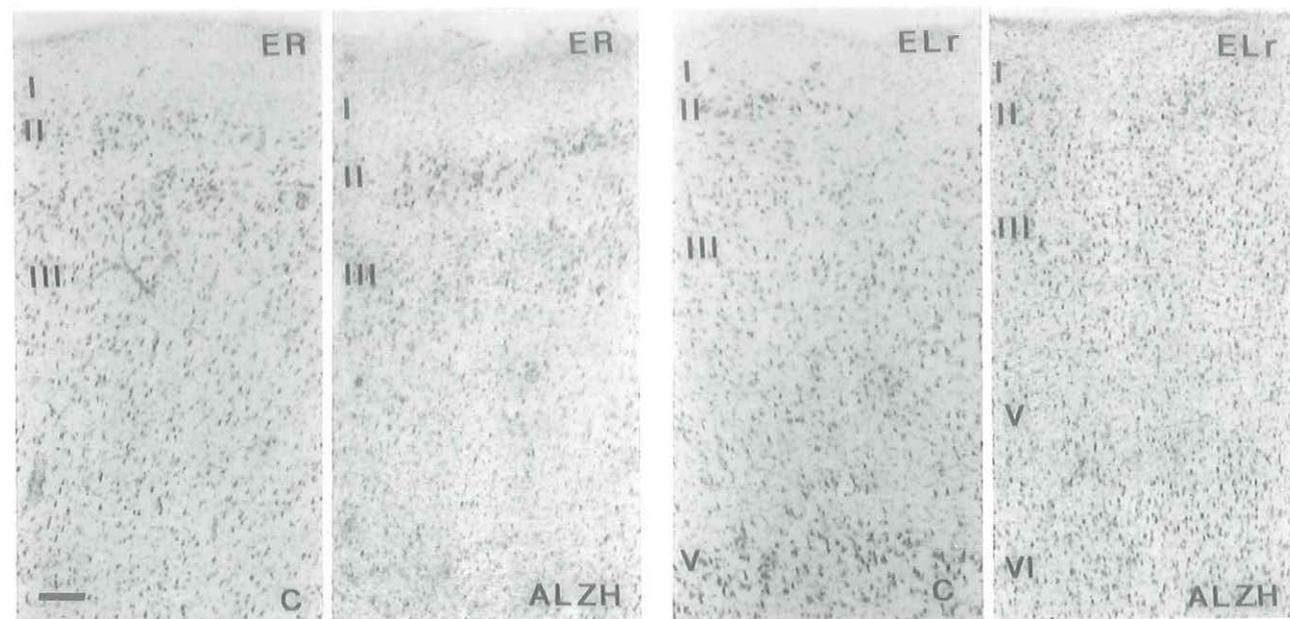
histológico es comparable a lo largo de las décadas, y es únicamente en las dos últimas décadas examinadas (91-100 y 101-110 años) cuando se aprecia una disminución del número de células aparente por la reducción en grosor de la corteza entorrinal, aunque todas las capas están presentes (37). En resumen, el envejecimiento no conlleva una desestructuración de la corteza entorrinal, sino que se mantiene, independientemente de que el número absoluto de neuronas disminuya.

En la serie de casos con enfermedad de Alzheimer la corteza entorrinal pudo ser delimitada en general con bastante precisión. En algunos casos sin embargo, la desaparición de las capas corticales, que también afectaba a las áreas corticales peririnal y parahipocámpica posterior, impedía demarcarla de estas otras áreas vecinas. En general, el mayor despoblamiento neuronal correspondía a los casos en los que la enfermedad tenía una mayor duración, aunque también había excepciones.

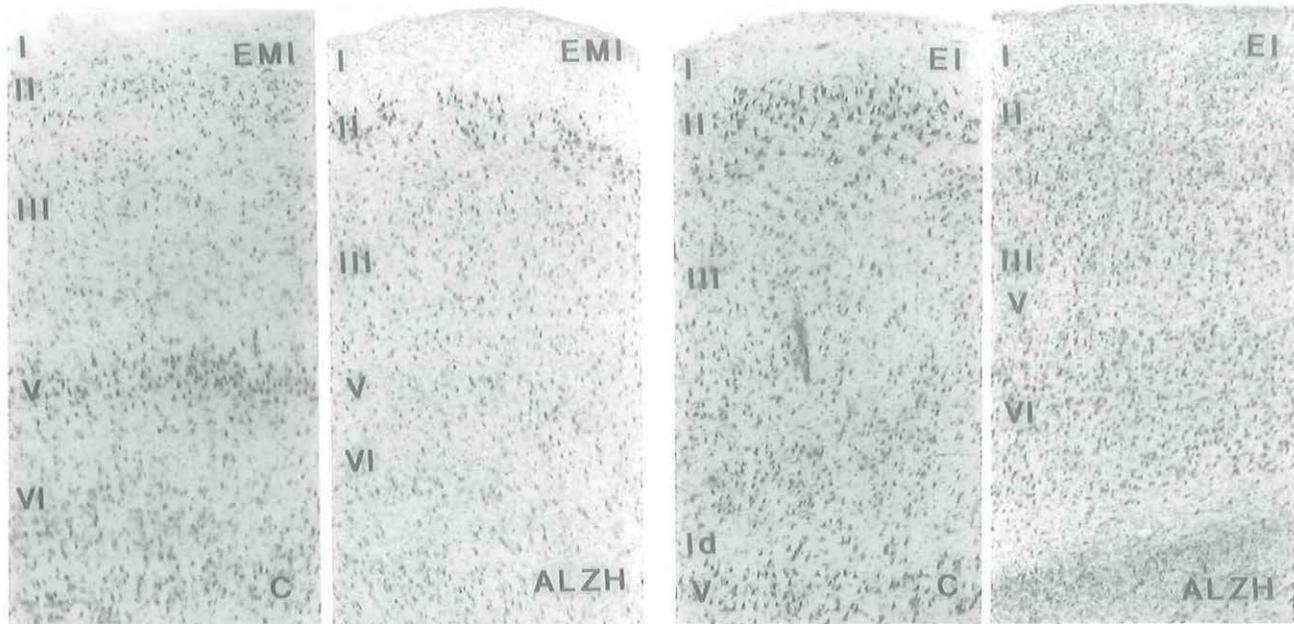
Estado de los campos citoarquitectónicos de la corteza entorrinal en la enfermedad de Alzheimer.

La afectación de los distintos campos de la corteza entorrinal no era homogénea ya que las porciones ros-

Figura 2

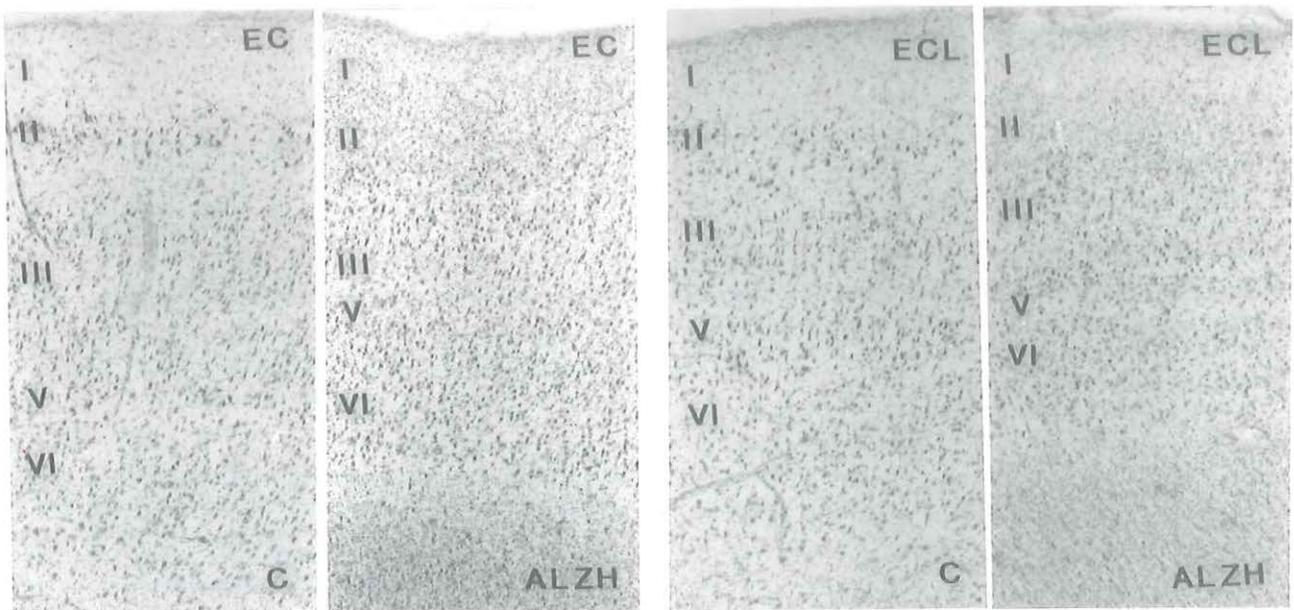


Serie de microfotografías de la corteza entorrinal comparativas de la senescencia y de la enfermedad de Alzheimer. La identificación de cada campo y su laminación queda indicada en cada microfotografía, así como su pertenencia al grupo control (C) o al grupo con enfermedad de Alzheimer (A) (foto superior, foto superior e inferior página 6).



trales estaban en general mejor preservadas (esto es, la reducción neuronal en las capas II y V no era tan acusada). El campo olfatorio (EO) presentó una pérdida neuronal intensa en tan sólo un caso de la serie, mientras que en el resto se diferenciaban las características citoarquitectónicas, aún con una gliosis más acentua-

da. El campo rostral (Fig. 2) presentó una franca disminución neuronal en tres casos, mientras que el resto se mostró con una relativa indemnidad. Los campos lateral rostral (Elr, Fig. 2) y el lateral caudal (ELc) resultaron afectados en todos los casos, siendo imposible delimitarlos en la mitad de ellos. La reducción del



número de neuronas fue muy acusada en las capas II y V. Por otra parte, la transición entre estos campos laterales y la corteza perirrinal, inmediatamente adyacente por fuera, resultaba imposible de delimitar en los casos más marcados. El campo medial intermedio (EMI, Fig. 2) presentó una pérdida neuronal más intensa en la capa V que en la capa II, la cual se reconoció en todos los casos. El campo intermedio (EI, Fig. 2) mostró pérdida neuronal muy importante en las capas II y V, fácilmente reconocibles por la laminación precisa que este campo entorrinal presenta en casos normales. Algunos de los casos con enfermedad de Alzheimer también presentaban pérdida neuronal apreciable en la capa III. Los campos caudal (EC, Fig. 2) y caudal limitante (ECL, Fig. 2), cuya transición no siempre es fácil de diferenciar, estaban profundamente afectados en la serie de Alzheimer, por lo que sólo se pudieron diferenciar en una cuarta parte de los casos. La capa V presentaba gran pérdida neuronal en toda su extensión mediolateral. La capa II también estaba claramente disminuida en cuanto al número de neuronas, pero en algunos casos se observaron grupos celulares de la capa II relativamente indemnes en la parte más medial de la corteza entorrinal. Las capas III y VI estaban, al igual que en el resto de los campos, más respetadas.

Análisis cuantitativo de la atrofia de la corteza entorrinal en el envejecimiento y enfermedad de Alzheimer.

El análisis cuantitativo de la atrofia de la corteza entorrinal en el envejecimiento y enfermedad de Alzheimer se realizó por medio de las reconstrucciones bidimensionales y mensurando su extensión. Este método descrito por Van Essen y Maunssell (41) y adaptado por nosotros posteriormente (25) consiste básicamente en desarrollar (en su acepción de extender lo que está arrollado) sobre líneas a intervalos conocidos (equivalentes al espaciamiento de las secciones) sobre las cuales se marcan la longitud de cada campo citoarquitectónico. Uniendo las líneas se obtiene el desarrollo de la corteza entorrinal y sus diferentes campos citoarquitectónicos en dos dimensiones.

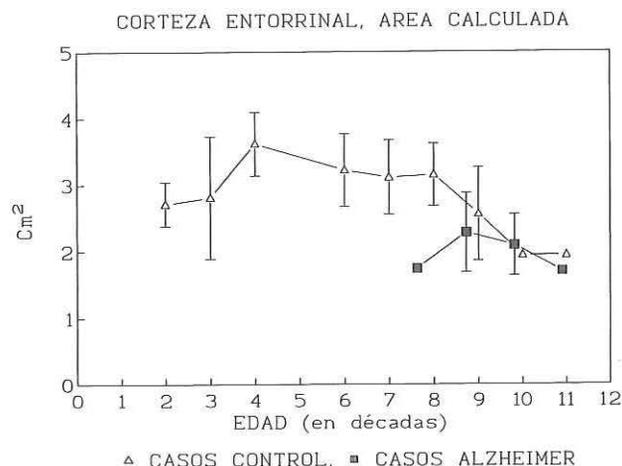
Los resultados mostraron que el área calculada (es decir, la extensión de la corteza entorrinal medida planimétricamente tras la reconstrucción bidimensional) de la corteza entorrinal disminuyó un 11.4% al comparar los casos mayores y menores de 65 años en la serie control. Sin embargo, esta disminución no afectaba a ningún campo específico, sino que todos ellos esta-

ban disminuídos uniformemente, a excepción de los campos laterales ELr y ELc, los cuales mostraban una menor reducción, o dicho de otro modo, persisten inalterados durante el envejecimiento en lo que a extensión se refiere.

En la serie de casos de Alzheimer la disminución del área calculada de la corteza entorrinal alcanzó un 20 % comparativamente con el grupo control correspondiente (casos por encima de 65 años). La delimitación por campos citoarquitectónicos ofreció dificultades adicionales al ser imposible en ciertos casos delimitar algunos campos adyacentes. Los resultados mostraron una tendencia opuesta a lo mostrado en la serie de envejecimiento. Los campos olfatorio (EO), rostral (ER), y medial intermedio (EMI) disminuyeron mucho menos (de hecho, su extensión relativa, esto es, con respecto a la totalidad de la extensión de la corteza entorrinal, se incrementó). En cambio, los campos intermedio (EI), lateral (ELr más ELc) y caudal (EC más ECL) sufrieron una disminución mayor.

La diferencia entre área calculada total a lo largo de las diferentes décadas y la enfermedad de Alzheimer se puede apreciar globalmente en la Fig. 3. Puede observarse cómo hay una aproximación de los valores a partir de la séptima década, para hacerse similares en la novena década.

Figura 3



Representación de la variación con la edad de las áreas calculadas (ver texto) de la corteza entorrinal, así como con la enfermedad de Alzheimer. Se puede observar cómo es únicamente a partir de la 8ª década cuando la atrofia de la corteza entorrinal se hace patente hasta alcanzar valores comparables a los de la enfermedad de Alzheimer.

BIBLIOGRAFIA

1. Amaral, D.G. and Cowan, W.M. (1980): Subcortical afferents to the hippocampal formation in monkey. *J. Comp. Neurol.* 189: 573.
2. Amaral, D.G. and Insausti, R. (1992): Hippocampal Formation. G. Paxinos Editor, "The Human nervous System", Academic Press, San Diego, 711.
3. Amaral, D.G., Insausti, R. and Cowan, W.M. (1987): The entorhinal cortex of the monkey I. Cytoarchitectonic organization. *J. Comp. Neurol.* 224: 307.
4. Armstrong, R.A., Myers, D., Smith, C.U.M. (1992): The distribution of senile plaques, neurofibrillary tangles and beta/A4 deposits in the hippocampus in Alzheimer's disease. *Neurosci. Res. Commun.* 10: 87.
5. Ball, M.J. (1977): Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with aging and dementia. *Acta Neuropathol.* 36: 111.
6. Bechterew, W.W. (1900): Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schlafenlappen. *Neurol. Zentralbl.* 19: 990.
7. Benzng, W.C., Brady, D.R., Mufson, E.J. and Armstrong, D.M. (1993): Evidence that transmitter-containing dystrophic neurites precede those containing paired helical filaments within senile plaques in the entorhinal cortex of nondemented elderly and Alzheimer's disease patients. *Brain Res.* 619: 55.
8. Bouras, C., Hof, P.R., Giannakopoulos, P., Michel, J.P., Morrison, J.H. (1994): 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. *Cerebral. Cortex.* 4 (2, Mar-Apr), 138-150.
9. Braak, H.E. and Braak, E. (1985): On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina specific neuropathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 68: 325.
10. Braak, H.E. and Braak, E. (1990): Neurofibrillary changes confined to the entorhinal region and an abundance of cortical amyloid in cases of presenile and senile dementia. *Acta Neuropathol.* 80: 479.
11. Braak, H.E. and Braak, E. (1992): The human entorhinal cortex. Normal morphology and lamina-specific pathology. *Neurosci. Res.* 15: 6.
12. Brodmann, K. (1909): Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Barth, Leipzig.
13. Delaere, P., He, Y., Fayet, G., Duyckaerts, C., Hauw, J.J. (1993): Beta-A4 deposits are constant in the brain of the oldest old - An immunocytochemical study of 20 french centenarians. *Neurobiology of Aging.* 14: 191.
14. Folstein, M.F., Folstein, S.E. and Mc Hugh, P.R. (1975): Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat. Res.* 12: 189.
15. Gentelman, S.M., Williams, B., Royston, M.C., Jagoe, R. Clinton, J., Perry, R.H., Ince, P.G., Allsop, D., Polak, J.M., Roberts, G.W. (1992): Quantification of beta-A4 protein deposition in the medial temporal lobe - A comparison of Alzheimer's disease and senile dementia of the Lewy body type. *Neurosci. Lett.* 142 : 9.
16. Gómez-Isla, T., Price, J.L., McKeel, D.W., Morris, J.C., Growdon, J.H. and Hyman, B.T. (1996): Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 16: 4491.
17. Hansen, L.A., Masliah, E., Quijadafawcett, S., Rexin, D. (1991): Entorhinal neurofibrillary tangles in Alzheimer disease with Lewy bodies. *Neurosci. Lett.* 129: 269.
18. Heinsen, H., Henn, R., Eisenmenger, W., Gotz, M., Bohl, J., Behke, B., Lockemann, U., Puschel, K. (1994): Quantitative investigations on the human entorhinal area: Left-right asymmetry and age-related changes. *Anat. Embryol.* 190: 181.
19. Hirano, A. and Zimmerman, H.M. (1962): Alzheimer's neurofibrillary changes: a topographic study. *Arch. Neurol.* 7: 227.
20. Hof, P.R., Bierer, L.M., Perl, D.P., Delacourte, A., Buee, L., Bouras, C., Morrison, J.H. (1992): 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.* 49: 946.
21. Hooper, M.W. and Vogel, S. (1976): The limbic system in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 85: 1.
22. Hyman, B.T., Van Hoesen, G.W. Damasio, A.R., and Barnes, C.L. (1984) Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225:1168.
23. Insausti, A. (1992): Estudio cito y mieloarquitectónico de la circunvolución parahipocámpica posterior del hombre y sus cambios en la senescencia normal y en la enfermedad de Alzheimer. Tesis doctoral. Universidad de Navarra.
24. Insausti, R. and Amaral, D.G. (1988): Distribution of cortical projections to the monkey entorhinal cortex: an autoradiographic study. *Soc. Neurosci. Abstr.* 14: 858.
25. Insausti, R., Amaral, D.G. and Cowan, W.M. (1987): The entorhinal cortex of the monkey. II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 264: 356.
26. Insausti, R., Tuñón, T., Sobreviela, T., Insausti, A.M. and Gonzalo, L.M. (1995): The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *J. Comp. Neurol.* 355: 171.
27. Jones, E.G. and Powell, T.P.S. (1970): An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93: 793.

28. Khachaturian, Z.S. (1985): Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 42: 1097.

29. Lippa, C.F., Hamos, J.E., Pulaski-salo, D., Degennaro, L.J., Drachman, D.A. (1992): Alzheimer's disease and aging - Effects on perforant pathway perikarya and synapses. *Neurobiol. Aging* 13: 405.

30. Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S.M., Crain, J., Brownlee, L.M., Vogel, F.S., Hughes, J.P., van Belle, G. and Berg, L. (1991): The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41: 479.

31. Price, J.L., Davis, P.B., Morris, J.C., White, D.L. (1991): The Distribution of Tangles, Plaques and Related Immunohistochemical Markers in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Aging* 12: 295.

32. Rosene, D.L. and Van Hoesen, G.W. (1987): The hippocampal formation of the primate brain. A review of some comparative aspects of cytoarchitecture and connections. En "Cerebral Cortex" vol. 6, Eds., Jones EG and Peters A. Plenum Press. New York. p 345.

33. Salinas, A. (1995): Estructura de la corteza peririnal humana. Modificaciones con el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. Tesis doctoral. Universidad de Navarra.

34. Samuel, W., Masliah, E., Hill, L.R., Butters, N., Terry, R. (1994): Hippocampal connectivity and Alzheimer's dementia: Effects of synapse loss and tangle fre-

quency in a two-component model. *Neurology.* 44 (11, Nov.), 2081-2088.

35. Scheff, S.W., Sparks, L., Price, D.A. (1993): Quantitative assessment of synaptic density in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 34: 356.

36. Senut, M.C., Roudier, M., Davous, P., Fallettbianco, C., Lamour, Y. (1991): senile dementia of the Alzheimer type -Is there a correlation between entorhinal cortex and dentate gyrus lesions. *Acta Neuropathol.* 82:306.

37. Sobreviela, T. (1991): Estudio de los cambios citoarquitectónicos e inmunohistoquímicos de la corteza entorrinal en la enfermedad de Alzheimer. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.

38. Squire, L.R. (1987): Memory and the brain. Oxford University Press, Oxford.

39. Suzuki, W.A. and Amaral, D.G. (1994): Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J. Neurosci.* 14: 1856.

40. Trillo, L. and Gonzalo, L.M. (1992): Ageing of the human entorhinal cortex and subicular complex. *Histol. Histopathol.* 7: 17.

41. Van Essen, D.C. and Maunsell, J.H.R. (1980): Two dimensional maps of the cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.* 191: 255.

42. Van Hoesen, G.W., Hyman, B.T. and Damasio, A.R. (1991): Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus* 1:1

43. Van Hoesen, G.W., Pandya, D.N. and Butters, N. (1975a): Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. I. Temporal lobe afferents. *Brain Res.* 95:1.

44. Van Hoesen, G.W., Pandya, D.N. and Butters, N. (1975b): Some connections of the of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Res.* 95: 25.

45. Vermersch, P., Frigard, B., David, J.P., Fallettbianco, C., Delacourte, A. (1992): Presence of abnormal phosphorylated Tau proteins in the entorhinal cortex of aged non-demented subjects. *Neurosci. Lett.* 144: 143.

46. Von Economo (1929): The Cytoarchitecture of the Human Cerebral Cortex. Oxford University Press. London and New York.

47. Witter, M.P. and Amaral, D.G. (1991): Entorhinal cortex of the monkey. V. Projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subicular complex. *J. Comp. Neurol.* 307: 437.

48. Witter, M.P., Van Hoesen, G.W. and Amaral, D.G. (1989): Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J. Neurosci.* 9: 216.

49. Wakabayashi, K., Honer, W.G., Masliah, E. (1994): Synapse alterations in the hippocampal-entorhinal formation in Alzheimer's disease with and without Lewy body disease. *Brain Res.* 667: 24.