

Jerzy Leszek

Immunopatologia choroby Alzheimera – kierunki terapeutyczne

Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Autor referuje koncepcję immunopatologiczną zaburzeń w chorobie Alzheimera i wynikające z niej zamierzenia oddziaływań terapeutycznych (red.).

Summary

The author described the immunopathological conception of Alzheimer's disease and resulted therapy possibilities (ed.).

Choroba Alzheimera (Ch. A.) jest szybko postępującym zwyrodnieniem mózgu, powodującym narastające zaburzenia w zakresie wszystkich funkcji psychicznych. Jest najbardziej powszechną formą chorób otępiennych, zajmującą 4 miejsce w tabeli zgonów ludzi dorosłych w USA (Gottfries 1988; Maurer i wsp. 1990). W zdecydowanej większości przypadków doprowadza w krótkim czasie (średnio po pięciu latach) do znacznej degradacji psychofizycznej i zejścia śmiertelnego. Klinikną diagnozę Ch. A. stawia się z różnym stopniem pewności, przez wykluczenie innych przyczyn otępienia. Weryfikację rozpoznania klinicznego przeprowadza się post mortem, badając histopatologicznie tkankę mózgową, uzyskując zgodność z rozpoznaniem klinicznym maksymalnie w granicach 85% (Gottfries 1988).

Etiologia choroby jest nieznaną. Podnosi się m.in. możliwość udziału czynników genetycznych neurochemicznych, stresu, niektórych zatruc egzogennych (Maurer i wsp. 1990, Leszek i Gąsiorowski 1993).

Dotychczasowe wyniki badań wskazują na ważną rolę układu odpornościowego w rozwoju klinicznych objawów choroby. Ch. A. nie stanowi homogennej jednostki chorobowej, lecz zespół podjednostek o zróżnicowanej etiopatogenezie, w których co najmniej 4 są pochodzenia immunologicznego.

Wydaje się, iż można obecnie wyróżnić przynajmniej trzy mechanizmy tłumaczące udział procesów immunologicznych w rozwoju klinicznych objawów choroby.

1) Pierwotnie nieprawidłowe reakcje immunologiczne mające charakter autoagresji przeciwko komponentom własnej tkanki mózgowej – ten typ zaburzeń immunologicznych obserwuje się w 25% przypadków Ch. A. Mogą być

one wynikiem nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, stymulowanej przez antygen (np. wirus) oraz oligoklonalnej aktywacji limfocytów B, prowadzącej do hipergammaglobulinemii, wzrostu krążących kompleksów immunologicznych, produkcji autoprzeciwciał (Singh i wsp., 1987).

2) Reakcje immunologiczne lokalne, wywołane uszkodzeniami tkanki mózgowej w procesie zwyrodnieniowym i obecnością zmienionych komponentów białkowych budujących płytki starcze chorych z Ch. A. Te prawidłowe w pierwotnym założeniu reakcje obronne układu immunologicznego mogą przez lokalne nasilenie w tkance mózgowej pogłębiać lub nawet indukować dalsze uszkodzenia struktury i funkcji OUN.

3) Zaburzenia regulacji wydzielania cytokin (Chapman i wsp. 1991; Fudenberg i Singh 1988; Berkenbosch i wsp. 1992; Rozenmuller i wsp. 1992; Dickson i wsp. 1993). W płytkach starczych chorych z Ch. A. stwierdza się obecność interferonu (IFN), czynnika martwicy nowotworu (TNF), interleukiny-1 beta (IL-1 beta), a szczególnie interleukiny 6 (IL-6). Może to powodować dysregulację lokalnych, dotyczących tkanki mózgowej, reakcji immunologicznych.

Badanie układu cytokin w Ch. A., a szczególnie wyjaśnienie wzajemnych relacji pomiędzy nimi a białkiem beta-amyloidowym, może mieć istotne znaczenie dla wyjaśnienia etiopatogenezy tej choroby (Buxbaum i wsp. 1989; Berkenbosch i wsp. 1992; Farloni i wsp. 1992). Cytokiny bowiem jako produkty aktywowanych komórek T i B, odgrywają ważną rolę w regulacji reakcji immunologicznej i stanów zapalnych.

Zaburzone wytwarzanie cytokin może prowadzić do chaotycznych procesów immunoregulacyjnych, których wynikiem jest wytwarzanie autoprzeciwciał przez poliklonalną aktywację komórek i infiltrację autoreaktywnych komórek do zaatakowanych organów, np. mózgu, występujące w chorobach z autoagresji (Vandenabeele i Fiers 1991). Wykazano, że białko „ostrej fazy”, alfa 2-makro-globulina (alfa 2m), znacząco redukuje sekrecję beta-APP (Goldgaber i wsp. 1992; Griffin i wsp. 1989). Alfa 2m może być syntetyzowane przez ludzkie neurony stymulowane interleukiną 6 (IL-6). Inne natomiast cytokiny (IL-1, IL-2, TNF lub IFN-gamma) nie wywierają istotnego wpływu na syntezę alfa 2m w komórkach nerwowych (Vandenabeele i Fiers 1991).

IL-6 pierwotnie zidentyfikowana jako czynnik niespecyficznego różnicowania komórek B (non-specific B cells differentiation factor-BCDF), wytwarzana jest przez obwodowe komórki mononuklearne stymulowane mitogenem lub antygenem. Stanowi czynnik wzrostu dla hepatocytów (hepatocyte stimulating factor-HSF) indukujący wytwarzanie białek ostrej fazy, co często obserwuje się w przebiegu chorób autoagresywnych (Vandenabeele i Fiers 1991). Potencjalnym miejscem syntezy alfa 2m mogą być astrocyty, w których wykazano znaczne jej ilości. Omawiana cytokina i alfa 2m występują w korze mózgowej chorych z Ch. A. (Bauer i wsp. 1992). Nie potwierdzono wzrostu immunoreaktywności IL-6 i alfa 2m w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych. Vandenabeele i Friens (1991) dopatrują się istnienia

ciąglej, lecz małej ściśle zlokalizowanej produkcji IL-6, będącej wynikiem istnienia procesów immunologicznych (związanych z IL-6) w przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Syntezę IL-6 stymulują wirusy, bakterie i kompleksy immunologiczne. Pomimo iż dotychczas nie zebrano przekonywujących dowodów na rolę wirusowego zapalenia w etiologii Ch. A., przyjmuje się istnienie w niektórych jej postaciach procesu autoimmunologicznego, którego ważnym mediatorem jest stymulacja IL-6.

Niektóre zmiany charakterystyki immunologicznej chorych z Ch. A. w porównaniu do grup kontrolnych ludzi zdrowych zostały przedstawione w tabelach 1 i 2.

Jak wynika z tabeli 1, część danych dotycząca zachowania się niektórych parametrów immunologicznych jest zróżnicowana. Dotyczy to zwłaszcza

Tabela 1. Niektóre nieprawidłowości charakterystyki immunologicznej stwierdzane we krwi/surowicy chorych z Ch. A.

	Zmiany obserwowane u pacjentów z Ch.A.	Referencje
Immunoglobuliny	IgG i IgA ↑ IgM ↓ IgG ↓ brak różnic w porównaniu do grupy kontrolnej	Cohen et al. 1988 Qunanium et al. 1990 Alexander et al. 1988 Pentland et al. 1982 Eleovaara et al. 1986
Białka ostrej fazy	alfa 1-antytrypsyna ↑ alfa2-makroglobulina ↑ ceruloplazmina ↑ czynniki układu dopełniacza ↑	Behan i Feldman 1970 Giometto et al. 1988
Cytokiny	IL-1-beta ↑ IL-6 ↑ TNF-alfa ↑	Rogers et al. 1988 Luber-Narod 1988 Griffin et al. 1989 Allen et al. 1989 Dickson et al. 1990 Goldgaber et al. 1989
Autoprzeciwi ciała	anty: - spektrynie - tyreoglobulinie - peroksydazie - białku neurofilamentów (NF-H)	↑ Qunamian et al. 1990 Chapman et al. 1990
Ekspresja antygenów zgodności tkankowej	HLA-DR ↑	Ikeda et al. 1991
Subpopulacje limfocytów	CD-8 ↓ NK ↓ NK ↑	Araga et al. 1991 Araga et al. 1991 Leszek et al. 1992

immunoglobuliny IgG, w przypadku której stwierdzano zarówno wzrost jej poziomu, spadek i brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną (Pentland i wsp. 1982; Elovaara i wsp. 1986; Alexander i wsp. 1988; Cohen i Kelly 1988; Qunanian i wsp. 1990). Podobnie sprzeczne wyniki uzyskano w odniesieniu do komórek NK – naturalnych komórek cytotoksycznych – w przypadku których obserwowano zarówno wzrost, jak i spadek ich poziomu (Araga i Kagimoto 1991; Leszek i wsp. 1993).

Pozostałe wyniki są zasadniczo zgodne i układają się w obraz pobudzenia układu odpornościowego (wzrost poziomu białek ostrej fazy, cytokin, gotowość do prezentacji antygenów limfocytom T (wzrost ekspresji HLA-DR) (Behan i Feldman 1970; Giometto i wsp. 1988; Luber-Narod i Rogers 1988; Rogers i wsp. 1988; Allen i wsp. 1989, Goldgaber i wsp. 1989; Dickson i wsp. 1990; Ikeda i wsp. 1991) oraz stwierdzany w surowicy krwi podwyższony poziom autoprzeciwciał, w tym także surowicznych przeciwciał przeciwko komponentom tkanki nerwowej (anty-NF-H) (Qunanian i wsp., 1990; Chapman i wsp. 1991).

Tabela 2. Niektóre cechy charakterystyki immunologicznej tkanki mózgowej chorych z Ch.A. (post mortem)

	Zmiany stwierdzone u pacjentów z Ch.A.	Referencje
Autoprzeciwciała przeciw komponentom tkanki mózgowej	przeciwciała p/anty-aksonowym składnikom białkowym (Ab-NAFP)	Fudenberg et al. 1991
Antygeny zgodności tkankowej	wzrost ekspresji antygenów MHC-I w neuronach mózgu wzrost ekspresji antygenów HLA-DR w komórkach mikrogleu	Tooyama et al. 1990 Rogers et al. 1988 Styren et al. 1990 Mc Geer et al. 1992
Receptory w tkance mózgowej dla immunoglobulin i składników dopełniacza	wzrost ekspresji receptorów	Cohen i Eisdorfer 1980 Mc Geer et al. 1989
Autoprzeciwciała przeciw składnikom układu dopełniacza	wzrost poziomu przeciwciał anty-C3d, -C4d	Eikelenboom i Stam 1982 i 1989
Inhibitory układu dopełniacza	podwyższony poziom: – vibronektyny – celusteryny – protektyny	Mc Geer et al. 1991 i 1992 Duguid et al. 1989 May et al. 1990
Przeciwciała przeciw składnikom płytek starczych	przeciw-białku A4 amyloidu przeciw-białku PHF-tau (związane z mikrotubulami białko fosforylowane, obecne w neurofibrilarnych splątaniach)	Vijendra et al. 1988 Singh et al. 1987

Wyniki badań immunologicznych wykonanych w warunkach post mortem w tkance mózgowej zebrano w tabeli 2. Konkluzja wydaje się dość jednoznaczna. Występuje wyraźne pobudzenie reakcji immunologicznych lokalnych, dotyczących tkanki mózgowej (wzrost ekspresji antygenów HLA-I klasy w neuronach mózgowych i HLA-II klasy w komórkach gleju, wzrost ekspresji receptorów dla immunoglobulin i dla czynników dopełniacza w tkance mózgowej, a także wzrost poziomu inhibitorów składników dopełniacza (Cohen i Eisdorfer 1980; Rogers i wsp. 1988; Duguid i wsp. 1989; McGeer i wsp. 1989; May i wsp. 1990; Tooyama i wsp. 1990, McGeer i wsp. 1991; McGeer i Rogers 1992). Reakcje immunologiczne skierowane są przeciwko różnym komponentom (głównie zmienionym składnikom białkowym, budującym płytki starcze), białku beta-amyloidu, białku tau budującym sparowane włókna spiralne (PHF), zwyrodnieniu nerwowo-włóknkowemu (NFT) (Eikelenboom i Stam 1982; Singh i wsp. 1990; Vijendra i Fudenberg 1988; Eikelenboom i wsp. 1987).

Na obecność reakcji autoagresywnej mogą wskazywać ujawnione w tkance mózgowej autoprzeciwciała (przeciwko neurofilamentom aksonów-Ab-NAFP), a zgodny z takim obrazem jest także wzrost ekspresji antygenów HLA klasy I i II w komórkach OUN (Tooyama i wsp. 1990; Fudenberg i Singh 1991; McGeer i Rogers 1992). Istnienie w tkance mózgowej obecności białek (vitronektyny, protektyny, clusteryny), nie występujących w mózgu ludzi zdrowych, stanowi wynik ataku układu dopełniacza (głównie jego składników enzymatycznych o charakterze proteaz) na błony komórkowe neuronów. Byłaby to zatem reakcja autoagresywna, prowadząca do uszkodzenia komórek OUN.

Przedstawione wyniki badań wielu ośrodków dowodzą, iż układ immunologiczny odgrywa istotną rolę w progresji choroby. Powyższy wniosek implikuje konieczność poszukiwania terapii immunokorekcyjnej, jako ważnego elementu postępowania w tej chorobie.

W ostatnich latach rozpoczęto sprawdzanie nowych strategii leczenia przy użyciu naturalnych lub syntetycznych związków o właściwościach immunomodulacyjnych (tabela 3). Odpowiedź na terapię immunomodulacyjną uzależniona jest od natury deficytu immunologicznego. W oparciu o testy immunologiczne wyróżnia się aktualnie 4 zasadnicze podtypy Ch. A. (Fudenberg i Singh, 1991).

1. Podtyp z defektem w zakresie limfocytów T, wykazujący pozytywną odpowiedź na terapię pirrolidonem.

2. Podtyp z krążącymi przeciwciałami na białka włóknkowe aksonu neuronalnego (Neuron Axon Filament Protein-NAFP). Chorzy ci reagują pozytywnie na terapię dializowanym wyciągiem ekstraktu leukocytów (Dialyzable Leukocyte Extract), zawierającym czynnik przenoszenia – „Transfer Factor” – DLE-TF.

3. Podtyp z przeciwciałami do antygenów tkanki mózgowej, dla których immunoterapia nie została jeszcze wypracowana. Być może ta podgrupa chorych będzie dobrze odpowiadać na leczenie immunosupresyjne.

Tabela 3. Efekty terapii immunomodulacyjnej w chorobie Alzheimera

Stosowane leczenie	Dawki leków (dobowe)	Liczba leczonych chorych	Obserwowana poprawa funkcji fizjologicznych i zwieraczy	Okres remisji (w dniach)	Trwałość efektu terapeutycznego	Piśmiennictwo
Pyrrolidon		40	11 osób (poprawa w zakresie funkcji lokomocyjnych i zwieraczy)	180	efekty poprawy tylko w czasie podawania leku	Singh i Fudenberg 1988 Fudenberg i Singh 1991
DLE-TF (Dialyzable leucocyte extract-transfer-factor)	I dzień - 10 j.* II dzień - 20 j. III dzień - 30 j. IV dzień - 40 j.	6	3 osoby (poprawa w zakresie funkcji motorycznych oraz kognitywnych)	30	poprawa w okresie 30 dni od odstawienia leku	Fudenberg i Singh 1987
Cyclophosphamide	1-1.5 mg/kg wagi ciała na dobę	19	15 osób (poprawa w zakresie funkcji lokomocyjnych, a u 3-pamięci)	360	poprawa w okresie leczenia	Alexander i wsp. 1986 Leszek i wsp. 1989 Leszek i wsp. 1993
9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroacridine (THA)	1 µg		działa immunosupresyjnie in vitro na normalne ludzkie obwodowe limfocyty			Krishnaray 1991

* - 1 j. stanowi ilość TF uzyskaną z 500 mln leukocytów (wg Singh i Fudenberg, 1988)

4. Podtyp prawdopodobnie heterogenny, z powodu defektów immunoregulacyjnych oddziałyujący pozytywnie na immunosupresję.

Ostatnie badania wskazują na możliwość aktywacji mechanizmów zapalnych w Ch. A. Mogą one odgrywać istotną rolę w destrukcji tkankowej. Przyjmuje się, iż różnorodne okoliczności (np. infekcja wirusowa) mogą inicjować reakcję zapalną w mózgu. Zapalenie zapoczątkowuje, względnie potęguje, mózgową amyloidozę i kaskadowy proces zmian prowadzący do śmierci neuronalnej (Aisen i Davis 1994). Potwierdzono wzrost poziomu białek ostrej fazy: alfa 1-antychymotrypsyny, alfa 2-makroglobuliny, należących do inhibitorów proteaz, których indukcja może wpływać na degradację prekursora beta-amyloidu (APP) i kumulację białka beta-amyloidu (Berkenbosch i wsp. 1992). Niektóre badania wskazują na udział poszczególnych czynników dopełniacza w patomechanizmie dystrofii tkankowej w Ch. A., w szczególności potwierdzana obecność czynników dopełniacza C1q i C4d w mózgach chorych sugeruje aktywację komplementu na drodze klasycznej, która inicjowana jest typowo przez kompleksy immunologiczne (Mc Geer i Mc Geer 1992).

Tabela 4. Leki przeciwzapalne badane aktualnie z punktu widzenia ich efektywności w terapii choroby Alzheimerera (wg Aisen i Davis, 1994)

1. Kortykosteroidy prednisone: 10 mg/dzień
2. Niesterydowe leki p/zapalne (indomethacine)
3. Leki p/malaryczne o aktywności antysupresyjnej hydroquinone, chloroquinone
4. Leki p/trądowe o działaniu supresyjnym dapsone
5. Inhibitor degradacji białek lizosomalnych Supresor aktywności neutrofilów i makrofagów Kolchicine
6. Leki immunosupresyjne Methotrexate, Azathioprine, Cyclophosphamide
7. Inhibitory IL-1 IX 207-887
8. Rekombinowane rozpuszczalne receptory dopełniacza

Układ dopełniacza może być aktywowany bezpośrednio poprzez białka beta amyloidu z pominięciem przeciwciał, co wykryto przy użyciu metody ELISA (Rogers i wsp. 1988). Uwzględniając obecność mechanizmów zapalnych w Ch. A. proponuje się różne rozwiązania terapeutyczne, mniej lub bardziej skutecznie wpływające na supresję odpowiedzi ostrej fazy, hamowanie akumulacji czy aktywacji makrofagów (tabela 4).

Podsumowanie

W tkance mózgowej chorych z Ch. A. w badaniach post mortem stwierdza się wzmożone lokalne nacieki komórek biorących udział w odczynach zapalnych, reakcje immunologiczne na zmienione składniki płytek starczych, we krwi obwodowej oraz w tkance mózgowej obecne są przeciwciała autoagresywne ogólnoustrojowe (anty-spektrynie, anty-tyreoglobulinie), jak i skierowane przeciwko różnym komponentom neuronów (anty-NF-H, anty-NAFP). Wskazuje to, iż system odpornościowy odgrywa istotną rolę w progresji choroby, niezależnie od jej pierwotnej przyczyny, co uzasadnia konieczność poszukiwania terapii immunokorekcyjnej. Możliwie wczesne oszacowanie indywidualnych manifestacji zaburzeń układu immunologicznego jest istotne dla terapii, bowiem efekty immunoterapii, szczególnie we wczesnym okresie rozwoju choroby są bardzo zachęcające.

Z dotychczasowych badań, w tym również własnych, wynika, iż indywidualnie dobrana immunoterapia u chorych może zwalniać progresję klinicznych objawów choroby, zarówno w zakresie funkcji psychicznych, jak i neurologicznych. W części przypadków terapia ta pozwala osiągnąć wielomiesięczną stabilizację stanu klinicznego chorych. Wydaje się, iż ten kierunek poszukiwania efektywnej terapii Ch. A. realizowany w zespołach wielospecjalistycznych, będzie intensywnie rozwijany w najbliższych latach.

Piśmiennictwo

1. Aisen P.S., Davis K.L.: Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: implications for therapy. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 8, 1105-1113
2. Alexander E.L., Lijewski J.E., Jerdan M.S., Alexander G.E.: Evidence for an immunopathogenic basis for central nervous system disease in Alzheimer's disease. *Arthritis Rheum.* 1988, 29, 1223-1227
3. Allen S.A., Styren S.D., Rogers J.: Molecular and cellular characterization of cytokines in Alzheimer disease (Abstr.) *Soc. Neurosci.* 1989, abst. 15, 329
4. Araga S., Kagimoto H.: Reduced natural killer cell activity in patients with dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol. Scand.* 1991, 84, 259-263
5. Bauer J., Ganter U., Strauss S., Stadtmuller G., Frommerger U., Bauer H., Volk V., Berger M.: The participation of interleukin-6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Res. Immunol.* 1992, 143, 650-656
6. Behan P.O., Feldman R.G.: Serum proteins, amyloid and Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1970, 18, 792-797
7. Berkenbosch F., Biewenga J., Brouns M., Rozemuller J.M., Strijbos P., Van Dam A.M.: Cytokines and inflammatory proteins in Alzheimer's disease. *Res. Immunol.* 1992, 143, 657-662
8. Buxbaum J.D., Oishi M., Chen H.J., Gandy S.E.: Cholinergic agonist and interleukin-1 regulate processing and secretion of the Alzheimer beta (44 amyloid protein precursor) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 21, 10075-10078
9. Chapman J., Bachar O., Korczyn A.D., Werman E., Michaelson D.M.: Antibodies to cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1991, 51, 479-485

10. Cohen D., Eisdorfer C.: Serum immunoglobulin and cognitive status in the elderly. *Br. J. Psychiatr.*, 1980, 136, 33–39
11. Cohen D., Kelly S.: Alzheimer's disease: evaluation of immunological indices. *N.Y. State J. Med.*, 1988, 75, 1222–1225
12. Dickson D.W., Lee S.C., Mattiace L.A., Yen S.H.C., Bronson C.: Microglia and cytokines in neurological diseases with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. *GIA*, 1990, 7, 75–84
13. Duguid J.R., Bohmont C.W., Liu N., Tourtellotte W.W.: Changes in brain gene expression shared by scrapie and Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 7260–7264
14. Eikelenboom P., Stam F.C.: Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1982, 57, 239–242
15. Eikelenboom P., Vack C.E., Rozemuller J.M., Stam F.C.: Complement activation in amyloid B-protein precursor mRNA in human endothelial cells. *Virchows Arch.* 1989, 36, 259–262
16. Elovaara J., Maury C.P.J., Palo J.: Serum amyloid A protein, albumin, and prealbumin in Alzheimer's disease and in demented patients with Down's syndrome. *Acta Neurol. Scand.* 1986, 74, 245–250
17. Farloni G., Demicheli F., Giorgi S., Bendetti C., Angeretti N.: Expression of amyloid precursor protein messenger RNA in endothelial, neuronal and glial cells—modulation by interleukin-1. *Mol. Brain Res.* 1992, 16, 128–134
18. Fudenberg H.H., Singh V.K.: Alzheimer's syndrome. Prognosis of subsets with different etiology and preliminary effects of immunotherapy. *Drug. Dev. Res.* 1991, 15, 165–169
19. Giometto B., Argentiero V., Sanson F., Ongaro G., Tavolato B.: Acute phase proteins in Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 1988, 28, 30–33
20. Goldgaber D., Harris W., Hla T.: Interleukin 1 regulates synthesis of amyloid B-protein precursor mRNA in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 7606–7610
21. Gottfries C.G.: Alzheimer's disease. *Compr. Gerontol.* 1988, 2, 47–62
22. Griffin W.S.T., Stanley L.C., Ling C.: Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 7611–7616
23. Ikeda T., Yamamoto K., Takahashi K., Kaneguki H., Yamada M.: Interleukin-2 receptor in peripheral blood lymphocytes of Alzheimer's disease patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1991, 84, 262–265
24. Leszek J., Ślesak B., Kowal-Gierczak B., Harłodzińska-Szmyrka A., Wasik A.: Zastosowanie leczenia immunosupresyjnego w chorobie Alzheimera przebiegające z defektem immunologicznym natury komórkowej. *Post. Med. Klin. Dośw.* 1993, 2, 25–32
25. Leszek J., Gąsiorowski K.: Choroba Alzheimera – aspekty immunologiczne, możliwości leczenia immunomodulacyjnego. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1993, 2, 145–147
26. Luber-Narod J., Rogers J.: Immune system associated antigens expressed by cells of the human central nervous system. *Neurosci Lett.* 1988, 94, 17–22
27. Maurer K., Riederer P., Beckmann H. (eds.): Alzheimer's disease, epidemiology, neuropathology, neurochemistry and clinic. Springer-Verlag-Wien-New York, 1990
28. May P.C., Lampert-Etchells M., Johnson S.A.: Dynamic of gene expression for a hippocampal glycoprotein elevated in Alzheimer's disease and in response to experimental lesions in rat. *Neuron* 1990, 5, 831–839
29. Mc Geer P.L., Akiyama H., Itagaki S., Mc Geer E.G.: Immune system response in Alzheimer disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 1989, 16, 516–527
30. Mc Geer P.L., Roger J.: Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Neurology* 1992, 42, 447–449
31. Mc Geer P.L., Mc Geer E.G., Kawamota T., Yamada T., Akiyama H.: Reactions of the immune system in chronic degenerative neurological diseases. *Can. J. Neurol. Sci.* 1991, 18, 376–379
32. Mc Geer P.L., Mc Geer E.G.: Complement proteins and complement inhibitors in Alzheimer's disease. *Res. Immunol.* 1992, 143, 621–624

33. Pentland B., Christie J.R., Watson K.C., Yap P.L.: Immunological parameters in Alzheimer's pre-senile dementia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1982, 65, 375-379
34. Qunanian A., Guilbert B., Renversez J.C., Seigneurin J.M., Avameas S.: Antibodies to viral antigens, xenoantigens and autoantigens in Alzheimer's disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 1990, 4, 367-375
35. Rogers J., Luber-Narod J., Styren S.D., Civin W.H.: Expression of immune system-associated antigen by cells of the human central system. Relationship to the pathology of Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 1988, 9, 330-349
36. Rozenmuller J.M., Van der Valk P., Eikelenboom P.: Activated microglia and cerebral amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Res. Immunology* 1992, 143, 646-650
37. Singh V.K., Fudenberg H.H., Brown F.R.: Immunologic dysfunction: Simultaneous study of Alzheimer's disease and older Down's patients. *Mech. Ageing Dev.* 1987, 37, 157-164
38. Singh S.D., Civin W.H., Rogers J.: Molecular, cellular, and pathologic characterization of HLA-DR immunoreactivity in normal elderly and Alzheimer disease brain. *Exp. Neurol.* 1990, 110, 93-104
39. Tooyama I., Kimura H., Akiyama H., Mc Geer P.L.: Reactive microglia express class I and class II major histocompatibility complex antigen in Alzheimer disease. *Brain Res.* 1990, 523, 273-280
40. Vandebeele O., Fries W.: Is amyloidogenesis during Alzheimer's disease due to an IL-1/IL-6 mediated „acute phase response” in the brain? *Immunol. Today* 1991, 12, 217-219
41. Vijendra K.S., Fudenberg H.H.: Implications of immunomodulant therapy in Alzheimer's disease. *Prog. Drug. Res.* 1988, 32, 1-38