

Envejecimiento cerebral normal

Dr. Alfonso Escobar Izquierdo

RESUMEN:

El envejecimiento es una serie de cambios morfológicos, fisiológicos y metabólicos que ocurren en los tejidos vivos con el paso del tiempo, que no resultan de enfermedad o agentes extrínsecos y que inevitablemente acercan al individuo a la muerte. Los cambios cerebrales que más frecuentemente ocurren en el envejecimiento normal son: disminución del peso y volumen cerebrales, atrofia cortical, pérdida de neuronas corticales y de algunos núcleos subcorticales, aumento de gránulos de lipofusina en neuronas y glía, cambios hipertróficos en la glía astrocitaria; las estructuras filogenéticas y ortogenéticamente más antiguas son las primeras afectadas. La reserva intelectual y factores dietéticos, hormonales y genéticos pueden reducir los riesgos de desarrollar demencia.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(4): 197-202

ABSTRACT:

Aging results from different morphological, physiological and metabolic changes that occur in living tissues with passing of time, not resulting from external agents or illness, and approach the individual to death. Cerebral changes must frequently observed in normal aging are: reduction of cerebral volume and weight, cortical atrophy, loss of neurons in cortex and some basal ganglia, increase of lipofusine granules in neurons and glia, hypertrophy of astrocytic glia. Filogenetically and antogenetically most ancient structures are first affected. Intellectual reserve, hormonal, dietetic and genetic factors can diminish the risk of dementia.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(4): 197-202

"...los ancianos poseen barbas grises... sus caras arrugadas, de sus ojos escurren ámbar espeso y goma del ciruelo,... carecen de ingenio y sus piernas son débiles..."
"Shakespeare, Hamlet, 2.2

Envejecimiento es un término que se refiere a los cambios morfológicos, fisiológicos y metabólicos que ocurren en los tejidos vivos con el paso del tiempo, que no resultan de enfermedad o de agentes extrínsecos, y que inevitablemente acercan al individuo a su muerte. Envejecimiento se puede también definir como el cambio irreversible, dependiente del tiempo, que oscila entre el ambiente y una causa intrínseca de enfermedad. El envejecimiento cerebral se puede definir como la pérdida de la capacidad de adaptación a cualquier cambio, aguda o crónica, necesaria para una vida de relación normal⁴. Cuando se quiere entender la senectud se requiere tener la capacidad de conocer a fondo lo fundamental del fenómeno en vez del conocimiento amplio de sus características descriptivas. Ya en el *Corpus hippocraticum* se señala que el envejecimiento es un conjunto de enfermedades bien conocidas y no una entidad biológica independiente. El concepto de polipatía no es nada nuevo, ya Aristóteles se refirió a la senectud como una combinación de enfermedades y así lo expresa Terencio "*Senecta ipsa est Morbus*"²⁰.

" No deben preocuparnos las arrugas del rostro sino las del cerebro. Estas no las refleja el espejo, pero las perciben nuestros amigos, discípulos y lectores..."

" Santiago Ramón-Cajal, *El Mundo Visto a los Ochenta Años*.

Un relevante estudio de la patología de la vejez en los años 50's demostró que en autopsias de individuos entre los 65 a 69 años hubo 517 lesiones, en los de 70 a 74 años 639, en los de 75 a 79 años 750, en los 80 a 84 años 842². Estas cifras nos llevan a considerar que la vejez no es más que la expresión de discretas entidades nosológicas y, de ser así, la cura o la prevención de alguna de ellas traerá como consecuencia modificaciones a la edad biológica del individuo, o lo que es lo mismo, un individuo libre del peligro de carcinoma prostático, diabetes u oclusión coronaria puede decir que es más joven que uno en riesgo, aún cuando ambos hayan nacido el mismo día. Por supuesto este concepto de polipatía para la vejez no es aceptado por toda la comunidad médica que en cambio se inclina por el proceso irreversible dependiente del tiempo, que predispone a, pero que no es idéntico con enfermedad. Los homínidos poseemos un máximo de vida genéticamente condicionado, igual para todos los niveles sociales y que permanece inalterable desde tiempos históricos. Lo que se ha logrado con el progreso en las condiciones de salud es que mientras más se controlan las enfermedades más vejez aparece como una bien diferenciada entidad biológica. De tal modo que la Medicina viene a quedarse, utópicamente hablando,

Departamento de Fisiología
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.

con el problema de la senectud; las enfermedades crónicas que emergen en la vida adulta y más adelante no se hallan patogenéticamente relacionadas sino son meramente complicaciones del trastorno ubicuo llamado " envejecimiento " .

Desde mediados del siglo XX , con el aumento de la natalidad y la disminución de la mortalidad asociados al progreso médico en la prevención y cura de enfermedades infecciosas , ha habido un notable aumento de la cifra de individuos que alcanzan a vivir por encima de los límites establecidos para la especie humana - alrededor de los 70 años. Se calcula² que la población senil mundial tiende a crecer en 2.4%/año sobre la cifra de 290 millones de individuos mayores de 65 años en 1987 que alcanzarían 410 millones en el 2000. Asimismo, la cifra de los "viejos más viejos" (mayores de 80 años) crece todavía más rápidamente. Estos hechos han conducido al aumento en la prevalencia de enfermedades asociadas a la vejez, a la senectud. Se debe señalar, sin embargo, que se ha avanzado importantemente en el tratamiento de algunas de ellas, como el cáncer, cardiopatías y enfermedades vasculares, inclusive las cerebrales. En cambio, para otras enfermedades de la senilidad que afectan al cerebro, especialmente las demencias, el tratamiento y prevención aún carecen de avances significativos, aunque sí se conocen el substrato estructural y las bases fisiopatológicas, metabólicas y moleculares. En la sociedad actual, higiénicamente avanzada, más de las tres cuartas partes de las condiciones de enfermedad que requieren atención médica están relacionadas a la vejez. Nuestros estudiantes, con excepción de los pediatras y los obstetras, terminarán siendo doctores para viejos. Si se analiza el destino de los recursos destinados para el cuidado de la salud, cuatro quintas partes se gastan en las enfermedades de la vejez².

Los cambios que más frecuentemente ocurren en el envejecimiento cerebral normal incluyen: disminución del peso y volumen cerebrales, atrofia cortical, pérdida de neuronas corticales y de algunos núcleos subcorticales, aumento de gránulos de lipofuscina en neuronas y glía, cambios hipertrofos en la glía astrocitaria. La secuencia de los cambios involutivos en la morfología de los hemisferios cerebrales sigue paralelamente la secuencia filogenética y ontogenética del cerebro. Las estructuras más antiguas- rinencefálicas y la formación hipocámpica - son las primeras en mostrar signos de atrofia. El aumento gradual del diámetro transversal del tercer ventrículo que se observa a partir de la quinta década va asociado a la "atrofia" progresiva de los núcleos diencefálicos talámicos e hipotalámicos^{8,9,10,13,16}. La mayoría de los estudios sobre el peso cerebral (PC) muestran acuerdo en

que el PC promedio es de 1350 g. para el hombre y de 1250 g para la mujer. El PC tiende a disminuir después de los 60 años en ambos sexos en aproximadamente 100 g⁸. La disminución del PC asociada al " envejecimiento normal " se ha atribuido a la aterosclerosis de los vasos del polígono de Willis, a la pérdida de lípidos y proteínas, a decremento del flujo sanguíneo cerebral con aumento de la resistencia vascular cerebral, o el conjunto de lo antes mencionado sin precisar cuál es el elemento primario y cuales los secundarios^{8,13,26}.

La tecnología moderna de neuroimagen ha permitido ver objetivamente esos cambios macroscópicos, sobre todo lo que concierne al volumen cerebral y el proceso de envejecimiento cerebral normal. Hasta ahora se ha descrito disminución del volumen en prácticamente todas las estructuras cerebrales, con el aumento consiguiente en el tamaño de los ventrículos y del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las técnicas cuantitativas de IRM para medir volúmenes regionales corticales en ancianos con funciones cognitivas conservadas no han sido objeto de un estudio sistemático. Existe un estudio reciente²⁴, llevado a cabo en 46 individuos, mentalmente sanos y sin enfermedades que pudiesen afectar las funciones cerebrales, todos mayores de 65 años: 11 ancianos " jóvenes " (65-74 años); 15 medianamente viejos (75-84 años) y 20 muy viejos (80-95 años). Todos fueron estudiados psicológica y neurológicamente una vez al año. Se les hizo IRM al inicio del estudio y luego una vez al año para los muy viejos y dos veces al año a los otros dos grupos. Las mediciones incluyeron el volumen intracraneal total supratentorial (VIS) y el volumen cerebral total supratentorial (VCS). De acuerdo con la predicción del estudio, se encontró que tanto el VIS y el VCS disminuían con la mayor edad. Curiosamente los cambios no fueron de la magnitud reportada anteriormente por otros autores, lo cual puede explicarse por lo estricto del análisis con que se llevó a cabo este estudio.

En otro estudio *Passe et al*²⁵ se refieren a los efectos de la edad y el género sobre la morfología cerebral visualizados por medio de la IMR, en 43 sujetos (30 mujeres, 13 hombres) entre los 24 y los 42 años de edad. El estudio confirmó reducción del volumen de la sustancia gris subcortical con la edad y no reducción del volumen de la sustancia blanca. Los hombres tuvieron mayor volumen de sustancia blanca que las mujeres.

Asimismo , los estudios microscópicos muestran discrepancias ya que se tiende a enfatizar la pérdida de neuronas en las áreas asociativas neocorticales y en la arquicorteza. En esta última, efectivamente, se ha confirmado la pérdida neuronal, pero de igual magnitud en los individuos cognosciti-

vamente sanos como en los que muestran cuadro demencial. En cambio la pérdida neuronal neocortical continúa siendo un tema de discusión por la incongruencia de los hallazgos, ya que mientras en unos se afirma disminución grave en otros la consideran poco relevante. Vale mencionar que ya en 1933, Gellerstedt¹⁵ estudió microscópicamente 500 cerebros de seniles normales cuyas edades oscilaron entre 65 y 97 años, y los comparó con cerebros de enfermedad de Alzheimer y de seniles con trastornos psiquiátricos; la presencia de placas seniles, degeneración neurofibrilar y disminución de la densidad neuronal no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos estudiados. Sin embargo, ese autor señaló que en los cerebros de seniles con demencia había mayor cantidad de cambios patológicos en las estructuras diencefálicas. Los hallazgos de Gellerstedt¹⁵ han sido confirmados por Corsellis⁶, Malamud²¹, y Yakolev³³. Ya en 1968 Seitelberger²⁸ había señalado que en el estudio de la patología cerebral en la senectud se deben considerar en conjunto las alteraciones neuronales, gliales y vasculares en el SNC. Ese autor describió fenómenos de atrofia, distrofia y necrobiosis. En las neuronas los cambios significativos incluyeron atrofia, distrofia argirofílica (placas seniles, bucles neurofibrilares de Alzheimer) distrofia neuroaxonal (esferoides axónicos en el gris cortical) y distrofia lipopigmentaria, esta última desarrollada también en la glía astrocitaria. Otros cambios gliales fueron hipertrofia y proliferación glial con formación de abundantes cuerpos amiláceos. En el parénquima cerebral la patología vascular asociada a la senectud incluyó la calcificación de los capilares en los núcleos subcorticales sobre todo en el cuerpo estriado y el globo pálido, hipocampo y corteza entorrinal y, en casos más avanzados, el depósito de amiloide.

En un estudio previo sobre la citoarquitectura cortical^{11,12} en individuos de más de sesenta años ya jubilados de su trabajo principal, con funciones cognitivas aparentemente intactas y sin problemas neurológicos antes de que fallecieran, se pudo demostrar que la organización columnar de la neocorteza había sufrido cambios significativos para explicar la leve disminución de la memoria que caracteriza el comienzo de la senectud. Específicamente, se encontró que el sistema interneuronal se había reducido en número significativo y que las restantes y todavía funcionales interneuronas mostraban proliferación dendrítica y axónica como manifestación de plasticidad compensatoria para resarcir la función cortical afectada. Estos cambios ocurrieron en las áreas asociativas heteromodales de la neocorteza agranular prefrontal, las áreas de neocorteza temporal y parietal. Cambios similares

se detectaron en la fascia dentada del hipocampo y disminución de la densidad neuronal de células piramidales en el sector CA3, cambios que indican que la plasticidad neuronal, si es efectiva, puede permitir que otras funciones cognitivas no se vean afectadas y que, por un tiempo no precisado, el individuo no llegue al límite de pérdida neuronal y disminución significativa de las conexiones del neurópilo que conllevan a la demencia. Sin embargo, dado que el proceso de pérdida neuronal tiene tendencia a ser progresivo, es posible que eventualmente y a pesar de la plasticidad neuronal se instale el cuadro clásico de la demencia. Estos cambios han sido confirmados en otros estudios. Scheibel et al²⁷ encontró disminución del árbol dendrítico y del número de espinas dendríticas en las células piramidales de la neocorteza temporal y frontal y en el hipocampo. Buell y Coleman¹ describieron, en cambio, proliferación dendrítica en las neuronas piramidales de la circunvolución parahipocámpica, lo cual interpretaron como un intento de compensar la disminución de la densidad neuronal, ya que de ese modo el crecimiento dendrítico provee espacio sinaptogénico a los axones que antes se conectaban con las neuronas desaparecidas. Como ya se dijo antes, la plasticidad sináptica tiende a disminuir a medida que el individuo envejece y, por lo tanto, constituye un fenómeno variable que eventualmente puede desaparecer. Cotman y Anderson⁷, en un estudio experimental en roedores, encontraron que los axones aferentes al hipocampo poseen notable capacidad de sinaptogénesis reactiva, pero lenta e incompleta en los animales de mayor edad, y no lograron demostrar la funcionalidad de las nuevas sinapsis.

La densidad glial astrocitaria tiende a aumentar tanto en número como en volumen, esto último debido a hipertrofia, de tal modo que la relación glía/neurona aumenta²³; dado que los astrocitos participan activamente en modular el microambiente extraneuronal y en la recaptación de neurotransmisores y metabolitos resultantes de la actividad neuronal, no hay duda que la población glial también contribuye a los cambios funcionales y moleculares que ocurren en el envejecimiento normal. Bajo circunstancias de normalidad, las neuronas liberan un factor inhibitorio de la proliferación astrocitaria para el contrario las neuronas lesionadas o en proceso de muerte neuronal (apoptosis) liberan un factor mitogénico glial. Por lo tanto, el índice glia/neurona tenderá a aumentar cuantitativamente proporcional a la muerte neuronal durante el envejecimiento normal o la senilidad patológica, sobre todo en esta última en que la muerte neuronal constituye un proceso crónico continuo. Con el progreso en el conocimiento sobre los

neurotransmisores (NT) se enfocó el estudio del envejecimiento cerebral, normal y patológico, a las modificaciones del equilibrio bioquímico del cerebro, sobre todo en lo que se refiere a las funciones de neurotransmisión. Las concentraciones en el tejido nervioso de catecolaminas, acetil colina, GABA, tienden a disminuir significativamente con la edad, en mayor intensidad en la senilidad, demencias seniles; los niveles disminuidos de NT se deben a alteraciones en la síntesis o en el catabolismo, incluidos cambios semejantes en la actividad de las enzimas asociadas. Es común que en la senectud se altere el equilibrio entre noradrenalina y serotonina que se manifiesta clínicamente por trastornos del ciclo sueño vigilia. Igualmente la disminución noradrenérgica influye en los trastornos de memoria, capacidad de aprendizaje y sueño paradójico. El incremento en el índice glía/neurona que ocurre secundario a la apoptosis²³ también altera la expresión fenotípica de los neurotransmisores, incluyendo los neuropéptidos. Dado que estos últimos desempeñan un papel trófico al disminuir la secreción peptidérgica neuronal facilitará la muerte neuronal.

BASES MOLECULARES

Los estudios más recientes han permitido determinar en forma más precisa las bases moleculares del envejecimiento normal y patológico. Hydén⁸, uno de los pioneros en el estudio de las bases moleculares relacionadas con el envejecimiento incluye el análisis de los cambios estructurales y los mecanismos de memoria. El postuló que la retención de la memoria a largo plazo se debe a un cambio duradero en la estructura del DNA nuclear; otros describen síntesis de proteína neuronal con el registro de memoria y, en apoyo, se ha demostrado que la inhibición de síntesis de proteína interfiere con el almacenamiento de memoria y el recuerdo. No debe pasarse por alto el hecho que la disminución de la memoria, en todas sus variedades, constituye el primer signo de envejecimiento cerebral⁵ que eventualmente puede progresar a la demencia senil, así como disminución de la memoria es el primer criterio para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) de acuerdo con el DSM IV.

En muchos casos de demencia presenil - aproximadamente en el 30 por ciento - no se observan los "bucles" neurofibrilares y las placas seniles que caracterizan a la EA³. En cambio la patología en los núcleos colinérgicos basales del prosencéfalo correlaciona mejor con esos casos de demencia clínica. Numerosos estudios han confirmado niveles reducidos de la colina acetiltransferasa (CAT) en la neocorteza y en el hipocampo; asimismo se sabe que la CAT también disminuye con la edad. Los núcleos colinérgicos en la banda diagonal de Broca y

en el área septal medial proyectan al hipocampo, mientras que el más caudal, el núcleo basal de Meynert proyecta a la neocorteza. Dado que la memoria y algunas funciones cognoscitivas se asocian a la inervación colinérgica cortical, la pérdida neuronal en los núcleos colinérgicos resulta de la mayor importancia tanto en el envejecimiento normal como en la demencia de la EA ya que implica el uso de fármacos agonistas colinérgicos para mejorar la memoria²⁰.

Se ha establecido que la degeneración del sistema "ascendente" de proyección colinérgica a la corteza cerebral constituye una de las características de la EA. Aunque no todos los cambios neuropatológicos que ocurren en la EA se pueden atribuir al déficit colinérgico es de interés señalar que el núcleo basal de Meynert (grupo neuronal colinérgico⁴) sufre atrofia y pérdida neuronal extensa en la EA^{22,31}. La vulnerabilidad neuronal a las consecuencias patológicas de la EA, se halla en parte determinada por su capacidad para iniciar programas "regenerativos" o "tróficos", de expresión genética, durante períodos de estrés neuronal²⁹. El núcleo colinérgico basal de Meynert da origen a un haz que responde al factor de crecimiento nervioso (FCN) y que termina en la neocorteza y en el hipocampo. El FCN es el mejor caracterizado de la familia de supergenes de factores de crecimiento en el SNC¹⁹. Las neuronas colinérgicas basales dependen del FCN, que se libera en las áreas corticales con las que se hallan conectadas, y poseen un sistema de receptores específicos (rFCN-mRNA). Estudios sobre este sistema han demostrado que los niveles de rFCN-mRNA en el núcleo basal de Meynert están significativamente disminuidos en la EA, pero no en el envejecimiento normal¹⁷.

Mecanismos excitotóxicos se hallan vinculados a la apoptosis que se observa en el envejecimiento normal y patológico, sobre todo si se asocia el estrés, ya que éste aumenta la muerte neuronal en las áreas ricas en neuronas glutamatérgicas (Nglu). Por ejemplo, el núcleo supraquiasmático inervado principalmente por Nglu de la retina sufre pérdida neuronal grave tanto en el envejecimiento normal como en la EA y lo mismo ocurre con las interneuronas del hipocampo que reciben proyección glutamatérgica desde la neocorteza.

Las hormonas se hallan también involucradas en las manifestaciones clínicas de la senectud. Estudios bioquímicos y neurofisiológicos sugieren que el estrógeno³² puede afectar las funciones cognoscitivas ya que modula los niveles colinérgicos y serotoninérgicos en regiones específicas del cerebro; además, contribuye al mantenimiento de los circuitos neuronales, el neurópilo específicamente, fa-

vorece el equilibrio de las lipoproteínas, y en cierto modo previene la isquemia cerebral. Múltiples áreas cerebrales poseen receptores al estrógeno, sobre todo en el hipotálamo, tálamo e hipocampo³². Experimentalmente en ratas ooforectomizadas el estradiol induce aumento de la CAT y prolonga la supervivencia de neuronas colinérgicas transplantadas y aumenta la memoria en comparación con ratas privadas de estrógeno; en pocas palabras el estrógeno aumenta la actividad colinérgica cerebral. Asimismo reduce la monoaminoxidasa del suero y las plaquetas, liberando triptófano que posteriormente se convertirá en serotonina. El estrógeno regula la plasticidad sináptica ya que estimula el crecimiento dendrítico y de espinas sinápticas tanto en el hipotálamo como en el sector CA1 del hipocampo. Sobre el árbol vascular el estrógeno produce vasodilatación y disminuye la agregación plaquetaria. Protege contra el estrés oxidativo, las excitoxinas y la proteína beta amiloide. ; en el período post-menopáusico reduce la lipoproteína de baja densidad y aumenta la de alta densidad de tal modo que previene el desarrollo de la demencia arteriosclerótica y facilita el mantenimiento de las funciones cognitivas. Experimentalmente el gen de la isoforma 4 de la apolipoproteína E, factor de riesgo en la EA, es modulado por el estrógeno, lo cual indica, teóricamente, que puede disminuir el riesgo de desarrollar la EA. Los estudios recientes en varios grupos de mujeres postmenopáusicas indican que las funciones cognitivas mejoran en las que toman estrógenos, sin embargo, se requiere confirmación más amplia de esos hallazgos y la valoración adecuada de los riesgos que conlleva el uso de estrógenos³².

Los niveles de glucocorticoides que tienden a aumentar durante el estrés a su vez aumentan la vulnerabilidad de las neuronas hipocámpicas y potencian el efecto deletéreo del glutamato y otros aminoácidos excitatorios²⁹. Además, aceleran la baja de concentración del ATP lo cual conduce a sobrecarga de Ca⁺⁺ y sobreproducción de radicales libres lo cual produce lesiones cerebrales graves. El Ca⁺⁺ estimula la fosfolipasa A que libera ácido araquidónico y, por ende, generación de radicales libres y activación de sintetasa de óxido nítrico³⁰. Tanto el ácido araquidónico como los radicales libres aumentan la liberación de glutamato e inhiben su recaptación por los transportadores neuronales y gliales y de este modo se crea un círculo vicioso. El Ca⁺⁺ está indudablemente involucrado en el envejecimiento neuronal; cambios en la regulación del Ca⁺⁺ intracelular constituyen una de las causas de degeneración neuronal. La concentración del Ca⁺⁺ citosólico activa las peptidasas, como

la Calpaína I, que catalizan la conversión enzimática de la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa la que genera aniones superóxidos por el metabolismo de las purinas. Finalmente, los radicales libres y el Ca⁺⁺ estimulan proteasas y nucleasas que conducen a la degeneración celular..

La disminución del metabolismo de glucosa que se observa en el envejecimiento se correlaciona con alteración en la síntesis y liberación de acetilcolina, cambios en la captación de glutamato, aumento en radicales libres, alteración en la homeostasis del Ca⁺⁺ citosólico y sus niveles extracelulares, y cambios en la estructura de la membrana neuronal. El metabolismo de glucosa en el cerebro es un proceso de extrema importancia que contribuye a la síntesis de neurotransmisores y genera ATP como la energía imprescindible para todo el trabajo molecular en la neurona. La importancia de estos cambios moleculares asociados al envejecimiento cerebral normal deben tomarse en cuenta, ya que el envejecimiento normal es el factor de riesgo en los casos de demencia esporádica de aparición tardía del tipo EA. También puede presentarse defecto en el metabolismo mitocondrial que puede potencialmente aumentar el ritmo de muerte neuronal por efecto excitotóxico ya que hace a las neuronas más vulnerables al glutamato endógeno y al estrés oxidativo²⁹.

COROLARIO

Indudablemente ningún ser humano estará exento de sufrir los cambios estructurales, fisiológicos, bioquímicos y moleculares que determinan las características somáticas y mentales de la vejez, una vez que rebasa la quinta década de la vida, y, con cierta probabilidad, se verá afectado con los síntomas del envejecimiento patológico. Los conocimientos alcanzados por los investigadores de los mecanismos del envejecimiento permiten, sin embargo, ofrecer algunas posibilidades de retardar la afección de las funciones cerebrales motoras, sensoriales y cognitivas.

El "trote" neuronal, o dicho en otras palabras, la llamada reserva intelectual, se ha esgrimido como un factor favorable al retardo del envejecimiento neuronal, al igual que otros factores que reducen los riesgos de desarrollar demencia, p.ej. dietéticos, hormonales, posiblemente genéticos. Queda todavía un amplio y vasto campo desconocido que debe someterse a la investigación científica para desentrañar los conocimientos que contribuyan a evitar el devastador cuadro de las demencias, las que una vez establecidas no tienen posibilidades de reversibilidad ni de cura.

REFERENCIAS

1. Buell SJ, Coleman PD. Dendritic growth in the aged brain and failure of growth in senile dementia. *Science* 1979; 206: 854 - 856
2. Busciglio J, et al. Stress, aging, and neurodegenerative disorders. *Ann NY Acad Sci* 1998; 851: 429 - 443
3. Castillo L, Escobar A. Enfermedad de Alzheimer. Estado actual y perspectivas. *Salud Mental (México)*. 1987; 7: 267 - 270
4. Cohen NA. On loneliness and the aging process. *Int J Psycho-Anal.* 1982; 63: 149 -155
5. Cohen NJ, Eichenbaum H. *Memory, Amnesia and the Hippocampal System*. MIT Press, Cambridge Mass, 1993
6. Corsellis JAN. *Mental Illness and the Ageing Brain*. Oxford University Press, London 1962
7. Cotman CW, Anderson KJ. Synaptic plasticity and functional stabilization in the hippocampal formation: possible role in Alzheimer's disease. *Adv Neurol*, 1988; 47: 313 - 335
8. Escobar A, et al. Consideraciones sobre el peso cerebral en un grupo de población mexicana. *Neurol Neurocir Psiquiat (México)*. 1963; 4: 101 -108
9. Escobar A. Trastornos neurológicos y psiquiátricos de la senilidad en la población de México. *Neurol Neurocir Psiquiat (México)* 1966; 7: 211 -223
10. Escobar A. Aspectos biológicos de la senectud. En: S Frenk, A Somolinos, S Ponce de León (Eds). *Actualidades Médicas y Quirúrgicas*. Academia Nacional de Medicina, México, 1973; pp. 279 -285
11. Escobar A. Cerebral changes associated with senility. I. The role of transneuronal degeneration in the neocortex. *Bol Inst Estud Méd Biol., Méx.* 1973; 28: 1 -8
12. Escobar A, Aruffo C. Transynaptic degeneration in the cerebral cortex of the brain. En: R. Tissot (Ed). *Etats Déficitaires Cérébraux Liés à L'Age*. Librairie de L'Université. Gêneve, 1980; pp. 159 -174
13. Escobar A. Aspectos biológicos de la senectud. *Rev Fac Med (México)*. 1981; 24: 24 - 25
14. Gallagher M, Colombo P. Aging: the cholinergic hypothesis of cognitive decline. *Curr Opin Neurobiol*, 1995; 5: 161 - 168
15. Gellerstedt N. Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. *Upsala Läk Fören Förh* 1956; 38: 193 - 408
16. Gorp WG van, Mahler M. Subcortical features of normal aging. En: JL Cummings (Ed.) *Subcortical Dementia*. Oxford University Press, New York, 1990; Chapt. 16, pp. 231 - 250
17. Higgins GA. Trophic regulation of basal forebrain gene expression in aging and Alzheimer's disease. *Progr Brain Res*. 1990; 86: 239 -255.
18. Hydén H. Aspectos bioquímicos y moleculares del aprendizaje y la memoria. *Neurol Neurocir Psiquiat (México)* 1968; 9: 199 - 238
19. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237: 1154 - 1162
20. Ludwig FC. Senescence. Pathology facing medicine's ultimate issue. *Arch Pathol Lab med.* 1981; 105: 445 -451
21. Malamud N. Neuropathology of organic brain syndromes associated with ageing. En: FM Geitz (Ed.) *Advances in Behavioural Neurology*. Vol. 3, *Aging and the Brain*. Plenum Press, New York, 1972; pp. 63 - 87
22. McGeer PL, et al. Aging, Alzheimer's disease, and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology* 1984; 34: 741 - 745
23. Moonen G., et al. Neuron/glial interactions and neural plasticity. *Progr Brain Res* 1990; 86: 63 - 73
24. Mueller EA, et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998; 51: 1555 - 1562
25. Passe TJ et al. Age and sex effects on brain morphology. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1997; 21: 1231-1237
26. Rabbitt P. The aging of the brain. *Nature* 1982; 297: 21 -22
27. Scheibel AB. Structural aspects of the aging brain: spine system and the dendritic arbor. In: R Katzman, RD Terry, KL Bick (Eds.). *Aging*. Vol 7, *Alzheimer's Disease, Senile Dementia and Related Disorders*. Raven Press, New York, 1978; pp. 353 - 373
28. Seitelberger F. *Allgemeine Neuropathologie der Alters- - Aufbrauchkrankheiten des Gehirns*. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. G.Fischer Verlag, Stuttgart 1968; 32 - 61
29. Toussaint O. Brain cell death in stress and in aging: role of oxidative stress and energy metabolism. *Ann NY Acad Sci* 1998; 851: 430 - 443
30. Verkhatsky A, Toescu EC. Calcium and neuronal ageing. *TINS* 1998; 21:2 - 7
31. Whitehouse PJ, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237 - 1239
32. Yaffe K, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women. Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688 - 695
33. Yakolev PI. Morphological criteria of growth and maturation of the nervous system in man. *Res Publ Assn nerv ment Dis*, 1962; 39: 3 - 46

