

ACTUALIZACIONES

SENILIDAD CEREBRAL

Ramón S. Piezzi

Según las estadísticas de las Naciones Unidas, en 1980 había alrededor de 260 millones de personas de más de 65 años de edad, que representaban el 5,8% de la población mundial. Para el año 2000 el incremento será probablemente de 140 millones y el total se situará en 400 millones, o sea, un aumento de más del 55%. Este histórico predominio numérico se expresa sobre todo en el significativo incremento de la expectativa de vida. En 1900 dicha expectativa media era de 25 años menos que en 1980 (para el hombre de 71 años y para la mujer de 78; Strehler, 1975). Durante la década de 1968 a 1978 la expectativa de vida media se ha incrementado en un mes por año para personas arriba de los 50. Este incremento es debido fundamentalmente a los avances médicos y socio-sanitarios como la reducción de la mortalidad infantil, vacunación y el uso de antibióticos y otros fármacos.

En nuestro país cerca de tres millones y medio de personas superan la barrera de los sesenta años, determinando que nos ubiquemos en el segundo lugar dentro del contexto latinoamericano. Para el año 2000 se cree que sobre un total estimado de treinta y tres millones de habitantes, el 14,62 % habrán sobrepasado el umbral de su sexta década de existencia.

Este alargamiento de la vida pierde mérito, según muchos gerontólogos, si la calidad de vida no es preservada. Parafraseando a Alexis Carrel: "La calidad de la vida vale más que la vida misma". Por otra parte esta prolongación de la expectativa de vida media ha enmascarado una nueva epidemia: la demencia senil, o simplemente el deterioro de funciones mentales que acompañan al transitar fisiológico. Se estima que alrededor del 11 % de norteamericanos de más de 65 años de edad muestran un moderado empobrecimiento mental, de los cuales el 4.4% son dementes. (Côté, 1981.) La demencia, que alcanza a un 25 % de norteamericanos de más de 80 años, es la cuarta causa de muerte después del cáncer, enfermedades cardíacas y accidentes en ese país.

Todos los esfuerzos investigativos, bioquímicos, fisiológicos y clínicos para conocer la dinámica del deterioro senil alcanzan actualmente gran importancia, sobre todo en perspectivas de una medicina del futuro.

Esto es más evidente cuando se estudian las alteraciones biomorfológicas y neuroquímicas del cerebro senil, ya que las manifestaciones del empobrecimiento mental son las expresiones sobresalientes de esa edad. Los cambios de conducta del viejo acompañados de aislamiento, depresión, trastornos de memoria y en general, las alteraciones afectivo-intelectuales tienen una importante raíz biológica que hay que descifrar y en la cual la ignorancia es notable.

MADURACION NEURAL

Se diría que el proceso de envejecimiento cerebral comienza en realidad en época temprana. Recordando brevemente aspectos relacionados a la ontogenia y maduración del cerebro recordemos que la maduración neural muestra secuencialmente cuatro etapas caracterizadas por: 1) Crecimiento y elongación de los axones neuronales, 2) elaboración de los procesos dendríticos, 3) Expresión bioquímica de estos eventos morfológicos y 4) Formación de conexiones sinápticas (Schacher, 1981).

En un primer momento de la elongación axonal se observa una especificidad direccional influida por sustancias tróficas conocidas como factor de crecimiento neuronal (NGF). En general, se trata de sustancias difusibles. (Levi-Montalcin, 1952; Hamburger, 1977). Algunas han sido aisladas y purificadas, como la que muestra una estructura proteica de 130.000 Dalton de peso molecular y secuencia de aminoácidos semejante a la insulina. La subunidad β sería responsable de la acción biológica. Ha sido propuesto que este factor de crecimiento neuronal induce, por ejemplo, la síntesis de tirosina-hidroxilasa y dopamina- β -hidroxilasa en el desarrollo de las cuáles adrenérgicas. El axón en crecimiento es guiado a sus células blanco por otras fibras nerviosas o por fibras gliales que han llegado previamente y que se comportan como "pioneras". Esto se ha observado en el desarrollo del sistema visual de algunos crustáceos. Las observaciones del mismo Ramón y Cajal (1934) y de otros investigadores han evidenciado que la formación inicial de los procesos dendríticos en cerebro y cerebelo está determinado por factores genéticos, mientras que la forma final y especialización morfológica dependen de interacciones locales con sinapsis aferentes. Una vez que el axón ha llegado al área blanca, debe seleccionarse la célula apropiada para formar la

sinapsia. Por ello es que la ubicación que ocupan las neuronas dentro del órgano es crítica. Sus propiedades y forma definitiva de contactos depende no sólo de las proteínas que ellas construyen, sino también del transmisor químico que liberan.

En síntesis, este proceso de maduración crítica en el cerebro está constituido por varios pasos que son: inducción, proliferación celular, migración de las mismas, crecimiento axonal, elaboración de dendritas y reconocimiento celular de membranas pos-sinápticas. Durante este tiempo se generan cronológicamente distintos tipos celulares. Se acepta, en general, que las neuronas grandes son las que se desarrollan primero, luego las motoras y sensitivas, más tarde las interneuronas y por último las células gliales.

Este breve y somero recuerdo histórico del cerebro en desarrollo sirve para interpretar los acontecimientos seniles y las teorías que se han propuesto para explicar los mismos.

HIPOTESIS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO CELULAR

Las células cerebrales, al igual que las del resto del organismo, están sometidas a procesos de envejecimiento que se acompañan de cambios en la información macromolecular. En este sentido se han propuesto algunas interesantes hipótesis, entre las cuales podemos mencionar las siguientes: 1) La de los mensajes de Medvedev (1972). La misma menciona que con la edad se acumulan anomalías cromosómicas y mutaciones que conllevan a un encadenamiento con deterioro que se magnifica en el transcurso del tiempo. 2) Una segunda hipótesis dice que así como acontece un desarrollo embriológico temprano programado genéticamente, hay también genes específicos que programan el envejecimiento. Según Strehler (1975), un código que determina el tránsito desde la concepción a la senilidad. 3) Para otros, el envejecimiento no está contenido en un programa de específicos cambios seniles, sino que dichos cambios provienen de un incremento de errores en la duplicación del ADN con la edad, provocado por la exposición a daños e injurias que ocurren con el tiempo. Por ejemplo, el efecto de las radiaciones.

Algunos investigadores como Leonard Hayflick (1980), de Stanford University postulan la existencia de un reloj biológico celular, que dictamina o determina la duración de la vida. Dicho reloj se encontraría ubicado en el núcleo celular. Hayflick observó que los cultivos de fibroblastos pierden su capacidad de dividirse luego de ser sometidos a numerosos repiques, terminando por morir. Esta capacidad depende de la longevidad de la especie y de la edad del donante. Los fibroblastos de embriones de ratón (animal de una vida media de 3 años) se dividen 15 veces antes de morir. Los de embriones humanos (vida media de 70-80 años) alrededor de 50 veces, mientras que los de la tortuga de Galápagos (vida media de unos 175 años) pueden dividirse hasta 90 veces antes de morir. Cuando, por otra parte, los fibroblastos de donantes humanos posnatales son cultivados, su capacidad de división se extingue a la mitad, demostrando una estrecha dependencia con la edad de los donantes. Este mismo investigador cultivó fibroblastos de ancianos y de embriones humanos (marcando sus cromosomas para identificarlos) en el mismo frasco, observando que las células provenientes de ancianos

redujeron significativamente su sobrevida. Recordando que algunos tumores cancerosos como He-La pueden dividirse in vitro en forma ilimitada, se pregunta Hayflick, ¿tienen las células cancerosas capacidad de inmortalidad? ¿Es, por lo tanto la inmortalidad una patología?

Estos aspectos atinentes a los cambios en la información macromolecular durante el envejecimiento celular pueden perfectamente asociarse a lo que ocurre en la célula nerviosa. Si bien ésta no se divide en la vida posnatal, contiene un aparato genético tan vulnerable como el resto de las células del organismo.

No podemos omitir, por último, la hipótesis del "error catatrófico" enunciada por Orgel (1974) por la cual se supone que, durante el desarrollo, se produce una acumulación de errores en la secuencia de aminoácidos proteicos. Esto afecta la especificidad de enzimas necesarias para la síntesis proteica magnificando dichos errores con el consiguiente deterioro.

ALTERACIONES HISTOFISIOLOGICAS EN EL CEREBRO SENIL

Con el proceso del desarrollo y el avance de la edad se producen en el cerebro una serie de acontecimientos fisiológicos y químicos caracterizados por alteraciones histopatológicas e histoquímicas, así como una reducción significativa de enzimas y sustancias neurotransmisoras, aminoácidos y proteínas, variaciones del contenido lipídico, etcétera.

Con una finalidad didáctica, podemos en general, señalar los siguientes eventos que ocurren en el cerebro senil:

1. Cambios de información macromolecular (ya mencionados).
2. Cambios macroscópicos e histopatológicos, y
3. Cambios neuroquímicos.

CAMBIOS MORFOLOGICOS

Podemos enumerar los siguientes:

1. Pérdida de peso.
2. Atrofia regional y cortical.
3. Demielinización y proliferación glial.
4. Agrandamiento de espacios ventriculares.
5. Cambios en el aparato somatodendrítico.
6. Depósitos de lipofucsina.
7. Organelas citoplasmáticas gránulo-vacuoladas.
8. Placas seniles y amiloides.
9. Mallas neurofilamentosas.

La pérdida de peso y atrofia (puntos 1 y 2) son los datos más confidentes del desarrollo cerebral senil (Sheffer, 1973). La atrofia es fundamentalmente regional, afecta circunvoluciones y girus así como principalmente a las áreas de asociación y estructuras cerebrales de reciente aparición filogenética. Se acompaña esta patología con aumento en el tamaño ventricular (sobre todo de los laterales) observable radiográficamente (punto 4). Además hay pérdida de sustancia blanca, con disminución evidente del espesor del manto cortical. Dicha pérdida de sustancia blanca central o subcortical, involucra los tractos miélnicos (degeneración walleriana, punto 3). Terry y col. (1964) han observado al

microscopio electrónico que con el avance de la edad las láminas de mielina se remodelan alrededor de procesos axonales intactos.

Los trastornos descritos corren paralelos a alteraciones evidentes a nivel del microscopio óptico y electrónico, el aparato somatodendrítico se modifica notablemente en el cerebro senil. A la atrofia neuronal y reactividad glial ya descrita, se suma distorsión de la silueta dendrítica, tumefacción del cuerpo neuronal, pérdida progresiva de dendritas (figura 1), disminución y desaparición de espinas sinápticas y empobrecimiento de la densidad de los contactos sinápticos, con la consecuente disminución de capacidad de información interneuronal (Scheibel y Scheibel, 1975). Estos cambios son cualitativamente indistinguibles de la enfermedad de Alzheimer, pero difieren del mismo desde el punto de vista cuantitativo. También se registran en zonas subcorticales de origen colinérgico y noradrenérgico como los núcleos basal y locus coeruleus. Importantes alteraciones vasculares acompañan a los mismos. Los cambios histopatológicos mencionados en la literatura son los siguientes:

Lipofucsina: (punto 6). Se trata de cuerpos residuales pigmentados, tipo fagolisosomas, no metabolizados por la célula nerviosa. Aparecen inicialmente en neuronas del núcleo dentado y olivar. Se trata de largas cadenas lipídicas del tipo dolicol (70-100 carbonos) cuya longitud aumenta con la edad.

Organelas gránulo-vacuoladas: (punto 7). Aparecen inicialmente en hipocampo. Se observan como vacuolas con un contenido denso y argirófilo en su interior.

Placas seniles: (punto 8). Aparecen al microscopio como un cuerpo central de masas amorfas y filamentosas, con características hialinas o amiloideas, rodeadas de masas neuronales degeneradas. Están presentes en la enfermedad de Alzheimer y son de frecuente observación en hipocampo y en neocorteza.

Se describe además la presencia de *mallas neurofibrilares* (punto 9) en cuerpos de neuronas y glia, caracterizadas por fibrillas y filamentos que rodean una sustancia proteínica, parecida al amiloide. (Selkoe, 1982, figura 2.) Se encuentran con exclusividad en cerebro humano, pero puede inducirse experimentalmente en animales con inyección de aluminio. Se ha descrito en cerebros de Alzheimer. Yen y col. (1981) han determinado con estudios histoquímicos que no se trata de tubulinas, sino que se relacionan antigénicamente a proteínas filamentosas, constituidas por unidades polipeptídicas altamente insolubles y resistentes a proteólisis, con un peso molecular de 12 a 20.000. Tienen uniones divalentes del tipo disulfuro, que unen los aminoácidos en un polímero rígido intracelular. Polímeros de este tipo han sido descritos en cataratas seniles.

En síntesis, desde el punto de vista histopatológico se sugiere que la acumulación de lipofucsina, filamentos helicoidales y amiloide son polímeros irreversibles intra y extracelulares que alteran la dinámica del esqueleto y ambiente neuronal, con disfunción y muerte celular.

ALTERACIONES NEUROQUÍMICAS

Los trastornos histológicos mencionados se acompañan de alteraciones y cambios de la neuroquí-

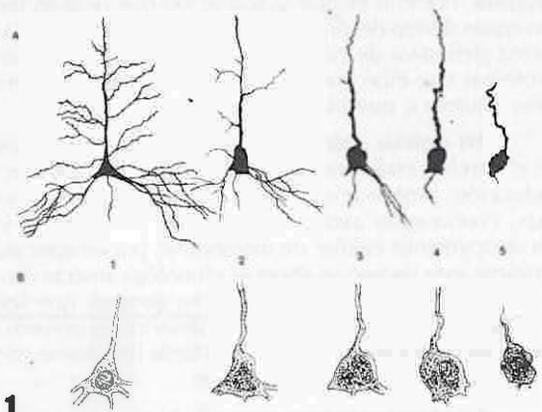


Figura 1: Progresión de los cambios seniles en células piramidales de corteza cerebral. A: Impregnación con Golgi. B: Tinción de Bielschowsky. (Scheibel y Scheibel, 1975).



Figura 2: Micrografía electrónica que muestra filamentos helicoidales purificados aislados. Aparecen intactos luego de ebullición con dodecil-sulfato de sodio y agentes reductores. (Ihara, Y. y col., 1981), Proc. Jnp. Acad. 57, 152-156.

mica cerebral. Es evidente una disminución de sustancias transmisoras del cerebro humano. Se ha citado una reducción del 30% de proteínas cerebrales en hombres de 80 años con un paralelo incremento del ADN, debido a la proliferación glial. (Côté y Kemzner, 1975). En cerebros extraídos posmorte de seniles hay además disminución de la concentración de dopamina del sistema nigroestriatal, disminución de la adrenalina del hipocampo y de la serotonina del giro cinguli. Nies y col. (1973) han demostrado descenso del nivel de noradrenalina cerebral en función de la edad.

En los mamíferos inferiores acontecen cambios semejantes, pero se observa un aumento del metabolismo en ratas viejas.

Es conocida, por otra parte, la reducción de dopamina extrapiramidal en Parkinson, de la glutámico decarboxilasa en Huntington, así como del GABA y colina-acetiltransferasa. Estas alteraciones neuroquímicas comprometen a un cerebro senil, pero las mismas están cuantitativamente magnificadas por la enfermedad. Se consideran, para algunos, como variaciones de grados.

El sistema dopaminérgico mesolímbico es menos afectado por la edad que el tubero-infundibular. Algunos autores (Nies y col., 1973) han observado un aumento de la recaptación de la serotonina en cerebros seniles acompañado de un aumento de la monoamino-oxidasa; sobre todo de la fracción β , ligada a

células no neuronales. Este aumento de la enzima se observa, además, en plasma sanguíneo.

La alteración del metabolismo catecolaminérgico cerebral también se afecta con la edad. En el hombre la tirosin-hidroxilasa y dopa-decarboxilasa es menor en la edad senil, siendo esta última proporcionalmente más baja. Esto es sobre todo evidente en el putamen y estriado, en donde disminuye alrededor del 40% (Mac Geer y Mac Geer, 1976). En ratas viejas se ha observado una disminución del nivel de catecolaminas e incremento de la serotonina hipotalámica, concomitante a un descenso sérico de LH y FSH y un aumento de la liberación de prolactina (Simpkins y col, 1977).

El tenor de la síntesis de serotonina cerebral está descendido con la edad, como ocurre en la triptofano-hidroxilasa y la 5-hidroxitriptofano-hidroxilasa (hasta un 40% en núcleos del rafe; Mc Geery Mc Geer, 1976).

La neurotransmisión colinérgica también se altera profundamente con la edad avanzada (Bajada, 1982). En los animales inferiores las dos enzimas claves, colina acetilasa y acetilcolina-esterasa están disminuidas en corteza cerebral. En el hombre, ambas parecen descender con la edad, alcanzando en la vejez un pronunciado cambio a nivel cortical (Côté y Kemzner, 1975).

Con la edad se ha observado, además, que la composición molecular de la mielina cambia y altera su estabilidad estructural (Malone y Szoke, 1982). Hay, como dijimos anteriormente, una primaria desmielinización y una remodelación de láminas de mielina alrededor de los procesos axonales. Esto acontece con un incremento en la relación colesterol-fosfolípidos, lo que produce cambios en la fluidez y disminuye la estabilidad.

Toda esta información muestra algunos aspectos del deterioro biológico que ocurre en el cerebro senil. No estamos en condiciones de interpretar monolíticamente estos hechos. Tampoco es posible argumentar una hipótesis unificada y coherente. Las alteraciones estructurales y neuroquímicas citadas hablan de una alteración gradual, donde no es posible definir si los mismos acompañan al declinar senil o son causas de él. Lo que resulta convincente es que están asociados a algunos aspectos del deterioro como la pérdida de memoria, alteración del sueño, capacidad de asociación, actividad motriz y la depresión o el aislamiento. Las variaciones de enzimas, receptores, y metabolitos cerebrales que han sido brevemente comentados están ligados indudablemente a ciertos síntomas anormales que aparecen con la vejez, como las alteraciones del ritmo sueño-vigilia y del apetito.

Se ha mencionado que la administración de lecitinas y colinas, así como de glucocorticoides y ACTH parecen estimular el rejuvenecimiento cerebral. En ratas se observa supresión de las alteraciones morfológicas de las espinas dendríticas y mejoramiento en el aprendizaje, luego de prolongados tratamientos con colina. Debemos recordar que la lecitina y colina son componentes naturales de la membrana neuronal y su acción estimuladora sobre la conducta se debería a un incremento en la síntesis de acetilcolina. (Boyd y col., 1977).

Todos los datos expuestos en esta breve revisión son intentos para interpretar el desarrollo cerebral senil. Los esfuerzos investigativos en este sentido están abriendo un panorama novedoso. Si logramos aclararlos y entender algunos de sus mecanismos es posible que la vejez deje de ser un oscuro transitar final y pueda ser recorrido con una mayor dignidad biológica y una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

- BAJADA, S.: Acetylcholine, aging and Alzheimer disease. *Trends in Neurosciences*, 5:144, 1982.
- BOYD, W. D.; GRAHAM-WHITE, J.; BLACKWOOD, G.; GLEN, I.; MCQUEEN, J.: Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. *Lancet* vol. II, N°8040, pág. 711, 1977.
- CAJAL, S.R.: Les preuves objectives de l'unité anatomique des cellules nerveuses. *Trav. Lab. Recherches Biol. Univ. Madrid*-vol. 29, pág. 137, 1934.
- CÔTE, L.J.: Aging of the brain and dementia. Cap. 45. En: "Principles of Nervous Neural Science", Kandel E. R.; Schwartz J. H., eds. London, págs. 503-520, 1981.
- CÔTE, L.J.; KREMZNER, L. T.: Age-dependent changes in the activities of enzymes related to the formation and degradation of neurotransmitters in human brain, correlation with the level of polyamines. En: "VII th. International Congress of Neuropathology", Budapest, Hungary, Amsterdam, Excerpta Medica, págs. 433-447, 1975.
- HAMBURGER, V.: The development history of the motor neuron. The F. O. Schmitt Lecture in Neuroscience. En: "Neuroscience Res Program Bull." 151, Suppl. 1-37, 1977.
- HAYFLICK, L.: The cell biology of human aging. *Sci. Am.* 242 (1): 58-65, 1980.
- LEVI-MONTALCINI, R.: Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 55:330-343, 1952.
- MALONE, M. J.; SZOKE, C.: Neurochemical studies in aging brain. I. Structural changes in myelin lipids. *J. Geront.* 37:262-267, 1982.
- MC GEER, E. G.; MC GEER, P. L.: Neurotransmitter metabolism in the aging brain. En: "Neurobiology of aging". Ed. Terry y Gershon Raven Press, New York, pág. 389-403, 1976.
- MEDEVEDEV, ZH. A.: Repetition of molecular genetic information as a possible factor in evolutionary changes of life span. *Gerontol.* 7:227-238, 1972.
- NIES, A.; ROBINSON, D. S.; DAVIS, J. M.; RAVARIS, C. L.: Psychopharmacology and aging. En: "Adv. Behav. Biol." Disorder y Fann, Plenum Press, New York, London, págs. 41-54, 1973.
- ORCIEL, L.: Citado por MARKI, J. L.: *Aging Research (II). Cellular theories of senescence*. Vol. 186, N°4169, págs. 1105-1107, 1974.
- SCHACHER, S.: Determination and differentiation in the development of the nervous system. Cap. 42. En: "Principles of Nervous Neural Science", Kandel E. R.; Schwartz J. H., eds., London, págs. 503-520, 1981.
- SCHÉIBEL, M.F.; SCHÉIBEL, A. B.: Structural changes in the aging brain. En: "H. Brody, D. Hartman y J. M. Ord y eds. Aging, vol. 1. New York: Raven-Press, págs. 11-37, 1975.
- SELKE, D. J.: Molecular pathology of the aging human brain. *TINS*, 5:332-336, 1982.
- SCHÉFFER, F. F.: The absolute number of neurons and thickness of cerebral cortex during aging, senile and vascular dementia and Pick's and Alzheimer's diseases. *Neuroscience Behavioral Psychology*, 33:319-324, 1973.
- SIMPKINS, J. W.; MUELLER, G. P.; HUANG, H. H.; MEITES, J.: Evidence for depressed catecholamine and enhanced serotonin metabolism in aging male rats: possible relation to gonadotropin secretion. *Endocrinology* 100:1672-1678, 1977.
- STREHLER, B. L.: Implications of aging research for society. *Fed. Proc.* 34:5-8.
- TERRY, R. D.; GONATAS, N. K.; WEISS, M.: Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. *American Journal of Pathology*, 44:269-297, 1964.
- YEN, S.-H. C.; GASKIN, F.; TERRY, R. D.: *Am. J. Pathol.* 101:77-89, 1981.