

Memoria y senescencia: cambios en cuerpo mamilar y núcleos talámicos anteriores debidos a la edad

A. Panadero* / L. M. Gonzalo Sanz*

RESUMEN

Se han estudiado los cambios que experimentan los núcleos del cuerpo mamilar y talámicos anteriores, humanos y de rata, con el avance de la edad.

Los parámetros que se han tenido en cuenta para juzgar esos cambios han sido el recuento neuronal y la cariometría.

Los cambios que experimenta el número de neuronas son muy parecidos en todos los núcleos estudiados en ambas especies: hay una pérdida neuronal, que se inicia en la primera época de la vida y lleva un curso constante hasta el final. Sin embargo, la disminución del número de neuronas no es idéntico en el hombre y en la rata; en ésta es, proporcionalmente, mucho más acentuada.

La evolución del tamaño nuclear en humanos guarda una cierta relación en cuerpo mamilar y núcleos talámicos anteriores. Hay una disminución significativa del tamaño nuclear hasta los 60-70 años y, a partir de esta época, se inicia un aumento que se prolonga hasta el final y es más pronunciado en el cuerpo mamilar que en los núcleos talámicos anteriores.

En ratas no se da este paralelismo. En el cuerpo mamilar hay un aumento del área nuclear hasta los 18 meses, seguido de una disminución que se prolonga hasta el final. En los núcleos talámicos anteriores se observa un brusco descenso, muy significativo, hasta los 6 meses, después apenas varía hasta los 15 en que experimenta un aumento hasta el final del 2.º año y, finalmente, hay una disminución significativa hasta los 36 meses.

Según estos resultados el hecho común es la pérdida neuronal constante desde el comienzo al final de la vida y, en cambio, la correlación entre pérdida neuronal y aumento del área nuclear sólo coincide en ciertos períodos de la vida. La significación de esta correlación parcial se considera con detalle en la discusión.

Introducción

Entre los centros nerviosos que sufren alteraciones al avanzar la edad, tienen especial interés los que intervienen en los procesos amnésicos. Entre estos centros están el cuerpo mamilar y los núcleos talámicos anteriores, que forman dos eslabones del circuito límbico¹⁻⁴. Cuando este circuito queda interrumpido por lesión de alguno de sus componentes aparecen trastornos en la memoria, sobre todo anterógrada⁵⁻⁹. En el síndrome de Korsakoff, en el que tan afectada queda la memoria, tanto el cuerpo mamilar como los núcleos talámicos anteriores muestran profundas alteraciones¹⁰⁻¹⁴. Experimentalmente, la lesión del cuerpo mamilar produce, en monos, alteración de la memoria espacial^{5,15,16} del mismo tipo que la que se da en ancianos¹⁷. En la bibliografía consultada no hemos encontrado ningún trabajo que estudie los cambios progresivos que, con la edad, van experimentando tanto el cuerpo mamilar (CM) como los núcleos talámicos anteriores (NTA).

* Dpto. de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Por ello, nos ha parecido de interés realizar este estudio, haciéndolo comparativamente en humanos y ratas.

Material y métodos

El material utilizado ha sido 29 cerebros de rata y 24 cerebros humanos. Las edades en la rata han estado distribuidas entre 1 y 36 meses. Se fueron sacrificando 3 ratas a intervalos de 3 meses, si bien, dada la elevada mortandad a partir de los 27 meses, en el período final no se ha contado más que con dos. En el caso de los humanos, las edades extremas han oscilado entre los 7 y los 86 años y se ha procurado recoger 3 cerebros por cada decenio de vida. Los criterios sobre la selección de los casos humanos así como los métodos histogios, cariométricos y estadísticos han sido expuestos en otro trabajo anterior¹⁸.

Resultados

En la exposición de los resultados comenzaremos por los obtenidos en la rata y se pasará, después, a los humanos.

Cuerpo mamilar (Figs. 1-4)

Rata. Recuento neuronal. Tanto para el recuento neuronal como para el estudio cariométrico se han distinguido dos núcleos, el núcleo mamilar medial (NMM) y el núcleo mamilar lateral (NML). El NMM está subdividido en varios subnúcleos y de ellos los más individualizados son el central (NMMC), el dorsal (NMMD) y el lateral (NMML) y son los que se han estudiado.

NMMC. Como se puede observar en la figura 1, hay una pérdida neuronal uniforme desde el primer mes hasta los 36 meses (54,5 %), siendo altamente significativa ($p < 0,001$). Estos valores, a lo largo del tiempo se ajustan a una función lineal:

$$y = 140 - 2,20X; r = 0,94; p < 0,0001.$$

NMMD. Este núcleo, al igual que el anterior y todos los demás distinguidos en el CM, presentan una paulatina pérdida de neuronas desde el primer mes hasta el final. La pérdida global de neuronas es del 56 %,

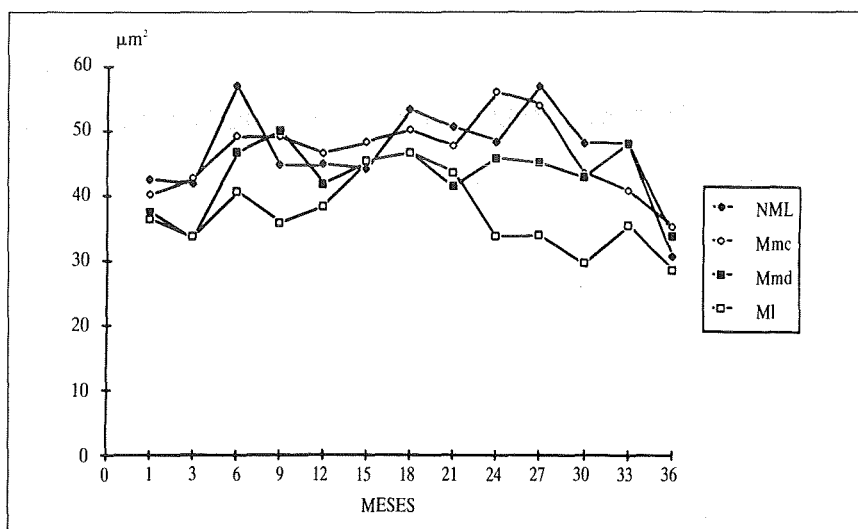


Fig. 1.—Evolución del área nuclear de los 4 núcleos que se han tenido en cuenta en el cuerpo mamilar.

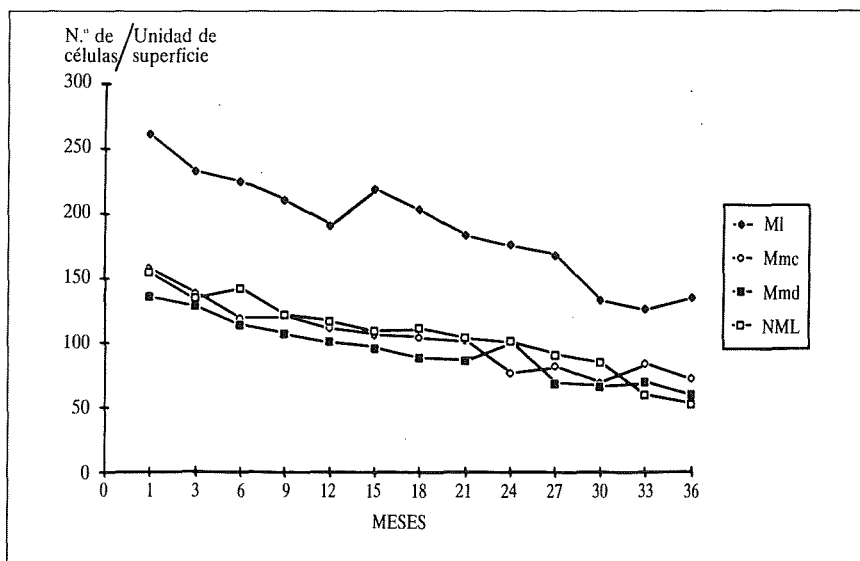


Fig. 2.—Evolución del número de células en los núcleos del cuerpo mamilar de la rata.

siendo la diferencia entre el comienzo y el final altamente significativa ($p < 0,001$). También en este caso los recuentos neuronales correspondientes a los 12 intervalos se ajustan a una función lineal:

$$y = 130 - 2X; p < 0,001; r = 0,95.$$

NMML. Prácticamente se puede repetir para este núcleo lo que se dijo para los anteriores, pues aunque su densidad neuronal es mayor, el curso de la pérdida celular es paralelo. Esta pérdida representa el 48 % y es altamente significativa ($p < 0,001$). Teniendo en cuenta, además de los valores extremos, todos los intermedios, se ajustan a la función lineal:

$$y = 250 - 3,2X; r = 0,94; p < 0,001.$$

NML. En este núcleo, aunque el curso de la pérdida neuronal es paralelo a los anteriores, la disminución de neuronas es todavía mayor, pues llega al 64 %, valor que es altamente significativo ($p < 0,001$). Los recuentos neuronales para cada edad se ajustan a la siguiente función lineal:

$$y = 150 - 2,5X; r = 0,97; p < 10^{-7}.$$

Estudio cariométrico. Observando, en conjunto, la evolución del tamaño nuclear se puede afirmar que del 1.º al 3.º mes hay una disminución del área, seguida de un aumento hasta los 9 meses. Este valor se mantiene hasta los 27 meses para decrecer notablemente hasta el mes 36.

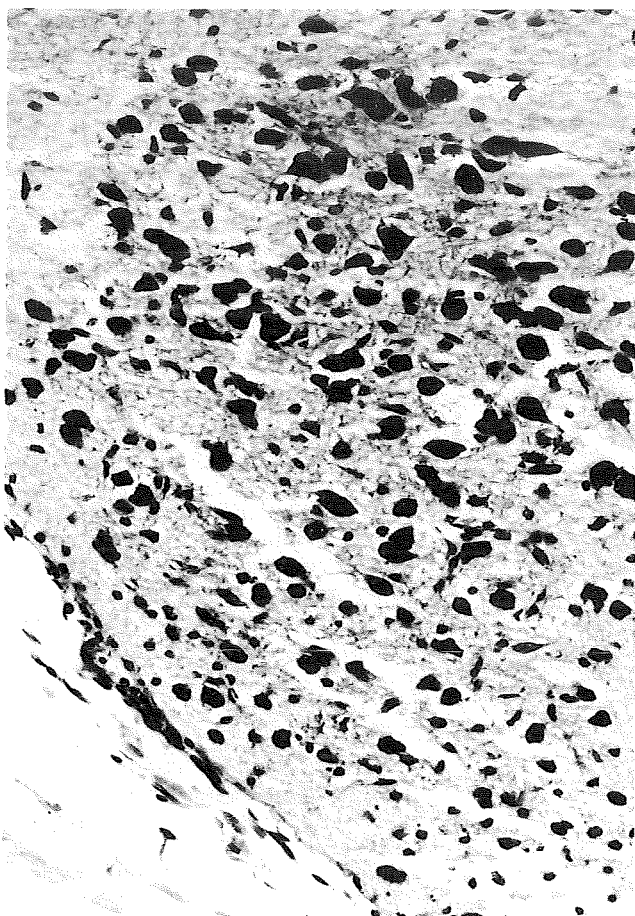


Fig. 3.—Cuerpo mamilar (área lateral) de una rata de un mes. Nissl, 416 x.

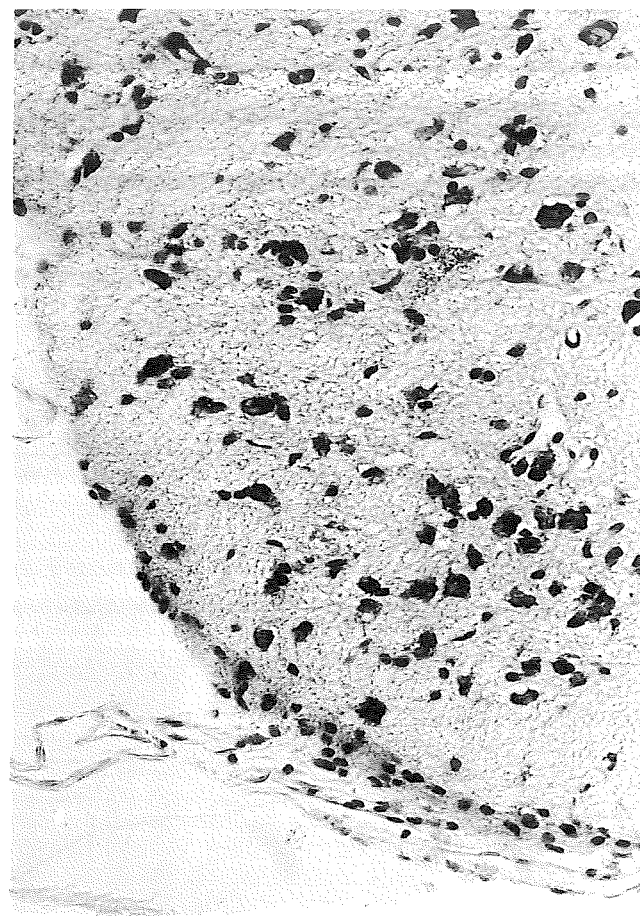


Fig. 4.—Cuerpo mamilar de una rata de 33 meses. El número de neuronas ha disminuido considerablemente en comparación con la figura anterior, y lo mismo sucede con el tamaño nuclear. Nissl, 416 x.

NMMC. En este núcleo no se da la disminución inicial del área (1-3 meses), sino que el aumento se inicia ya en el primer mes y continúa hasta el 6.º, siendo significativo ($p < 0,05$). El valor alcanzado a los 6 meses se mantiene prácticamente invariable hasta los 21, edad en la que tiene lugar un nuevo aumento hasta los 24 meses ($p < 0,05$). Desde esa edad hasta el final se produce una considerable atrofia nuclear (54 %, $p < 0,001$). Los valores cariométricos recogidos se ajustan a la siguiente función polinómica de tercer grado:

$$y = 42 + 38.10^{-2}X + 3,4.10^{-2}X^2 - 0,14.10^{-2}X^3; r = 0,86; p < 0,01; M = 20; m = 4,40.$$

NMMD. La evolución del tamaño nuclear sigue en este núcleo el patrón general de todo el CM: disminuye del 1.º al 3.º mes, aumenta, muy significativamente hasta el 9.º ($p < 0,01$), desciende ligeramente de los 9 a los 12 meses, manteniéndose así hasta los 33. A partir de esta edad hasta

los 36 hay un brusco descenso (40 %, $p < 0,01$). Los valores obtenidos en las distintas edades, se ajustan a la ecuación de la curva:

$$y = 36,1 + 1,1X - 2,9.10^{-2}X^2; r = 6,18.10^{-1}; p = 8,98.10^{-2}.$$

NMML. El curso de las variaciones cariométricas presentadas por este núcleo, aunque en líneas generales se acomodan al esquema general expuesto anteriormente, resulta algo más complejo. Se da la disminución del 1.º al 3.º mes y el aumento entre el 3.º y el 6.º, pero después vuelve a decrecer entre el 6.º y el 9.º. A partir de esta edad, aumenta progresivamente hasta los 18 meses para continuar con descenso hasta el final. El aumento desde el 9.º al 18 mes es significativo ($p < 0,05$) y el descenso final es muy significativo ($p < 0,01$). Los valores recogidos en los 12 intervalos considerados se ajustan a la función polinómica de segundo grado:

$$y = 34 + 98.10^{-2}X - 3,2.10^{-2}X^2; r = 0,74; p < 0,05; M = 15,31.$$

NML. Presenta a lo largo de los 36 meses varias oscilaciones que, en conjunto, reproducen el patrón general de los núcleos del CM. Hay una disminución no significativa del tamaño nuclear entre el 1.º y 3.º mes, sigue un aumento significativo ($p < 0,05$) entre el 3.º y 6.º mes, desciende de nuevo entre los 6 y los 9 meses y se mantiene, con ligeras oscilaciones, hasta el mes 33 en el que comienza un brusco descenso hasta los 36 meses ($p < 0,01$). La curva polinómica a la que se ajustan los valores obtenidos es la siguiente:

$$y = 39 + 2,5X - 4,2.10^{-2}X^2; r = 0,82; p < 0,01; M = 19,76.$$

Cuerpo mamilar en humanos (Figs. 5 y 6)

En el cuerpo mamilar humano hemos distinguido el núcleo mamilar medial (NMM) y el lateral (NML). A continuación se expondrán, en cada

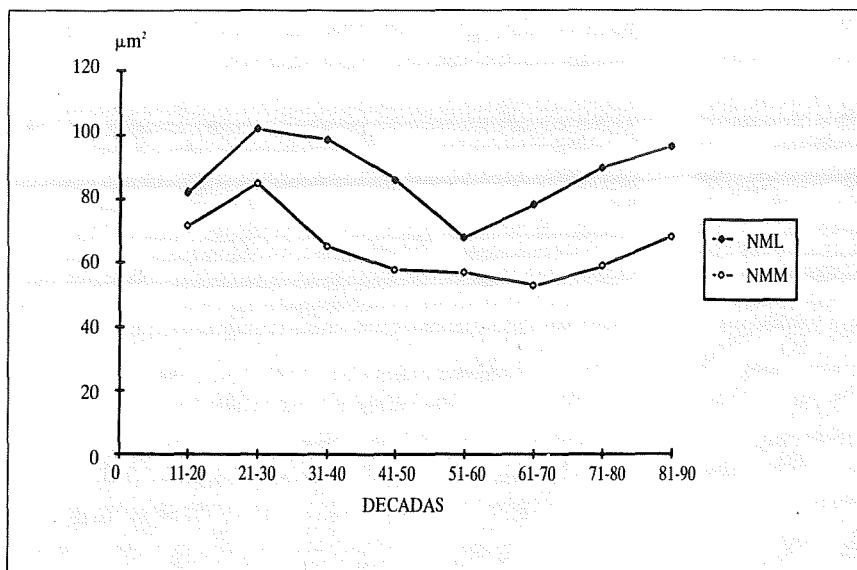


Fig. 5.—Evolución del área nuclear en los dos núcleos considerados en el cuerpo mamilar humano.

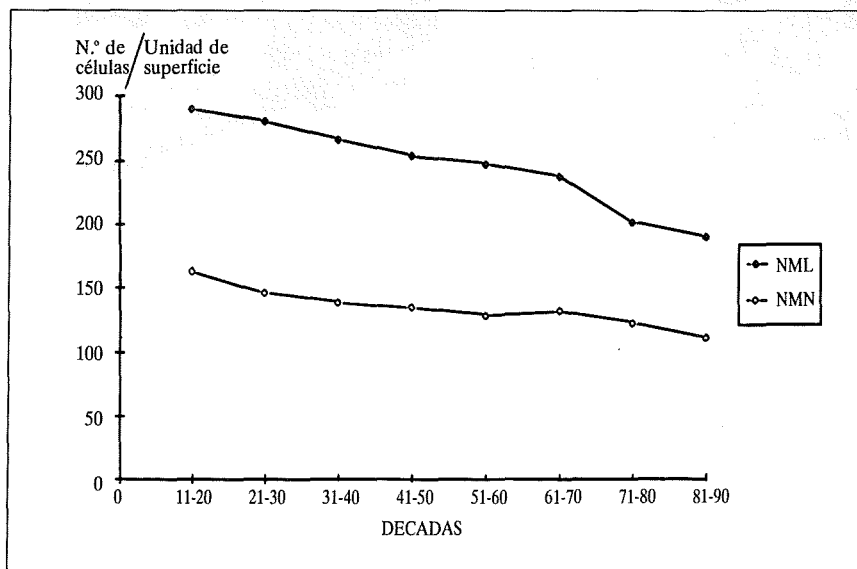


Fig. 6.—Evolución del número de células en los núcleos mamilares humanos.

núcleo, los resultados obtenidos en el recuento neuronal y, después, los de la cariometría.

Recuento neuronal

NMM. La evolución del número de neuronas, desde el primer decenio hasta el noveno, está caracterizado por una pérdida paulatinamente progresiva de células. Hay una pérdida neuronal total del 32,5 % ($p < 0,001$). La función lineal a la que se ajustan los resultados obtenidos en cada decenio es:

$$y = 161,7 - 6,17X; r = 0,95; p < 10^{-3}.$$

NML. La disminución del número de neuronas sigue un curso paralelo al del NMM: el descenso es gradual y continuo, desde los primeros años hasta el final de la vida. La pérdida neuronal representa un 35 % ($p < 0,001$). Los resultados se ajustan a la función lineal:

$$y = 309 - 14,2X; r = 0,97; p < 10^{-4}.$$

Estudio cariométrico

NMM. El tamaño nuclear en el NMM experimenta dos aumentos, uno en los primeros decenios y otro al final, a partir de los 60 años, sepa-

rados por una disminución. Las tres variaciones son estadísticamente muy significativas ($p < 0,01$). La raíz cuadrada de las áreas medias obtenidas en cada una de las décadas se ajustan a una función polinómica de tercer grado:

$$y = 82 + 8X - 3,5X^2 + 0,31X^3; \\ r = 0,9; p < 0,05.$$

NML. Las tres variaciones del tamaño nuclear descritas en el NMM se dan todavía más claramente en el NML. En este caso el aumento final del área comienza ya a los 50 años. El aumento inicial de los 10 a los 20 años es significativo ($p < 0,05$). La disminución hasta los 50 muy significativa ($p < 0,01$) y también es muy significativo el último ascenso ($p < 0,01$). La raíz cuadrada de las áreas medias obtenidas en cada decenio se ajusta a una función polinómica de tercer grado:

$$y = 82 + 8X - 2,5X^2 + 0,31X^3; \\ r = 0,9; p < 0,05.$$

Núcleos talámicos anteriores. Tanto en ratas como en humanos se han distinguido 3 núcleos talámicos anteriores: el anteromedial (NAM), el anterodorsal (NAD) y el anteroventral (NAV). Dentro de este último, en la rata hemos considerado los subnúcleos en que se suele dividir este núcleo: magnocelular (NAVm) y parvocelular (NAVp), aunque, como veremos al hablar de su cariometría, la diferencia es insignificante.

Tanto por lo que respecta al número de neuronas como a la cariometría, hay una evolución muy parecida en todos los núcleos, tanto en humanos como en ratas. La descripción de los resultados la haremos comenzando por las ratas.

Ratas (Figs. 7-10)

NAM, recuento neuronal. Teniendo en cuenta los valores inicial y final, la pérdida de neuronas es de un 36 % ($p < 0,01$). Los valores medios del recuento neuronal en cada uno de los períodos considerados se ajusta a la función lineal:

$$y = 53 - 0,52X; r = 0,883; p < 0,01.$$

Cariometría. La evolución del área nuclear sigue un curso muy típico: hay un brusco descenso desde el primer mes al 6.º ($p < 0,001$), se mantiene prácticamente sin cambios hasta los 15 meses, a partir de esta edad se

SECTRAL[®]400

(acebutolol)

TRATA LA HIPERTENSION SIN RIESGOS

NUEVA
PRESENTACION
56 COMPRIMIDOS



- **NORMALIZA LAS CIFRAS TENSIONALES TANTO EN REPOSO COMO EN ESFUERZO**

- **NO INDUCE ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO LIPIDICO**

- **TOMA UNICA DIARIA**

- **PROTEGE EL CORAZON:**

REDUCIENDO LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

MEJORANDO EL RENDIMIENTO CARDIACO

SECTRAL-400 (Clorhidrato de acebutolol).

INDICACIONES: Hipertensión arterial. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis media habitual es de 400 a 800 mg. en una toma única diaria por vía oral. En todos los casos la posología de un tratamiento con Sectral variará según el cuadro clínico y el criterio del médico, cuyas indicaciones deberán seguirse. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Los efectos secundarios que se pueden presentar son los comunes a otros beta-adrenoinhibidores, como bradicardia, molestias gastrointestinales y astenia. **CONTRAINDICACIONES:** El producto está contraindicado en el shock cardíaco y en el bloqueo cardíaco (excepto el de primer grado). **PRECAUCIONES:** Deberá administrarse el producto con precaución aumentando la vigilancia del paciente y siempre a criterio del médico, en los siguientes casos: Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Insuficiencia cardíaca sin digitalización previa. Acidosis metabólica, así como en los tratamientos simultáneos con productos depresores del nivel de las catecolaminas tipo reserpina. En pacientes diabéticos y en estados de hipoglucemia, los beta-adrenoinhibidores pueden potenciar la acción hipoglucémica de los antidiabéticos. No debe administrarse Sectral durante el embarazo y la lactancia, salvo criterio médico en contra. En caso de intervención quirúrgica, se hará saber al anestesta que el paciente está sometido a un tratamiento con beta-adrenoinhibidores. Generalmente, es suficiente la supresión de la medicación un día antes de la intervención. **INCOMPATIBILIDADES:** Se recomienda no emplear el medicamento asociado a los inhibidores de la MAO. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Cuando debido a una sobredosis de Sectral se presente una bradicardia o hipotensión acentuada, se intentará inmediatamente paliar la situación con la administración por vía endovenosa de 1 mg. de sulfato de atropina. Si la atropina resulta insuficiente se administrará isoprenalina por perfusión endovenosa (5 microgramos por minuto), bajo vigilancia continua hasta que se evidencie una respuesta favorable. **PRESENTACION:** Envase calendario de 28 comprimidos de 400 mg. de acebutolol. P.V.P. I.V.A. 1.286 ptas. Envase calendario de 56 comprimidos de 400 mg. de acebutolol. P.V.P. I.V.A. 2.564 ptas.

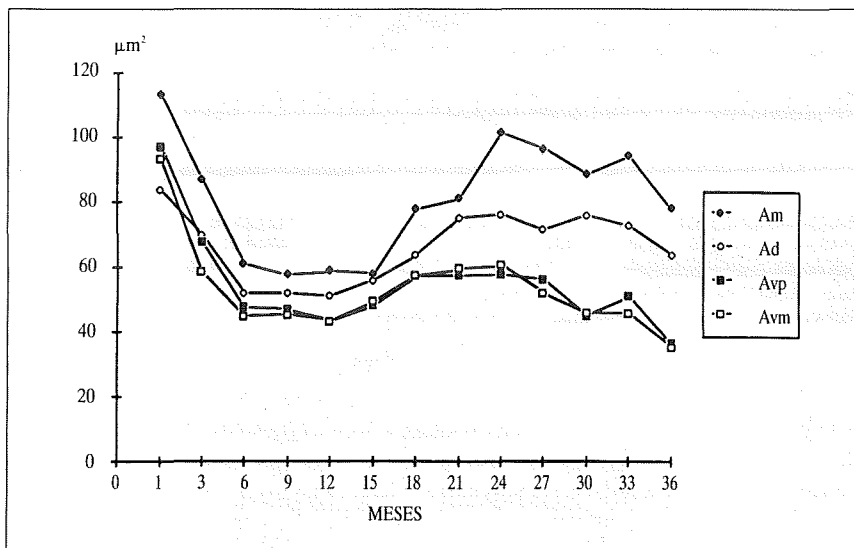


Fig. 7.—Evolución del área nuclear en los núcleos talámicos anteriores de la rata.

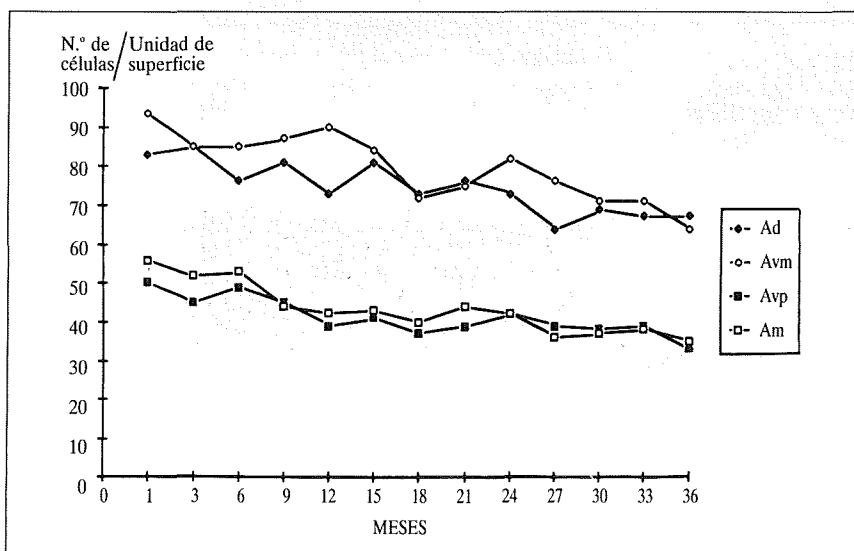


Fig. 8.—Evolución de la densidad neuronal en los núcleos talámicos anteriores de la rata.

inicia un notable aumento hasta los 24 meses ($p < 0,001$), y después sigue un descenso hasta el final ($p < 0,01$).

Las áreas medias con respecto al tiempo se ajustan a una función polinómica de tercer grado:

$$y = 14 - 6,2X - 89,10^{-2} X^2 - 1,5,10^{-2} X^3; r = 0,95; p < 10^{-3}; M = 26,47; m = 11,75; PI = 19,11.$$

NAD, recuento de neuronas. En este núcleo la disminución neuronal comienza a partir de los 3 meses, siguiendo, un curso descendente, con ligeras oscilaciones, hasta el final. La pérdida global de neuronas representa un 20 % ($p < 0,01$). Los valores medios del recuento neuronal en cada

uno de los intervalos se ajustan a la función lineal:

$$y = 83,74 - 0,51X; r = 0,883; p < 0,01.$$

Cariometría. Las variaciones del área nuclear siguen el mismo curso que en el NAM, si bien las oscilaciones no son tan pronunciadas: disminución del tamaño nuclear del 1.º al 6.º mes ($p < 0,01$); estabilización hasta los 12 meses, aumento paulatino hasta los 24 ($p < 0,01$) y, a partir de esta edad, disminución hasta los 36 meses ($p < 0,01$).

Las áreas medias obtenidas en los 12 intervalos estudiados se ajustan a

la siguiente curva polinómica de 3.º grado:

$$y = 89 - 8,2X - 5,3,10^{-2} X^2 - 0,91,10^{-2} X^3; r = 0,95; p < 10^{-4}; M = 28,16; m = 10,67; PI = 20.$$

NAVm y NAVp. Dado que tanto en el número de neuronas como en la carimetría, los resultados en ambos núcleos son prácticamente idénticos, los estudiamos conjuntamente.

Recuento neuronal. Desde el primer mes hasta el 36 hay una pérdida bastante uniforme de neuronas. Teniendo en cuenta el valor inicial y final esta pérdida es altamente significativa ($p < 0,001$), siendo algo más pronunciada en el NAVm. La función lineal a la que se ajustan los valores obtenidos en el NCM es:

$$y = 47,58 - 0,35X; r = 0,836; p < 10^{-4}.$$

La función lineal del NAVm es:

$$y = 91,33 - 0,66X; r = 0,84; p < 10^{-3}.$$

Estudio cariométrico. El comportamiento del área nuclear en ambos núcleos es prácticamente la misma y, comparado con el de los otros 2 núcleos anteriormente estudiados también es bastante parecido. Quizá la diferencia más apreciable es que tanto el aumento del tamaño nuclear, que comienza a los 12 meses, como el descenso, que se inicia a los 24, no son tan pronunciados en estos núcleos AV.

El descenso que se produce desde el primer mes al sexto, representa, para ambos núcleos (AVp y AVm), un 52 %. El aumento que se produce entre los 12 y los 24 meses es de un 9 % ($p < 0,05$) y el subsiguiente descenso hasta los 36 meses un 26 % ($p < 0,01$). Comparando el valor obtenido en el primer mes con el del mes 36 la disminución del área nuclear es del 62 %.

Las áreas medias para cada edad se ajustan a una función polinómica de tercer grado:

$$y = -98 - 10x - 0,59X^2 - 10^{-2} X^3; r = 0,92; p < 0,01; M = 26,98; m = 12,36; PI = 19,67.$$

Humanos (Figs. 11 y 12)

NAM, recuento neuronal. En este núcleo se observa una pérdida neuronal prácticamente uniforme. El tanto por ciento de neuronas perdidas (comparando la 1.ª y la última década) es del 27,2 %, pérdida que resulta altamente significativa ($p < 0,001$).

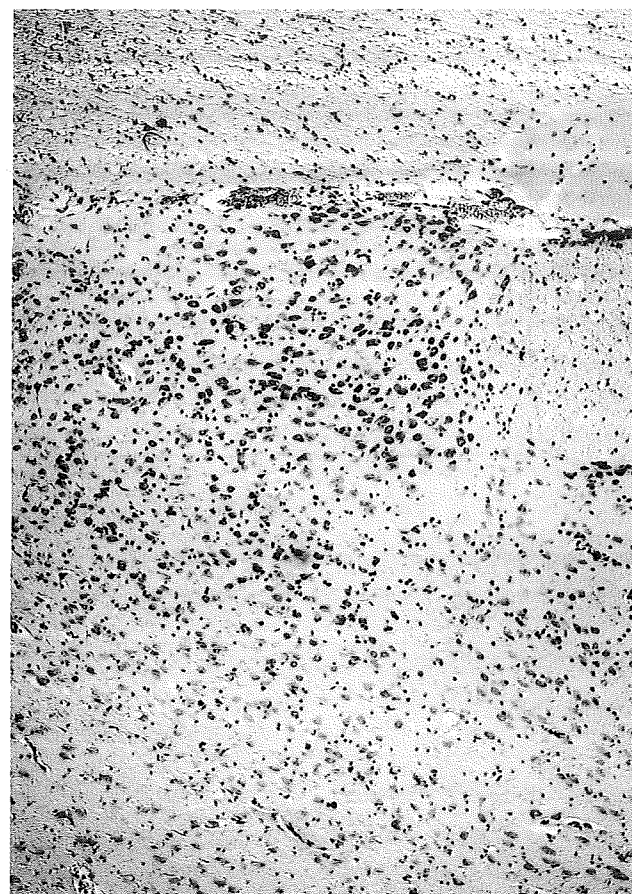


Fig. 9.—Núcleos talámicos anteriores de una rata de un mes. Nissl, 165 x.

Fig. 10.—Núcleos talámicos anteriores de una rata de 24 meses. El número de neuronas es visiblemente menor que en la rata de un mes. Nissl, 165 x.

Los valores del recuento obtenidos para cada edad se ajustan a una función lineal:

$$y = 108 - 3,70X; r = 0,93; p < 0,001.$$

Cariometría. Tanto el núcleo AM como los otros dos núcleos talámicos anteriores presentan una disminución relativamente pronunciada del tamaño nuclear hasta los 50 años, un ligero aumento de los 50 a los 60, nueva disminución de los 60 a los 70 y, finalmente, un aumento no muy pronunciado en la fase final de la vida.

NAD, recuento neuronal. La disminución del número de neuronas es algo más pronunciado que en el NAM (33 % de pérdida) y resulta altamente significativa ($p < 0,001$). Los valores medios de este recuento se ajustan a la siguiente función lineal:

$$y = 92,2 - 6,20X; r = 0,95; p < 0,001.$$

Cariometría. La disminución del área nuclear de los 10 a los 50 años representa el 40 % ($p < 0,01$). Entre los 50 y 60 años hay un aumento de un 11 % seguido, entre los 60 y 70

años, de un descenso del 15 %. A partir de los 70 años, hasta el final hay un aumento del 14 % ($p < 0,05$).

El área nuclear media para cada edad estudiada se ajusta a la función polinómica de tercer grado:

$$\begin{aligned} y &= 180 - 35X + \\ &5,2X^2 - 0,24X^3; r = 0,95; p < 0,05; \\ M &= 91,1; \\ m &= 53,4; PI = 72,2. \end{aligned}$$

NAV, recuento neuronal. La pérdida neuronal es algo más intensa entre la primera década y los 50 años (17 %). A partir de esta edad la disminución es escasa (4,5 %). Considerando los valores iniciales y finales, el descenso neuronal es muy significativo ($p < 0,01$).

Cariometría. Hasta los 70 años hay una disminución del tamaño nuclear de un 32 % ($p < 0,05$), y a partir de esta edad se observa un ligero aumento (11 %) que no resulta estadísticamente significativo. Las áreas nucleares medias obtenidas en cada década se ajustan a la siguiente función lineal:

$$y = 100 - 4X; r = 0,79; p < 0,05.$$

Discusión

Los resultados, tanto en el recuento neuronal como en el estudio cariométrico, que se pueden obtener en cerebros humanos dependen, en gran medida, no sólo de los cambios originados por la edad sino por las alteraciones producidas antes de la muerte y el tiempo transcurrido desde la muerte hasta la fijación del cerebro. Esta consideración nos ha llevado a una rigurosa selección de los casos, de tal forma que sólo hemos utilizado cerebros que pudieron ser fijados entre las 2 y las 8 horas después de producido el fallecimiento. En varios de estos cerebros la fijación se inició por perfusión carotídea. Por otra parte, en los casos en los que no se realizó perfusión, la penetración del formol en el cuerpo mamilar fue rápida ya que éste es superficial, y los núcleos mamilares anteriores, por encontrarse en la superficie ventricular, también se pudieron fijar con rapidez. Con respecto a las alteraciones que se pudieron sumar a las de la edad, principalmente de tipo vascular, también he-

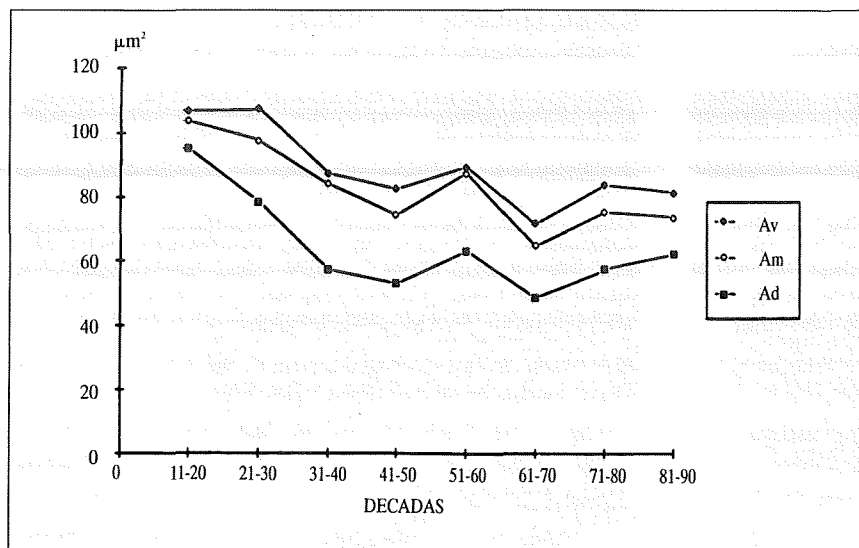


Fig. 11.—Evolución del área nuclear en los núcleos talámicos anteriores del hombre.

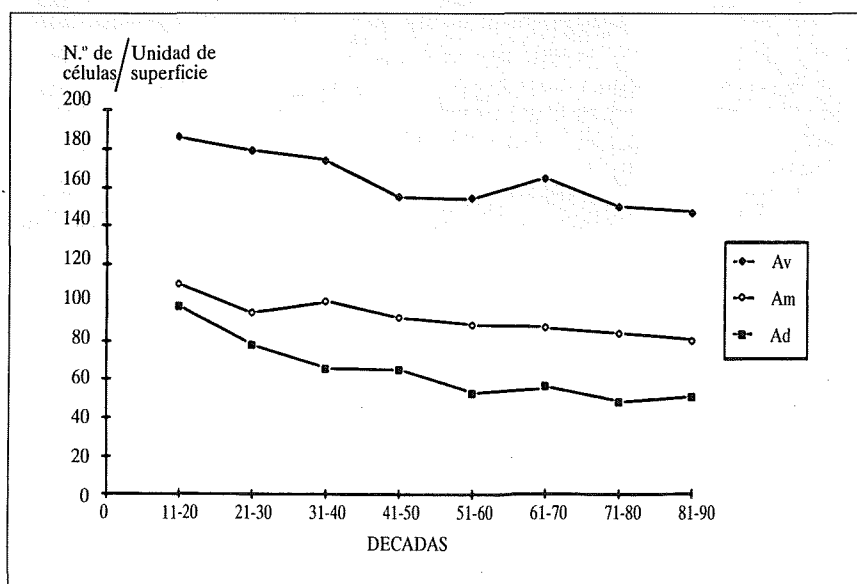


Fig. 12.—Evolución de la densidad neuronal en los núcleos talámicos anteriores del hombre.

mos seguido un criterio estricto: todos los cerebros que mostraban alteraciones vasculares o zonas con reacción glial, sospechosas de algún pequeño infarto, fueron desechados.

Otro aspecto al que hemos prestado especial atención ha sido la valoración estadística de los resultados del recuento neuronal y de la cariometría. En nuestra opinión —aunque el número de cerebros para cada uno de los períodos estudiados no ha sido alto— el análisis estadístico empleado hace que los resultados expuestos sean fiables.

Finalmente, también es necesario mencionar otro factor que puede te-

ner alguna influencia en el recuento neuronal y es la retracción tisular provocada por el procesamiento histológico de las piezas incluidas en parafina. Como no es uniforme y depende, en buena parte, de la edad¹⁹ hay que contar con esa posible fuente de error. Para eliminarla se pueden seguir dos procedimientos: o se realiza un conteo total o bien se establece el índice de retracción en cada una de las piezas procesadas. En nuestro caso, dado que los núcleos investigados son estructuras bien delimitadas y no excesivamente voluminosas, hemos seguido al primero de los procedimientos, que es el más seguro²⁰.

Estudio en humanos y ratas. Los motivos por los que hemos hecho un estudio comparativo en humanos y ratas han sido varios. En primer lugar, para ver si hay un cierto paralelismo en las alteraciones presentadas por sujetos de dos especies bastante alejadas en la escala filogenética. En segundo lugar, para tener un modelo experimental en el que prácticamente el único factor que influye en los cambios cerebrales es la edad, ya que los demás factores tales como el régimen de vida, la alimentación, la raza y familia, eran idénticos en todas las ratas utilizadas en esta investigación.

Disminución del número de neuronas en la rata. Los resultados en relación con la pérdida neuronal, son bastante uniformes tanto en los núcleos del cuerpo mamilar como en los talámicos anteriores: hay un descenso gradual y uniforme desde el primer mes hasta el último. En los núcleos del cuerpo mamilar, esa pérdida neuronal oscila entre el 48 % (MMML) y el 64 % (NML), resultados estos diferentes a los obtenidos por Wilkinson²¹, según el cual apenas hay disminución del número de neuronas en el NMM en la senescencia fisiológica.

En los núcleos talámicos anteriores las diferencias son más acentuadas, pues mientras en el NAD hay una pérdida del 20 %, en el NAV es del 62 %. Los resultados obtenidos en otros centros nerviosos por diferentes autores dan valores muy dispares, desde centros en los que se afirma que no hay pérdida neuronal, como el núcleo dentado del cerebro²², núcleos motores oculares²³, oliva inferior²⁴, áreas 7 y 17²⁵, corteza somatosensorial²⁶, a otros en los que esa pérdida alcanza valores altos: 50 % en la circunvolución frontal superior^{27,28}, 49 % en la circunvolución precentral y postcentral²⁹, 48 % en la sustancia negra³⁰, etc.

Pérdida neuronal en humanos. La disminución del número de neuronas en humanos, tanto en los núcleos del CM como en los talámicos anteriores, es constante y gradual, desde la primera a la última década estudiada. Proporcionalmente es muy inferior a la que experimentan los correspondientes núcleos de las ratas. En los dos núcleos del cuerpo mamilar la pérdida neuronal es del 32 y 35 % y en los TA oscila entre el 21 %, del NAV, y el 48 % del NAD.

Cambios en el tamaño nuclear en ratas. Como se vio en los resultados,

los cambios que experimenta el área de los núcleos del CM son bastante diferentes a los que se observan en los NA del tálamo. En el CM, aunque hay algunas variaciones de unos núcleos a otros, en conjunto, se puede decir que, a partir del tercer mes se inicia un aumento del área nuclear que se prolonga hasta los meses 21-27, y, después, le sucede una disminución que continúa hasta los 36 meses.

En los núcleos talámicos anteriores el comportamiento del tamaño nuclear es bastante uniforme. Del primer mes al sexto hay una considerable disminución del área nuclear. Los valores alcanzados a los 6 meses se mantienen, prácticamente, sin cambios hasta los 15 y, a partir de esta edad, hay un aumento hasta los 24 meses, seguido de una disminución hasta los 36 meses.

Cambios en el tamaño nuclear en humanos. En la especie humana hay también un comportamiento distinto en los núcleos del CM y del tálamo anterior.

En los núcleos del CM, de los 10 a los 30 años, hay un aumento del área, seguido, hasta 60-70 años, de una acusada disminución y, desde esa edad hasta el final hay un aumento significativo. En el caso de los NA del tálamo no existe el aumento inicial descrito en los núcleos del CM (sólo el AV presenta el mismo valor pero los otros disminuyen sobre todo el NAD). Esta disminución continúa hasta los 50 años, hay después una ligera subida hasta los 60, seguida prácticamente del mismo descenso hasta los 70 años. A partir de esta edad hay un aumento hasta el final.

Interpretación de los resultados. Los resultados obtenidos dan paso a algunos comentarios e interpretaciones. A primera vista, parece lógico que toda disminución del número de neuronas vaya seguida de un aumento del tamaño nuclear de las neuronas restantes. Está perfectamente comprobada la estrecha relación entre el volumen del núcleo y la capacidad funcional de la célula correspondiente³¹⁻³⁸, coincidiendo en esta interpretación con William y Lynch^{39,40}.

Este paralelismo, inversamente proporcional, sólo se da durante un cierto tiempo. En la rata, normalmente, durante el segundo año de vida y en los humanos en el período final (de los 60-70 hasta los 90). En cambio, durante el primer año de vida de la rata y los 50 años del hombre, aunque hay una pérdida constante de

neuronas, el tamaño nuclear disminuye. Una interpretación posible es la siguiente: en la fase inicial el número de neuronas es mayor que el necesario y las neuronas que degeneran no originan una sobrecarga funcional a las que permanecen. La segunda disminución del área nuclear que aparece en las ratas (durante el tercer año) la interpretamos como una manifestación del agotamiento de la capacidad vicariante de las células en la edad avanzada de la rata. De hecho, durante el tercer año las ratas presentan una gran mortalidad y el declinar de las funciones motoras, de orientación, etc., es notable. El aumento de volumen nuclear, que en la rata se da durante el segundo año y en el hombre en el tercio final de su vida, hay que interpretarlo como una acción vicariante de las células que no degeneran para suplir a las que se van necrosando, en una edad en que el potencial de reserva de neuronas se ha agotado o está a punto de agotarse. De hecho, está demostrado que, en la rata, la arborización dendrítica aumenta notablemente durante el segundo año de su vida⁴¹, lo que también se interpreta como acción vicariante⁴²⁻⁴⁵. En cambio, la arborización dendrítica disminuye considerablemente durante el tercer año³⁹.

A diferencia de las ratas, en los humanos no hemos detectado esa fase de agotamiento de la adaptación vicariante de las neuronas, en los núcleos estudiados, ya que el aumento del tamaño nuclear persiste hasta la edad más avanzada que hemos investigado (86 años). La existencia de esta adaptación plástica de las neuronas no quiere decir que su capacidad de suplencia sea completa. De hecho, la memoria anterógrada, a partir de los 60 años, muestra una afectación que aumenta con el paso de los años.

Bibliografía

- Domesick VB. *Thalamic relationships of the medial cortex in the rat*. Brain Behav Evol 6: 457-483, 1972.
- Papez JW. *A proposed mechanism of emotion*. Arch Neur Psych 38: 725-743, 1937.
- Robertson RT y Kaitz SS. *Thalamic connections with limbic cortex I. Thalamocortical projections*. J Comp Neurol 195: 501-525, 1981.
- Shipley MT. *Presubiculum afferents to the entorhinal area and the Papez circuit*. Brain Research 67: 162-168, 1974.
- Hooper MW y Vogel F. *The limbic system in Alzheimer's disease*. Am J Pathol 85: 1-21, 1976.
- Horel JA. *The neuroanatomy of amnesia. A critique of the hippocampal memory hypothesis*. Brain 101: 403-445, 1978.
- Iversen SD. *Do hippocampal lesions produce amnesia in animals?* Int Rev Neurobiol 19: 1-49, 1976.
- Weiskrantz L. *A comparison of hippocampal pathology in man and other animals*. Ciba Foundation symposium 58(ns): "Functions of the septo-hippocampal system". Elsevier, Amsterdam 1978.
- Weiskrantz L. *Comparative aspects of studies of amnesia*. Philos Trans R Soc Londres 298: 97-102, 1982.
- Beracoechea D, Lescaudron L, Verna A y Jaffard R. *Neuroanatomical effect of chronic ethanol consumption on dorsomedial and anterior thalamic nuclei and on substantia innominata*. Neurosci Lett 73: 81-84, 1987.
- Collins GH, Victor M y Adams RD. *Neuropathological study of Wernicke's disease and Korsakoff's psychosis*. J Neuropath Exp Neurol 20: 289-294, 1961.
- Delay J y Brions S. *Le syndrome de Korsakoff*. Masson, París 1954.
- Victor M. *Observations on the amnesic syndrome in man and its anatomical basis*. En "Brain Functions". Editado por Baciér MAB. Ucla Press, 1964, vol. 2, pp. 311-316.
- Victor M, Adams RD y Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*. F.A. Davis, Filadelfia 1971.
- Aggleton JP y Mishkin M. *Mammillary-body lesions and visual recognition in monkeys*. Exp Brain Res 58 (1): 190-197, 1985.
- Holmes EJ, Jacobson S, Stein BM y Butters N. *The effects of mammillary body lesions on spatial versus object reversal learning in monkeys*. Abstracts 11 th, oct 18-23, 7: 649-214, 1981.
- Flicker C y Bartus R. *Effect of aging and dementia on recent visuospatial memory*. Neurobiol Aging 5(4): 275-284, 1984.
- Baztán Guindo S. *Cambios estructurales que la senescencia produce en el hipocampo humano y de rata*. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra, 1987.
- Sass NL. *Age dependent variation of embedding-shrinkage of neurohistological section*. Mikroskopie 39: 278-281, 1982.
- Latorre J, Cano J y Reinoso-Suárez F. *Stability of the neural population of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) of aged rats*. Brain Res 339: 375-377, 1985.
- Wilkinson A y Davies I. *The influence of age and dementia on the neurone population of the mammillary bodies*. Age and Aging 7: 151-160, 1978.
- Hopker W. *Das Alter des Nucleus dentatus*. Z Alternsforsch 5: 256-277, 1951.
- Vijayashankar N y Brody YH. *Aging in the human brains stem: a study of the nucleus of the thoclear nerve*. Acta Anat 99/2: 169-172, 1977.
- Monagle RD y Brody H. *The effects of age upon the main nucleus of the inferior olive in the human*. J Comp Neurol 155: 61-66, 1974.
- Haug H y Barmwater U. *Anatomical changes in aging brain: morphometric analysis of the human prosencephalon*. En "Brain Aging, Neuropathology and Neuropharmacology". Editado por Cervós-Navarro J y Sarkander HI. Raven Press, Nueva York 1983, vol. 21, pp. 1-12.

26. Curcio CA. *Neuron number does not decline in cortical barrels of aging mice*. Aging I Soc Neurosci Abstr 62-114, 1981.
27. Brody H. *Organization of the cerebral cortex III. A study of aging in the human cerebral cortex*. J Comp Neurol 102: 511-514, 1955.
28. Brody H. *Structural changes in the aging nervous system*. Interdiscipl Topics Gerontol 7: 91-121, 1970.
29. Henderson G y Tomlinson B. *Cells counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer*. J Neurol Sci 46: 113-136, 1980.
30. Lecanda E. *Modificaciones en centros extra-piramidales, humanos y de rata, debidos a la edad*. Rev Esp Geriatr y Gerontol 21: 69-76, 1986.
31. Buschmann MBT, Geoffroy JS y Lavelle GA. *Morphometric of aging neuronal nuclei*. Abstracts Soci Neurosci oct. 62-64, 1981.
32. Caspersen T y Holgren HJ. *Variationen der Kerngrösse während der verschiedenen Phasen der Leberarbeit*. Anat Anz 79: 53-56, 1934.
33. González I y Gonzalo-Sanz LM. *Vagal influence on the adrenocortical function of the rat*. Rev Esp Fisiol 43, 203-208, 1987.
34. Man DMA, Yates PO y Marcyniuk B. *Some morphometric observations on the cerebral cortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age*. J Neurol Sci 69: 139-159, 1985.
35. Rigaut JP, Reith A y El Kebir FZ. *Karyometry by automated image analysis. Application to precancerous lesions*. Path Res Pract 179: 216-219, 1984.
36. Roozendaal B, Van Gool WA, Swabb DF, Hoogendijk JE y Mirmiran M. *Changes in vasopresin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging*. Brain Research 409(2): 259-264, 1987.
37. Sabel BA y Stein DG. *Extensive loss of subcortical neurons in the aging rat brain*. Exp Neurol 73: 507-516, 1981.
38. Tonutti E, Bahner F y Muschke E. *Die Veränderungen der Nebennierenrinde der Maus nach Hypophysektomie und nach ACTH-Behandlung*. Endocrinologie 31: 265-271, 1954.
39. Williams M y Pennybacker J. *Memory disturbances in third ventricle tumours*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 17: 115-119, 1954.
40. Willian JR y Lynch G. *Synaptic density and axonal sprouting in rats hippocampus declines precipitously from the juvenile period to adulthood*. Science 221: 572-574, 1983.
41. Flood DG, Guarnaccia M y Coleman PD. *Dendritic extent in human CA₁, hippocampal pyramidal neurons in normal aging and senile dementia*. Brain Research 409: 88-96, 1987.
42. Connor JR, Diamond MC, Connor JA y Johnson RE. *A Colgi study of dentritic morphology in the occipital cortex of socially reared aged rats*. Exp Neurol 73: 525-533, 1981.
43. Diamond MC, Johnson RE y Gold MW. *Changes in neuron number and size and glia number in the young adult and aging rat medial occipital cortex*. Behavior Biol 20/4: 409-418, 1977.
44. Meencke HJ, Ferszt R y Cervos-Navarro J. *Hippocampal pathology in normal aging and dementia*. En "Brain Aging, Neuropathology and neuropharmacology". Editado por Cervós-Navarro J y Sarkander HI. Raven Press, Nueva York 1983, vol. 1, pp. 14-26.
45. Reichel W. *Aspectos demográficos del envejecimiento*. En "Aspectos clínicos del envejecimiento". El Ateneo, Madrid 1978.
46. Vaughan DW. *Age related deterioration of pyramidal cell basal dendrites in rat auditory cortex*. J Comp Neurol 171: 501-516, 1977.

SENESCENCE AND MEMORY: CHANGES ON MAMILLARY BODY AND THALAMIC NUCLEUS DURING AGEING

Summary

Caryometric changes and variation of neuron number in mammillary body and anterior thalamic nuclei, dependent of the age, have been studied in humans and rats. The behaviour of the neurons number is very similar in all studied nuclei of both species: there is a constant and gradual loss of neurons from the first until the last period of the life. The intensity of the neuronal loss, however, is different according the nuclei and is more pronounced in rats than in humans.

The evolution of the nuclear area of the human mammillary body is similar to that of the anterior thalamic nuclei: there is a significant decrease until the age of 60-70 years and then begins an increase up to the end of the life. This increase is more intense in the mammillary nuclei than in the thalamic ones. In rats, the behaviour of the mammillary nuclei is different to that of the anterior thalamic nuclei. In the mammillary body there is an increase of the nuclear area until 18 months of age, followed by a decrease until the end of the life. The anterior thalamic nuclei show a double inflexion: first, it appears a marked decrease of the nuclear area during the first 6 months, then the area remains unchanged until the age of 15 months, but from this period up to the end of the 2nd year undergoes an increase and, finally, during the 3 year shows a significant decrease.

There is not a complete correlation between neuronal loss and nuclear area increase. Although the neuronal loss is constant during the entire life, the nuclear area increase only in a certain period: in rats during the second year and in humans in the final period of life. The signification of this partial correlation is discussed.

II REUNION INTERNACIONAL DE LINFOLOGIA CLUB DE LINFOLOGIA

SAN SEBASTIAN, 28 y 29 de abril 1989

Información: Dr. ENRIQUE SAMANIEGO ARRILLAGA
c/ Duque de Baena, 17
20009 SAN SEBASTIAN