

Proceso de senescencia de los centros mnésicos: Estudio en el hombre y en la rata

S. de Lacalle, R. Insausti y L.M. Gonzalo

Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

SUMMARY. The age-related neuronal changes in mnemonic centres were studied in 37 human and 36 rats (Wistar) brains. The age of the brains (without cerebral alterations) was uniformly distributed along the lifespan (16-86 years in humans and 1-36 months in rats).

The results showed parallel changes in humans and rats. The neuronal loss oscillated between 3 and 64%, mean 32%. Neuronal death was a continuous process, although there were differences according the centres, for instance, the higher loss was found in the first half of life in the cortex entorhinalis and hippocampus (rat), and the contrary happened in the dorsolateral and basomedial nucleus of amygdala. In other centres, e.gr., mammillar body, basal nucleus of Meynert etc. the loss was quite uniform.

The modification in nuclear size showed 3 different phases: there was an initial period in which the nuclear area decreased, a second period with an increase and, in the last period, there was a stabilization in humans and a conspicuous decrease in rats.

The nuclear enlargement is interpreted as result of the loss of redundancy in nervous centres and the stabilization or atrophy as a consequence of loss of the neuronal plasticity.

(Rev Med Univ Navarra 1995; 39: 7-13).

Correspondencia:

Prof. Luis M.^a Gonzalo
Dpto. Anatomía
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra
31080 Pamplona

Palabras clave

Senescencia, memoria, centros mnésicos.

Introducción

El conocimiento de la senescencia normal de los centros nerviosos es de gran interés ya que, al ser el cerebro el centro de integración de todas las funciones del organismo, su disregulación provoca alteraciones en el resto de nuestra economía. Además, conocer lo que sucede en el envejecimiento normal tiene importancia porque, conociendo el patrón de lo que podemos considerar como senescencia fisiológica, se comprenden mejor las alteraciones que ocurren en la senescencia cerebral patológica.

Sin embargo, algunos plantean serias dudas acerca de la fiabilidad de los estudios realizados en cerebros humanos (1-3). En primer lugar, porque, además de la edad, influyen otros factores, que en el hombre no son fáciles de conocer, tales como el genético (4-7), la alimentación (8, 9), los estresores (10, 11), las enfermedades padecidas (aunque no hayan afectado directamente al sistema nervioso (12-17), etc. Por tanto, no se puede considerar homogénea una población humana por el hecho de que sus componentes tengan la misma edad.

Pero, además de los factores genético y fenotípico, existen otros que también pueden sesgar los resultados, en lo que se refiere a la densidad y tamaño celular, por ejemplo el grado de hipoxia cerebral previa a la muerte, la posible existencia de un cierto edema cerebral, las técnicas histológicas, etc., todas estas variables pueden influir en el grado de retracción del tejido cerebral (18-20).

Estas objeciones, llevan a muchos a acoger con desconfianza los resultados obtenidos en el recuento celular y en la carimetría realizados en cerebros humanos (1, 21).

Nosotros, conscientes de estas posibles fuentes de error, hemos procurado disminuirlas al máximo. La primera medida que hemos tomado ha sido hacer un estudio paralelo del envejecimiento en el hombre y en la rata. Esta especie ofrece un modelo experimental excelente porque permite eliminar todas las variables que antes hemos mencionado, pues trabajando con ratas de la misma raza y cepa, manteniéndolas en el mismo habitat y con idéntica alimentación, lo único que varía es la edad a las que se les sacrifica.

Por otra parte, la breve vida de la rata (36 meses para la raza Wistar) permite seguir con facilidad todas las fases del envejecimiento. Si existe una paridad entre los resultados obtenidos en los cerebros humanos y en los de rata se puede concluir que las variables que pueden sesgar los resultados en nuestra especie tienen escasa importancia.

Si, por otra parte, se hace una rigurosa selección de los cerebros para evitar tomar como normales los que han padecido alguna alteración sobreañadida a la edad, se utilizan en todos los casos las mismas técnicas histológicas y se cuenta con un número suficiente de cerebros, los resultados son perfectamente fiables.

Los centros nerviosos que hemos estudiado en esta primera fase de nuestra investigación han sido los relaciona-

dos con la memoria, ya que ésta es una de las funciones que primeramente se afecta con el paso de los años.

El seguimiento de los cambios que experimentan los centros mnésicos lo hemos efectuado desde la adolescencia hasta una edad avanzada.

Tales cambios los hemos puesto de manifiesto mediante el recuento neuronal, que informa del grado de pérdida celular, y la cariometría, que es una medida indirecta del estado funcional de las células.

Material y métodos

Hemos seleccionado 37 cerebros humanos, 32 fijados por inmersión en formol tamponado al 10% y 5, que fueron recogidos con un tiempo postmortem inferior a 3 horas y perfundidos (para detalles técnicos véase 22). La selección se realizó entre aquellos cerebros que, tanto por su historia clínica como por el estudio anatomopatológico, se consideraron exentos de alteraciones sobreañadidas al envejecimiento. Antes de proceder a la fijación de los cerebros se pesaron.

En el caso de las ratas, nuestro estudio se basa en 36 cerebros de animales sacrificados con intervalos de 3 meses entre el primero y el 36: bajo anestesia profunda con pentotal, se perfundieron por vía transcardial, primero, con suero salino y, a continuación, con paraformaldehído al 2%, prosiguiéndose después la fijación en líquido de Bonin.

Los cerebros humanos fijados por inmersión y los de rata, se dividieron en bloques y fueron procesados para su inclusión en parafina. Tras esto, se seccionaron coronalmente a 7 μ m y se tiñeron por el método de Nissl. Algunos cortes humanos se tiñeron por el PAS y el método de Bielchowski.

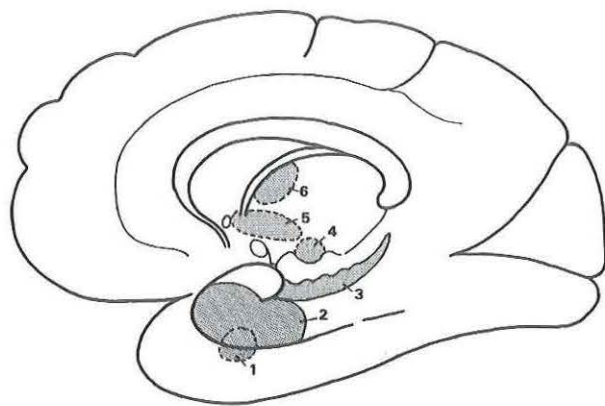
El procesamiento de los cerebros humanos perfundidos ya ha sido descrito en un trabajo anterior (22). Se utilizaron técnicas inmunocitoquímicas para demostrar neuronas colinérgicas y parvalbumina positivas, así como la proteína ácida glial.

La pérdida neuronal se ha objetivado mediante recuento, que ha sido total en el núcleo basal de Meynert, en los del cuerpo mamilar, tálamo anterior y amígdala, y mediante el empleo del disector óptico (23-25) en hipocampo, subículo y corteza entorrinal.

Para juzgar el estado funcional de las neuronas hemos utilizado la cariometría, midiendo el área de 100 núcleos por cada centro y sus subdivisiones. Sólo se han utilizado núcleos con un contorno bien delimitado y con un nucleolo visible.

Los valores obtenidos en el recuento neuronal y en la cariometría han sido sometidos a un análisis estadístico.

Figura 1.



Cara interhemisférica de un cerebro humano en el que se han marcado, con un punteado, los centros mnésicos objetivo del estudio: 1. complejo amigdalino, 2. corteza entorrinal, 3. hipocampo, 4. cuerpo mamilar, 5. n. basal de Meynert, 6. n. talámicos anteriores.

Tanto el recuento como la cariometría mostraron una distribución normal de sus valores (test de Kolmogorov-Smirnov, Stat Works Software, Brain Power Inc.) y se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas. Las medias se compararon con el test de la T de Student, ANOVA y tests de regresión simple y polinomial (Stat-View Software, Data Metrics Inc.).

Los centros nerviosos estudiados han sido: Amígdala (A), Corteza Entorrinal (CE), Hipocampo (H), Cuerpo Mamilar (CM), n. Basal de Meynert (nBM) y n. talámicos anteriores (nTA). (Fig. 1). En cada una de las formaciones mencionadas se han distinguido diferentes subdivisiones como aparece indicado en el capítulo de Resultados.

Resultados

El peso cerebral ha mostrado una clara disminución con la edad. Dividiendo los cerebros humanos en 3 grupos según la edad: 1) hasta los 30 años, 2) entre 30 y 60 y 3) mayores de 60 años se han obtenido los siguientes valores en hombres:

1) $\bar{x} = 1635$ gr.; 2) $\bar{x} = 1.412$; 3) $\bar{x} = 1.306$, $p < 0.01$ y en mujeres: 1) 1.270; 2) 1.255; 3) 1.050, sólo hay diferencia significativa entre 1 y 3.

Los resultados numéricos obtenidos en el recuento

neuronal y en la cariometría se pueden seguir en las tablas 1 y 2 y en la Fig. 2.

Tanto en unas como en otras se observa que la pérdida neuronal comienza ya en la primera fase de la vida, tanto en nuestra especie como en la rata, si bien la intensidad no es la misma en todos los períodos.

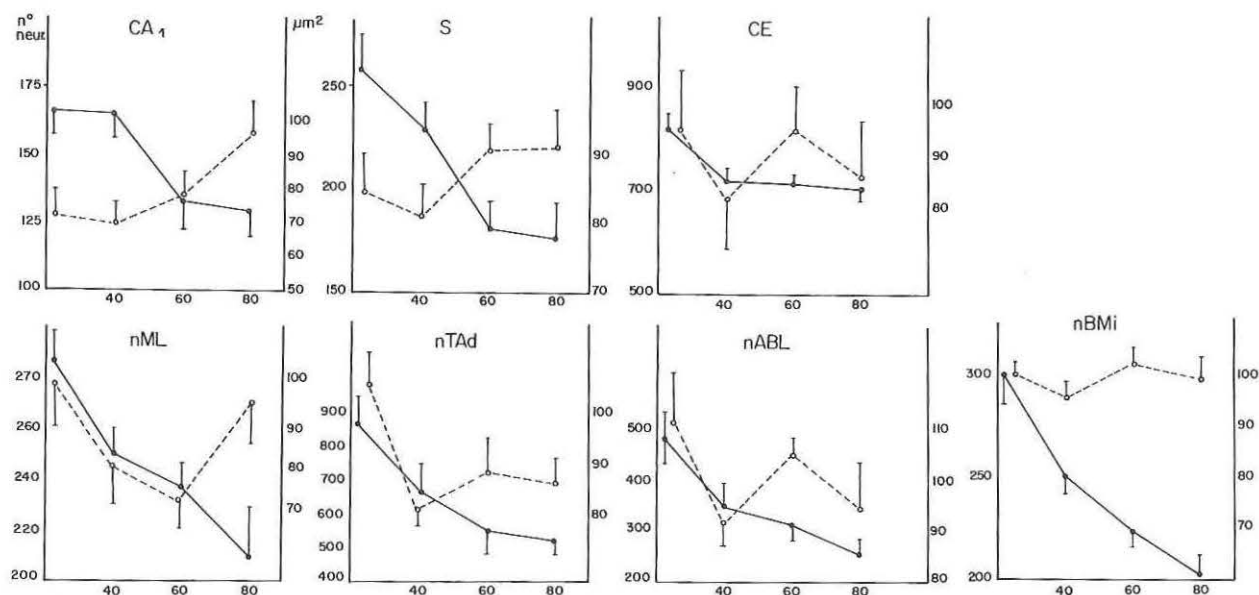
En el hombre hay centros, como el hipocampo y el subículo, en los que la pérdida hasta los 40 años es escasa y, a partir de esa edad, aumenta considerablemente. En otros centros, en cambio, la pérdida durante los primeros 40 años es considerable, como sucede en el gyrus dentatus y en el núcleo talámico anterodorsal. Otros centros presentan una pérdida neuronal bastante uniforme a lo largo de la vida como, por ejemplo, en la porción intermedia del núcleo basal de Meynert y el núcleo basolateral de la amígdala.

En el hombre, la disminución media de neuronas es del 31%, pero es muy diferente de unos centros a otros. Así en la división posterior del núcleo basal de Meynert la pérdida neuronal alcanza el 64%, en tanto que en la división anterior sólo es del 3%.

En la rata la pérdida media de neuronas es del 33%, la menor pérdida la registra el subículo (12%) y la mayor el n. mamilar medial, porción dorsal (56%).

Esta disminución tiene lugar, en la mayoría de los

Figura 2



Evolución del número de neuronas (trazo continuo) y del tamaño nuclear (trazo discontinuo) entre los 16 y los 86 años.

centros, de manera bastante uniforme a lo largo de los 36 meses de vida de la rata.

La evolución del tamaño nuclear también ha sido bastante parecida en el hombre y en la rata. Salvo en casos aislados, como puede apreciarse en la Fig. 2 tanto

en una especie como en otra hay una disminución inicial del área de los núcleos, que en la especie humana suele durar hasta los 40 años, aproximadamente, y en la rata hasta los 10 meses. Después, aparece una hipertrofia que se extiende hasta los 75 años y los 24 meses, en

Tabla I

CARIOMETRÍA												
Humanos						Ratas						
CE	CII		CIII			CV	CII		CIII			
	-13% p<0,01		-18% p<0,05			-10% p<0,05	-22% p<0,05		-15% p<0,05			
	+17% p<0,05		+16 p<0,05			+25% p<0,01	+46% p<0,01		+6 p<0,05			
							-28% p<0,01		-31% p<0,01			
S						CV	CV					
						-5%						+16%, 0,01
						+13%, 0,05						-36%, 0,001
H GD	CA1	CA2	CA3	CA4		GD	CA1	CA2	CA3	CA4		
-6% P>0,05	-10% p>0,05	-10% p>0,05	-8% p>0,05	-9% p<0,05		-23% m 0,05	-4% p<0,05	-15%, 0,01	-16%, 0,05	-13% 0,05		
+45 p<0,001	+35% p>0,001	+24% p>0,05	+32% p>0,001	+36% p>0,001		+24% 0,05	-31% m 0,05	+24%, 0,05	+26% m 0,05	+15%, 0,05		
						-26%, 0,05	-31%, 0,05	-50%, 0,001	-47%, 0,001	-51%, 0,001		
CM	M		L				Mc		Md		L	
	-35%, 0,01		-30%, 0,01				+29%, 0,05		+32%, 0,01		+22%, 0,01	
	+36%, 0,01		+38, 0,01				-37%, 0,001		-36%, 0,01		-41%, 0,001	
T	AM		AD		AV		AM		AD		AV	
	-32%, 0,05		-40%, 0,01		-34%, 0,01		-46%, 0,001		-39%, 0, m01		-52, 0,001	
	+11%, p>0,05		+11%, >0,05		+4%, <0,05		+43%, 0,001		+33%, 0,01		+26%, 0,05	
							-31%, 0,01		-17%, 0,01		-41%, 0,001	
A	BL	LD	LV	BM	CPA		BLa		La		cPA	
	-19%, 0,05	-19%, 0,01	-23%, 0,05	-33% m 0,05	+28%, 0,01		-12%, 0,05		+47%, 0,01		-29%, 0,05	
	+18%, 0,05	+17, 0,05	+27%, 0,01	+33%, 0,01	+12%, 0,01		-37%, 0,01		+8%, p<0,05			
							-33%, 0,01				-39%, 0,01	
BM	a		i		p		a	i		p		
	-10% p>0,05		-2% p>0,05		-8%, p>0,05		-39%, 0,01	-17%, 0,05		-40%, 0,001		
	+33%, 0,001		+6% p>0,05		+6%, p>0,05		+1%, p<0,05	+13%, 0,05		+11%, p>0,05		

hombres y rata, respectivamente. A partir de esas edades en el hombre se mantiene el tamaño nuclear y en la rata disminuye muy significativamente.

Discusión

Para conocer la pérdida neuronal experimentada por los centros nerviosos, objeto de nuestro estudio, se ha utilizado el recuento total en todos los casos en que los límites y las características celulares de los núcleos estaban bien definidos y, en los casos en los que por la amplitud considerable de ellos esto no era posible, se ha utilizado el procedimiento del disector óptico (24, 25), método estereológico que proporciona unos resultados fiables (26-28).

En el estudio cariométrico, con el fin de medir únicamente los núcleos seccionados ecuatorialmente, se han tenido en cuenta sólo los que presentaban un nucleolo bien visible. En los centros nerviosos que presentaban dos o más poblaciones neuronales sólo se ha tenido en cuenta la población con neuronas de mayor tamaño.

Peso cerebral

El efecto de la edad sobre el peso del cerebro humano es bien patente tanto en varones como en mujeres. En los primeros, la pérdida de peso entre jóvenes y ancianos ha sido del 21% y, en las mujeres, del 17%.

Recuento neuronal

En la especie humana, la pérdida neuronal media en los centros nerviosos estudiados ha sido del 31%, pero las diferencias entre unos y otros centros ha sido considerable. Estas diferencias se dan, incluso, entre centros que guardan entre sí una estrecha relación funcional. Así sucede, por ejemplo, entre la corteza entorrinal, cuya capa III experimenta una pérdida del 11% (29), en tanto que la circunvolución dentada del hipocampo los gránulos disminuyen en un 45% (30).

La escasa repercusión de la senescencia normal sobre la corteza entorrinal también ha sido señalada por Sheridan y col. (31).

En la rata, la pérdida neuronal media se sitúa en un 33% y sigue un curso relativamente uniforme a lo largo

Tabla II

PÉRDIDA NEURONAL EN %										
Humanos						Ratas				
CE	CII		CII		CV	CII	CIII			
	20% p<0,01		11% p<0,05		15% p<0,05	40% p<0,01	22% p<0,01			
S	CV					CV				
	32% p<0,01					12% p<0,01				
H	GD	CA1	CA2	CA3	CA4	GD	CA1	CA2	CA3	CA4
	45% p<0,001	24% p<0,001	27% p<0,05	26% p<0,05	25% p<0,05	9% p>0,05	36% p<0,01	26% p<0,01	24% p<0,05	25% p<0,05
CM	M		L			Mc	Md	L		
	32% p<0,001		35% p<0,001			54% p<0,01	56% p<0,01	64% p<0,01		
T	AM		AD	AV		AM	AD	AV		
	27% p<0,001		33% p<0,001	21% p<0,001		38% p<0,001	24% p<0,001	31% p<0,001		
A	BL	LD	LV	BM	CPA	BLa	La	cPA		
	48% 0,01	35% 0,01	35% 0,001	25% 0,001	47% 0,001	36% p<0,001	47% p<0,001	45% p<0,001		
BM	a		i	p		a	i	p		
	3% p<0,05		42% p<0,01	64% p<0,001		4% p<0,5	27% p<0,01	56% p<0,01		

de la vida. Entre los centros nerviosos estudiados hay, como sucede en el hombre, grandes diferencias si bien no siempre coinciden en ambas especies. Así, en el núcleo mamilar medial, porción dorsal, de la rata, hay una disminución del 56%, mientras que en la porción equivalente del hombre sólo alcanza el 32% (32).

Cariometría

La evolución del tamaño nuclear presenta, a primera vista, un comportamiento un tanto singular: aunque ya en la primera mitad de la vida hay una disminución del número de neuronas, existe, también, una disminución del área nuclear.

Cabría esperar que ante la pérdida neuronal se produjera una reacción vicariante en las neuronas que permanecen y, por ello, que aumentase el tamaño nuclear. Esta aparente contradicción se puede explicar, al menos en parte, por la redundancia existente en el SNC, que hace innecesaria la reacción de suplencia.

El aumento del tamaño nuclear en la segunda mitad de la vida es más fácil de explicar si se tiene en cuenta que la redundancia va disminuyendo a medida que aumenta la pérdida neuronal, llegando un momento en que desaparece.

A partir de esa edad, las neuronas con capacidad de reacción deben desempeñar una acción vicariante cubriendo, al menos parcialmente, con el aumento de su arborización dendrítica y sinapsis los vacíos dejados por las neuronas necrosadas (33-38).

Esta plasticidad neuronal se va perdiendo en el hombre a partir de los 75 años y en la rata hacia los 24 meses. hay, pues, una cierta correspondencia entre ambas especies, si se considera la vida media humana (excluidos los

agentes patógenos que se suman a la acción de la edad) en 120 años: en el primer tercio hay una disminución del tamaño nuclear, en el segundo tercio una hipertrofia y en el tercero una nueva disminución, que manifiesta una pérdida de la capacidad vicariante de sus neuronas.

Sería de gran interés estudiar, no ya lo que sucede con la capacidad plástica neuronal en una población de ancianos, sino con la capacidad vicariante de las neuronas en personas con ocupaciones e intereses diversos en la última etapa de su vida (39-40).

Muy posiblemente se encuentra una relación entre la intensidad y duración de la reacción plástica neuronal y la actividad, especialmente intelectual, desarrollada en el tercio final de la vida. En favor de esta hipótesis habla el hecho de que la mayor dispersión de los valores cariométricos se da en el grupo de personas ancianas.

Como conclusiones de los resultados obtenidos en el estudio de la senescencia de los centros mnésicos podemos decir que: 1) los cambios son bastante parecidos en el hombre y en la rata; 2) la pérdida neuronal se inicia ya en la época juvenil; 3) esta pérdida es diferente en los distintos centros nerviosos; 4) el núcleo neuronal comienza a hipertrofiarse cuando se pierde la redundancia y 5) la capacidad vicariante de las neuronas disminuye, y aun se pierde, a partir de los 75 años.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración prestada por la Clínica Universitaria, la Casa de Misericordia y el Hospital de Navarra para la obtención de cerebros. Este trabajo ha sido realizado con una ayuda de la Fundación Areces, y en él han participado, además de los autores: S. Baztán, C. Navarro, A. Panadero y L. Trillo.

BIBLIOGRAFIA

1. Coggeshall, R.E., A consideration of neural counting methods. *TINS*, 1992; 15: 9-13.

2. Harg, H., History of neuromorphometry. *J. Neurosci. Meth.* 1986; 18: 1-17.

3. West, M.J. y Gundersen, H.J.G., Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 1990; 296: 1-22.

4. Heston, L.L. y Martin, A.R., The genetics of Alzheimer's disease. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1977; 34: 976-981.

5. Higgins, G.A., Lewis, G. y Lewis,

D.A. Quantitative "in situ" hybridization shows differential expression of amyloid B-protein in RNA within neurons of the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1987; 13: 818.

6. Nee, L.E., Polinsky, R.J. y Weingartner, H. A family with histologically confirmed Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1983; 40: 203-208.

7. Tanzi, R.E., Gaston, S.M., George-Hyslop, P. St., Isolation of the familial Alzheimer's disease gene on chromosome 14. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993; 19: 1255.

8. Nichols, R.N., Finch, C.E. y Nelson, J.F. Food restriction delays the age related increase in hypothalamic glial fibrillary acidic protein (GFAP) mRNA in F 344 rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993; 19: 1742.

9. Sohal, R.S., Ku, H.H., Agarwal, S., Fuster, M.J. y Lal, H., Aging and dietary restriction modulate oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses in the mouse brain. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993; 19: 386.

10. Hashizume, R. y Kanda, K., Effects of swimming exercise on age-related changes

in motoneurons and peripheral nerves in the rat. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1993; 19: 1742.

11. Katz, H.B. y Davies, Ch.A., Effects of differential environments on the cerebral anatomy of rats as a function of previous and subsequent housing conditions. *Exp. Neurol.* 1984; 83: 274-287.

12. Kelleher, J.A., Tatarwicz, S., Estrada, J. y Eveleth, D., Beta-amyloid potentiated neuronal injury due to glutamate agonist or hypoxia in an HT-4 cell line. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993; 19: 395.

13. Leveugle, B., Buce, L., Ding, W. y Fillit, H., Inflammatory factors which alter the metabolism of proteoglycans that bind A4 peptide may promote amyloidogenesis. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993; 19: 1471.

14. Lewin, R., Environmental hypothesis for brain Diseases strengthened by new data. *Science*, 1987; 237: 483-485.

15. Beach, T.G. y Mc Geer, E., Further problems in cell counting. *Neurobiol. Aging*. 1987; 8: 570-571.

16. Grace, A.A. y Llinás, R., Morphological artifacts induced in intracellularly stained neurons by dehydration: circumvention using rapid dimethyl sulfoxide clearing. *Neuroscience*, 1985; 16: 461-475.

17. Haug, H., Die Abhängigkeit der Einbettungsschrumpfung des Gehirngewebes vom Lebensalter. *Verh. Anat. Ges.* 1980; 74: 699-700.

18. Lee, R.M.W., A critical appraisal of the effects of fixation, dehydration and embedding on cell volume. En A.M.F. O'Hare (Ed.) *Science of Biological Specimen Preparation*. SEM. Inc. Chicago. 1984; 61-70.

19. Mesulam, M.M., Mufson, E.J. y Rogers, J., Age-related shrinkage of cortically projecting cholinergic neurons: a selective effect. *Ann. Neurol.* 1987; 22: 31-36.

20. Sass, N.L., The age-dependent variation of the embedding-shrinkage of neurohistological sections. *Mikroskopie (Wien)* 1982; 39: 143-175.

21. Scheff, S.W., Methodological considerations when assessing age related changes. *Neurobiol. Aging*, 1987; 8: 571-573.

22. Lacalle, S. de, Iraizoz, I. y Gonzalo, L.M., Differential changes in cell size and number in topographic subdivisions of human basal nucleus in normal aging. *Neuroscience*, 1991; 43: 445-456.

23. Cruz-Orive, L.M., Particle number can be estimated using a disector of unknown thickness: the selector. *J. Microsci.* 1987; 143: 121-142.

24. Pover, C.M. y Coggeshall, R.E. Verification of the disector method for counting neurons, with comments on the empirical method. *Anat. Rec.* 1991; 231: 573-578.

25. Sterio, D.C., The unbiased estimation of number and size of arbitrary particles using the disector. *J. Microsc.* 1984; 134: 127-136.

26. Bjugn, R. y Gundersen, G., Estimate of the total number of neurons and glial and endothelial cells in the rat spinal cord by means of the optical disector. *J. Comp. Neurol.* 1993; 328: 406-414.

27. Gundersen, H.J.G., Bagger, P., Bendtzen, T.F., Evans, S.M., Korbo, L., Marcussen, N., Møller, A., Nielsen, K., Nyengaard, J.R., Pakkenberg, B., Sørensen, F.B., Vesterby, A. y West, M.J. The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*, 1988; 96: 857-881.

28. Tandrup, T., A method for unbiased and efficient estimation of number and mean volume of specified neuron subtypes in rat dorsal ganglion. *J. Comp. Neurol.* 1993; 329: 269-276.

29. Trillo, L. y Gonzalo, L.M., Ageing of the human entorhinal cortex and subicular complex. *Histol. Histopath.* 1992; 7: 17-22.

30. Baztán, S. y Gonzalo, L.M., Modificaciones en hipocampo humano y de rata debidos a la edad. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 1988; 23: 4.

31. Sheridan, M.N., Langow, T. y Coleman, P.D., Quantitative electron microscopy of dendrites in layers I and II of entorhinal cortex of aging F344 rat. *Soc. Neurosci. Abstr.* 13 th. 931, 2.

32. Panadero, A. y Gonzalo, L.M., Memoria y senescencia: cambios en el cuerpo mamilar y núcleos talámicos. *Rev. Med. Univ. Navarra*, 1988; 32: 191-200.

33. Andersen, K.J., Scheff, S.W. y Kosky, S.T. de, Reactive synaptogenesis in hippocampal area CA1 of aged and young adult rats. *J. Comp. Neurol.* 1986; 252: 374-384.

34. Fijikowa, E. y Cullen-Dockstader, K., Synaptic changes in the dentate molecular layer of aged rats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1987; 13: 718.

35. Flood, D.G., Buell, S.J., Horwitz, G.J. y Coleman, P.D., Dendritic extent in human dentate gyrus granuli cells in normal aging and senile dementia. *Brain Research*, 1987; 402: 205-216.

36. Gilad, G.M., Rabey, J.M., Tibazi, Y. y Gilad, V.H., Age-dependent loss and compensatory changes of septo hippocampal cholinergic neurons in two rats strains differing in longevity and response to stress. *Brain Research*, 1987; 436: 311-322.

37. Steward, O., Vinsant, S.L. y Davis, L., The process of reinnervation in the dentate gyrus of adults rats: an ultrastructural study of changes in presynaptic terminals as a result of sprouting. *J. Comp. Neurol.* 1988; 267: 203-210.

38. Parnas, I., Strengthening of synaptic inputs after elimination of a simple neurone innervating the same target. *J. Exp. Biol.* 1987; 132: 231-247.

39. Coleman, P.D. y Flood, D.G., Dendritic proliferation in the aging brain as a compensatory repair mechanism. *PNAS* 1986; 80: 2091-2094.

40. Chang, F.L.P., Synaptogenesis in aged rats associated with long term potentiation. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1987; 13: 719.