

## **PATOLOGIA NEUROLOGICA DEL ANCIANO: LAS ALTERACIONES COGNITIVAS**

Por **LUIS TRELLES, ROSA VELAZCO, MARIA DE LOS A. QUESADA,  
CONRADO CASTRO y JUAN ALTAMIRANO**

### **R E S U M E N**

*Este trabajo revisa los aspectos cognitivos de dos cuadros fundamentales en la neuropatología del anciano: la "confusión mental" o delirio y las demencias. De ambas se examina la psicopatología, la clínica y el diagnóstico diferencial y los factores causales. En el caso de la "confusión mental" se examina las fases de la terapéutica; y en las demencias la fisiopatología y la biología molecular, con especial énfasis en los desarrollos recientes.*

### **S U M M A R Y**

*This work sums up the cognitive aspects of two essential process that have place in the neuropathology of aged-people: delirium and dementia. From both, it is looked into the psychopathology, clinical and diferencial diagnosis and causal factors. In the case of delirium it is looked into the phases of therapeutic and in dementia, the physiopathology and the molecular biology, with special emphasis on the recent development.*

**PALABRAS-CLAVE:** Neurología de la vejez, neuro-geriatria, delirio, "estados confusionales", demencias.

**KEY WORDS:** Old age neurology, neurogeriatrics, delirium, demencia, confussional states.

Las alteraciones intelectuales del anciano representan una de las patologías

más frecuentes de la senilidad y uno de los grandes desafíos a la medicina y a la

ciencia moderna. En efecto, la esperanza de vida se incrementa en los países desarrollados en una proporción de 1 año por cada tres. En Francia por ejemplo, donde es mayor en las mujeres que en los hombres, se halla en 81 años. Por su característica, la de afectar al ser humano en lo que le es más propio, esta patología está transformándose en un verdadero azote de las sociedades. La condición en los países en vías de desarrollo, parece menos drámatica a un observador poco advertido, pero la realidad de las cifras muestra que la situación puede ser aun más complicada. En efecto, el desarrollo de la medicina ejerce también su impacto y el número de ancianos tiende a aumentar. Progresivamente y sin que lo percibamos, entraremos en una situación en la que los adultos en edad de trabajo, cuyos ingresos son relativamente bajos, tendrán que sostener a numerosos ancianos.

Dos afecciones queremos tratar en este trabajo: el delirio o confusión mental y la demencia, fundamentalmente la enfermedad de Alzheimer.

#### LA CONFUSION MENTAL O DELIRIO

Una de las alteraciones psicopatológicas más frecuentes del anciano es la confusión mental o delirio (LIPOWSKI, 1989). Consiste en una perturbación cognitiva y de la atención que se instala de manera aguda y es por lo general de buen pronóstico. Sin embargo, entre 20 á 30% de los pacientes mueren, probablemente porque a menudo el síndrome se presenta en la fase terminal de un cáncer (BRUERA *et al.*, 1987). Para HODKINSON (1976) el delirio agudo anuncia una afección física del anciano con mayor frecuencia que la fiebre, el dolor o la taquicardia. Muchas son las razones por las que un hombre de

edad se halla predispuesto al delirio. Las más importantes son: el envejecimiento del cerebro, lesiones estructurales del encéfalo, la disminución de la regulación homeostática y por lo tanto una menor resistencia al stress, la disminución de la visión y de la audición, modificaciones en la farmacocinecia y farmacodinamia de las drogas, la susceptibilidad a enfermedades agudas y la gran prevalencia de enfermedades crónicas.

#### Clinica

El delirio o confusión mental es un síndrome cerebral agudo y transitorio, que se caracteriza por una alteración global de la atención y de la cognición, asociadas a una perturbación de la conciencia, del ciclo sueño-vigilia y de la actividad psicomotora. La fluctuación de los síntomas durante el día es una de las características mayores del síndrome.

El inicio es agudo, generalmente de noche y la duración inferior a un mes. Para muchos autores el delirio que se prolonga debe ser considerado una demencia. La asociación de ambas entidades no es rara, como se puede inferir del estudio de ERKINJUNTI *et al.* (1986), en el que se encontró que el 40% de los dementes mayores de 55 años que ingresan a un hospital lo hacen por un síndrome confusional y el 25% de los enfermos con delirio tienen también una demencia.

Los signos y síntomas mas importantes comprometen las siguientes esferas:

- 1) **La cognición** se halla alterada en todos sus aspectos: pensamiento, percepción y memoria.

El pensamiento es incoherente y desordenado. A menudo se asemeja a un

ensueño y sólo con dificultad se lo puede dirigir a voluntad para resolver un problema o para planificar o guiar una acción. La capacidad del paciente para apreciar su situación, distinguir lo imaginario y los sueños de la realidad y relacionar lo nuevo con sus conocimientos previos se halla alterada. La mitad de los pacientes tienen delusiones de persecución poco sistematizadas.

La percepción se halla perturbada por la frecuente aparición de ilusiones y alucinaciones, sobretodo visuales pero también auditivas o mixtas (40% de los pacientes). Las alucinaciones pueden ser terroríficas, por lo que el paciente puede agredir en su intento por defenderse.

La memoria a corto plazo se encuentra también alterada. Existe usualmente una amnesia anterógrada y retrógrada.

- 2) **La atención** es invariablemente anormal al punto que para muchos es el elemento fisiopatológico nuclear.

La alerta, es decir la capacidad de responder rápidamente a un estímulo, puede encontrarse aumentada o disminuida. Por su lado, la capacidad de dirigir o la de mantener la atención en un evento se halla disminuida, lo que se traduce por una distraibilidad.

- 3) **Las alteraciones psicomotoras** permiten clasificar al delirio en tres grupos: hipoactivo-hipoalerta, hiperactivo-hiperalerta y mixto.

El paciente hipoactivo-hipoalerta se presenta somnoliento o letárgico, responde lentamente a las preguntas e inicia difícilmente una acción. Puede ser diagnosticado como un deprimido.

El paciente hiperactivo-hiperalerta se halla agitado, habla alto, como si estuviese bajo presión y por lo general muestra signos de hiperactividad simpática (sudoración, taquicardia, hipertensión arterial etc.). Esta forma se presenta frecuentemente en la abstinencia alcohólica o en la de sedantes. Puede acompañarse de movimientos anormales, como tembor en los pacientes alcohólicos y asterixis en los que sufren de una encefalopatía metabólica.

El paciente con un delirio mixto tiende a fluctuar entre las dos formas descritas y pasar de la una a la otra.

- 4) **Las alteraciones del ciclo sueño-vigilia** representan uno de los signos mayores del delirio. El paciente tiende a dormir durante el día y se agita durante la noche o por lo menos se halla insomne.

- 5) Por último el delirante tiene a menudo una labilidad emocional. Sus sentimientos oscilan entre la apatía y la depresión en un extremo y el temor y la rabia en el otro.

El EEG puede ayudar al diagnóstico en los casos dudosos, pues muestra un trazado de fondo lento. La excepción la constituyen los delirios por abstinencia alcohólica o de sedantes, en los que el trazado es rápido y de bajo voltaje.

#### *Diagnóstico diferencial*

El síndrome de confusión mental debe ser diferenciado de una demencia, de una afasia temporal, de una psicosis y de una disociación histérica. La diferencia con una demencia no siempre es fácil puesto que ambos síndromes pueden coexistir en un paciente. El TABLA I muestra las diferencias clínicas más importantes.

TABLA I

## DIFERENCIAS CLINICAS ENTRE DELIRIO, DEMENCIA Y PSICOSIS AGUDA

CLINICA	DELIRIO	DEMENCIA	PSICOSIS AGUDA
Inicio	Brusco	Incidioso	Brusco
Curso	Fluctuante	Estable	Estable
Vigilia	Disminuida	Normal	Normal
Atencion	Disminuida	Normal	Normal
Alucinaciones	Audit y Visuales	No	Auditivas

Modificado de Lipowski, 1989.

*Etiología*

Las causas de delirio pueden agruparse como sigue: enfermedades neurológicas propiamente dichas, enfermedades sistémicas con repercusión encefálica, intoxicaciones del sistema nervioso central y abstinencia al alcohol y a los sedantes. La TABLA II muestra las causas mas frecuentes de delirio.

TABLA II

- 1) Enfermedades Intracraneanas:
  - a) Meningitis y encefalitis de cualquier etiología (bacterianas, virales, micóticas, parasitarias, inmunológicas).
  - b) Epilepsia.
  - c) TEC
  - d) Enfermedades cerebrovasculares: infartos aterosclerosos, hemorragias del hipertenso o por malformación vascular, arteritis intracraneanas, infartos embólicos, hemorragias subaracnoideas.
  - e) Neoplasias
  - f) Abscesos
  - g) Granulomas y quistes parasitarios

- h) Esclerosis en Placas
- i) Enfermedad de Alzheimer y otras demencias (Parkinson, Huntington, Pick, Creutzfeldt Jakob, etc.).
- 2) Enfermedades sistémicas (que producen una encefalopatía secundaria):
  - a) Infecciones: pneumonía, tifoidea, brucelosis, malaria, mononucleosis, etc.
  - b) Cáncer
  - c) Enfermedades cardiovasculares: infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias.
  - d) Encefalopatías metabólicas: diabetes, hipoglicemia, uremia, hipoxia respiratoria, déficit de vitamina B12, tiamina, ac. nicotínico, folato, malnutrición, deshidratación, depleción sédica, endocrinopatías (Addison, Cushing, hipo e hipertiroidismo, hipopituitarismo, hipo e hiperparatiroidismo).
- 3) Intoxicaciones exógenas:
  - a) Drogas: a veces a dosis terapéuticas. Anticolinérgicos, hipnóticos, sedantes, digital, cimetidina, antihipertensores, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anticomiciales, salicilatos, metildopa, etc.
  - b) Alcohol
  - c) Drogas ilícitas
  - d) CO, eter, Oxido nitroso, solventes orgánicos, metales pesados.
- 4) Abstinencia alcohólica y de sedantes e hipnóticos. Raramente de anfetaminas.

*Tratamiento*

El tratamiento del delirio tiene dos fases:

- 1) **Etiológico:** no es infrecuente que la causa del delirio no sea evidente, por lo menos en un comienzo o en la sala de emergencias. En cuanto se la detecta hay que iniciar su tratamiento, aunque a menudo se limita a suprimir una droga.

2) **Sintomático:** dependiendo del estado del paciente y del tipo de delirio. Se recomienda:

- El haloperidol o las benzodiazepinas en los delirios agitados (pacientes con formas hiperactivas o mixtas de delirio habitualmente originadas por una abstinencia).
- La adecuada hidratación con un balance electrolítico apropiado se hace a menudo indispensable en pacientes con alteraciones cognitivas.
- La eliminación de toda droga sospechosa.
- Cuidados de enfermería indispensables: alimentación adecuada, entorno apropiado con una buena iluminación, un reloj y un calendario visibles.

### LAS DEMENCIAS

El incremento de la esperanza de vida se ha visto complicado por el aumento de las demencias, cuya prevalencia, encima de los 65 años, se calcula, según se trate de incluir sólo a las formas severas o también a las moderadas en 5% ó 11% respectivamente (SELKOE, 1978). Más allá de los 85 años la prevalencia se eleva a por lo menos 15% (Claudine BERR, 1989). La causa más frecuente es la Enfermedad de Alzheimer, que representa aproximadamente el 60% de las demencias, sea aislada o asociada a otras condiciones. La otra gran causa es la demencia multiinfarto, que agrupa entre el 10 y 20% de los casos.

#### Definición

Demencia derivada del latín *dementare* que quiere decir "quitar el es-

píritu". Se llama así a un síndrome cerebral orgánico adquirido, caracterizado por la instalación de un decremento de las facultades intelectuales tal que se alteran la vida social, la profesional o ambas. Según el DSM III, el diagnóstico de demencia requiere de los siguientes signos y síntomas:

- 1) Evidencia demostrable de disminución de la memoria a corto plazo y a largo plazo, con amnesia anterógrada y retrógrada.
- 2) Por lo menos uno de los siguientes:
  - Alteraciones en el pensamiento abstracto, indicados por la incapacidad para hallar semejanzas y diferencias entre palabras relacionadas, en la dificultad para definir conceptos o para interpretar refranes.
  - Juicio alterado, evidenciado por la incapacidad para hacer planes razonables con el fin de solucionar los problemas interpersonales, familiares y del trabajo.
  - Alteraciones en las funciones nerviosas superiores: afasia, apraxia y agnosia.
  - Cambios en la personalidad.
- 3) Las alteraciones en 1 y 2 interfieren de manera significativa en el trabajo, en la vida familiar o en el trato con otros.
- 4) No ocurre exclusivamente en el curso de un delirio.
- 5) Sea a o b:
  - a) Existe evidencia de una enfermedad cerebral neurológica.
  - b) En su ausencia, la depresión no puede explicar el síndrome.

La demencia es un síndrome y como tal obedece a muchas causas. En la

TABLA III se señalan las más importantes. Sólo desarrollaremos *in extenso* la enfermedad de Alzheimer.

### LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Fué descrita por Alois ALZHEIMER, el notable neuropatólogo alemán, en 1908; en un grupo de enfermos que sufrían una demencia presenil (cuyo comienzo databa de antes de los 65 años) y que se hallaban internados en el servicio del gran KRAEPELIN (de SMEI y SPAUTZ, 1989).

En los últimos 20 años se ha reunido en una sola enfermedad a la demencia presenil de Alzheimer y la demencia senil que fué descrita en el siglo pasado por ESCHIROL y por WERNICKE. El argumento más importante para esta unificación ha sido la semejanza de los hallazgos neuropatológicos. La enfermedad de Alzheimer se divide pues en dos formas: presenil y senil (esta última denominada la demencia senil del tipo de Alzheimer).

La enfermedad de Alzheimer constituye en estas épocas de vida prolongada uno de los flagelos más terribles con los que se enfrenta la vejez. No sólo por su prevalencia sino también porque su impacto socio-económico es enorme. Únicamente en EE.UU se calcula un costo (HUANG *et al.*, 1989) de más de \$40.000 millones al año en asilos, atención médica, cuidados paramédicos y en costos indirectos como los que resultan de la pérdida de productividad por los individuos enfermos.

#### Cuadro clínico

La enfermedad puede presentarse de manera esporádica, pero existe una forma familiar, que comprende el 10% de todos los casos. Existe en dos formas, que

no son clínicamente idénticas. Una forma presenil (la verdadera enfermedad de Alzheimer) que comienza entre los 40 y los 60 años y una forma senil (la demencia senil de tipo Alzheimer) que comienza encima de los 65 años.

Según GUARD (1989) se la puede dividir en tres estadios:

Estadio 1: alteraciones de la memoria, desorientación espacial, disminución de la actividad espontánea.

Estadio 2: demencia, síndrome afaso-apracto-agnóstico, síndrome extrapiramidal.

Estadio 3: demencia completa, crisis comiciales, síndrome de Kliver Bucy.

La mayoría de las veces (2/3 de los casos) el inicio es progresivo y la evolución incidiosa, con superposiciones entre los tres estadios. Raramente el cuadro comienza de manera brusca, precipitado por un evento importante: parto de un niño muerto, intervención quirúrgica, enfermedad intercurrente, accidente, muerte de un pariente cercano, jubilación.

La enfermedad evoluciona en 1 a 10 años y reduce la esperanza de vida de un 40 a 60%.

#### Signos y síntomas

- 1) **Alteraciones de la memoria:** amnesia anterógrada y retrógrada, que compromete sobretudo la memoria semántica y menos la episódica o biográfica.
- 2) **Alteraciones del lenguaje:** que comienzan con una afasia amnésica caracterizada por una anomia que al principio perturba sobretudo el uso de sustancias. Progresivamente se agregan

parafasias semánticas y luego el paciente entra en un cuadro de afasia de Wernicke o en el de una afasia transcortical sensorial (esta última es la más frecuente). En la etapa final el lenguaje es ininteligible con numerosas transformaciones fonémicas y sobretodo un mutismo.

- 3) **Apraxia:** comienza por lo general por una apraxia reflexiva, es decir por una dificultad para imitar movimientos que carecen de significado, como por ejemplo el signo de los anillos o el de las alas. La alteración de la representación tridimensional (apraxia constructiva) es también muy precoz y se pone en evidencia por la imposibilidad de dibujar un cubo. A medida que la apraxia constructiva se agrava aparece, una apraxia ideomotora (incapacidad para ejecutar un movimiento sin objeto como el uso de un peine por ejemplo). Por último sobreviene una apraxia ideatoria (incapacidad para usar un objeto).

- 4) **agnosia:** los signos agnósicos más frecuentes están representados por las agnosias visuales: para las imágenes, para las caras, para los colores. Siguen las agnosias espaciales y otras formas de agnosia. La menos frecuente es la agnosia auditiva.

Estos cuatro signos constituyen el núcleo que permite distinguir la enfermedad de Alzheimer, a la que se podría denominar la enfermedad de las cuatro 'A' (amnesia, afasia, apraxia, agnosia).

A estas alteraciones se suman las siguientes:

- 5) **Alteraciones del pensamiento operativo en el sentido de Piaget:** es decir de

la conservación del número, de la cantidad de la horizontalidad del líquido, etc.

- 6) **Anormalidades del examen neurológico:** como mioclonías que para muchos evocan una forma familiar; facies *figée* sin signos parkinsonianos, epilepsia, cefalea, alteraciones esfinterianas reflejos de succión, de prehensión y palmo mentoniano.

- 7) **Alteraciones afectivas:** depresión, euforia, agresividad.

- 8) **Alteraciones psicóticas:** que son más frecuentes en la forma senil. Alucinaciones, delusiones de daño, de persecución o celos patológicos.

La mayoría de los casos se caracteriza por una evolución uniforme. Sin embargo existen algunos casos en los que predomina durante mucho tiempo un sólo signo, como una afasia o una agnosia.

#### *Exámenes de laboratorio*

Los únicos que vale la pena citar son la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT), que muestran una hipofunción de las regiones parieto temporales.

Los exámenes neuropsicológicos propuestos por el CERAD son de gran utilidad (MORRIS *et al.*, 1989).

#### *Neuropatología*

La enfermedad se caracteriza histológicamente por la asociación de lesiones distintivas (TOMLINSON *et al.*, 1984): la degeneración neurofibrilar, las placas seniles, la angiopatía congófila.

- 1) Las placas seniles se ponen en evidencia por la hemateína eosina, el azul de luxol y sobretodo por la coloración argéntica de Bodian. Se trata de pequeñas formaciones esféricas, de 10 á 30  $\mu\text{m}$  de diámetro, situadas en pleno parénquima cerebral sin relación con los cuerpos de las neuronas o los vasos sanguíneos. Se las encuentra en toda la corteza cerebral sobretodo en el hipocampo y en estructuras subcorticales como el núcleo basal de Meynert, los núcleos septales, el locus coeruleus, los cuerpos mamilares, la amígdala (BRION y PLAS, 1989). La microscopía electrónica ha puesto en evidencia que están compuestas por una región central fibrilar, amiloide y de una porción periférica constituida por restos de prolongaciones celulares. (GAMBARELLI y TOGA, 1989).
- 2) La degeneración neurofibrilar está representada por inclusiones intraneuronales bien visibles con coloraciones argénticas. Aparece como espesos filamentos neurofibrilares que sobrecargan el citoplasma de las neuronas. Puede tener una distribución difusa pero predomina en la mitad posterior del hipocampo, en el núcleo basal, en la amígdala, en los núcleos septales, en el locus coeruleus. El estudio ultraestructural revela que está compuesta por filamentos anormales, que se presentan bajo dos aspectos principales:
  - a) Los filamentos helicoidales apareados: constituidos por dos filamentos enrollados en espiral, el uno alrededor de otro. Cada filamento tiene un diámetro de 10 nm. Los dos filamentos se cruzan cada 80 nm.
  - b) Un túbulo rectilíneo de 15 á 20 nm de diámetro, conocido desde hace tiempo en la esclerosis lateral amiotrófica y el complejo Parkinson-demencia de Guam, así como en la parálisis supranuclear progresiva. Ambos se hallan constituidos por elementos moleculares similares en los que predomina la proteína Tau, componente normal de los microtúbulos (DELACOURTE y DEFOSSÉZ, 1986).
- 3) La amiloidosis vascular: predomina en las arterias perforantes corticales de pequeño calibre (50 á 150  $\mu\text{m}$ ) y en los vasos leptomeníngeos. Macroscópicamente compromete sobretodo el lóbulo occipital, principalmente la circunvolución calcarina y el lóbulo temporal (BORSOTTI, 1989).
- 4) Al lado de estas lesiones se encuentran otras alteraciones menos conocidas: la degeneración granovacuolar y los cuerpos de Hirano.

#### *Diagnóstico y diagnóstico diferencial*

No existe por el momento un medio certero de hacer el diagnóstico en vida del paciente, sin embargo es posible llegar a una aproximación bastante exacta mediante el uso combinado de los siguientes criterios (FOLSTEIN *et al.*, 1988):

- cognitivo: la asociación de amnesia, afasia, apraxia y agnosia.
- evolutivo: curso progresivo e irreversible del deterioro.
- edad de inicio.
- alteraciones comportamentales y sociales.



- hipometabolismo en las regiones parietales temporales en el PET y en el SPECT (MASDEU, 1990).
  - alteraciones somáticas: huellas digitales y anomalías en la fluidez de la membrana plaquetaria.
  - neuropatológico: asociación de placas seniles, depósito de amiloide en las arteriolas y degeneración neurofibrilar, que se localizan en toda la corteza (con un predominio por el lóbulo temporal) y en estructuras subcorticales como el núcleo basal de Meynert, el núcleo septal, el locus coeruleus. Siendo su diagnóstico clínico certero muy difícil, el respeto de los criterios arriba mencionados es indispensable en los estudios que se lleven a cabo. Por ello las normas y las pruebas neuropsicológicas aprobadas por el CERAD serán de gran utilidad en el futuro.
- b) Tóxicas: neurolépticos, anticolinérgicos, CO, diálisis crónica, alcoholismo crónico.
  - c) Carenciales: B1, B2, B12, folatos.
  - d) Metabólicas y endocrinas: hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, hipoglicemia, encefalopatía hepática, alteraciones hidro-electrolíticas.
  - e) Infecciosas: Parálisis general progresiva, enfermedad de Jakob-Kreutzfeld, enfermedad de Whipple, SIDA, meningoencefalitis, encefalopatía multifocal progresiva.
- 4) Vasculares: demencia multiinfarto, enfermedad de Biswanger.
  - 5) Mixtas: vasculares y degenerativas.
  - 6) Primitivas o degenerativas: enfermedad de Alzheimer en sus dos formas, enfermedad de Pick, Trisomía 21, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia olivopontocerebelosa.

El diagnóstico diferencial debe de hacerse con una serie de entidades que provocan demencia y con la confusión mental, que puede en un inicio confundirse con una demencia (TABLA III).

TABLA III

PRINCIPALES CAUSAS DE DEMENCIA

- 1) Pseudo demencias: depresión del anciano
- 2) Esquizofrenias crónicas
- 3) Demencias secundarias a un factor eventualmente curable:
  - a) Mecánicas: hematoma subdural crónico, hidrocefalia a presión normal, tumores, parásitos y abscesos del lóbulo.

*Fisiopatogenia y biología molecular*

La aplicación de las técnicas de la biología molecular a la comprensión de la demencia de Alzheimer ha abierto todo un campo esperanzador y apasionante, en el que quisieramos extendernos en las líneas que siguen.

*La enfermedad de Alzheimer: una amiloidosis.*

Antes de proseguir vale la pena recordar que las amiloidosis constituyen un cuadro heterogéneo de enfermedades, sistémicas o localizadas, que se caracterizan por el depósito de un material amiloide en los órganos afectados. Se

llamó amiloide a la sustancia depositada, porque se coloreaba en marrón por el Iodo (como la celulosa). En las distintas amiloidosis el material amiloide difiere por su constitución bioquímica y por su origen y puede ser diferenciado por técnicas inmunohistológicas. Sin embargo, todas las sustancias amiloides comparten las siguientes propiedades (FRANGIONE, 1988):

- 1) El material depositado, bajo la forma de amiloide es siempre un péptido con una conformación del tipo  $\beta$ .
- 2) Birrefringencia verde, a la luz polarizada luego de coloración por el rojo congo.
- 3) Estructura fibrilar, con una conformación "en fibrillas" cuyo aspecto es típico en el microscopio electrónico.

Desde los estudios de DIVRY entre los años 1927 y 1936 se sabe que las placas seniles, constituyente histológico esencial de la enfermedad de Alzheimer, están formadas por amiloide en su centro y restos de prolongaciones celulares, en diversas estadios de degeneración, en la periferie. No es pues de extrañar que otra de las características de la enfermedad sea el depósito de amiloide en las arteriolas cerebrales. Se trata de la llamada angiopatía congófila amiloidea de Alzheimer. Es el estudio de este amiloide con técnicas modernas que ha permitido dar un paso en la comprensión de la alteración esencial en la enfermedad (ver por ejemplo la excelente revisión de SELKOE, 1990).

En el año 1984, GLENNER y WONG identificaron la secuencia peptídica del "amiloide" en la angiopatía congófila amiloidea del Alzheimer. Lo llamaron  $\beta$

A4, por tener una conformación  $\beta$  y un peso molecular de 4.2 KDa. Un año después, MASTER *et al.* aislaron la misma sustancia del amiloide de las placas seniles de pacientes con la enfermedad de Alzheimer y con el síndrome de Down. Doce meses después sugirieron que el mismo material era el constituyente principal de la degeneración neurofibrilar y que las otras moléculas que se habían aislado de esta lesión, eran moléculas que recubrían el péptido  $\beta$  A4 (esta interpretación no es aceptada universalmente). El secuenciamiento completo de la proteína  $\beta$  A4 fué hecho en 1987 por KANG *et al.* Consta de 42 ó 43 aminoácidos y deriva de una proteína normalmente producida por las neuronas, a la que se denomina la proteína precursora del amiloide (PPA). En efecto, desde que se identificó la proteína  $\beta$  A4, su reducido tamaño sugirió que derivaba de una mayor, cuyo gen podría identificarse. En 1988 varios grupos (GOLDBLADER *et al.*, 1988 TANZI *et al.*, 1988) identificaron y decodificaron el gen de la proteína PPA, que se halla en el brazo largo del cromosoma 21. La búsqueda del gen en el cromosoma 21 fué facilitada por el reconocimiento que los enfermos mongólicos (trisomía 21) muestran muy precozmente signos neuropatológicos de Alzheimer. Resumiendo lo señalado hasta el momento se puede decir que en la enfermedad de Alzheimer se produce el acúmulo intracerebral de un péptido llamado  $\beta$  A4, que deriva de una proteína, la PPA, normalmente producida en el cerebro. Este acúmulo no es privativo del Alzheimer, pues se encuentra en el envejecimiento normal, el síndrome de Down, el complejo Parkinson-Demencia de Guam y la angiopatía amiloidea. En lo que respecta a la proteína  $\beta$  A4, sus efectos pueden

variar según su concentración. Según YANKNER *et al.* (1990), a bajas concentraciones es neurotrófica al menos sobre neuronas en fase de desarrollo; sin embargo a concentraciones elevadas, como las que se ven en el Alzheimer es neurotóxica. Estos estudios han sido hechos *in vitro* y se desconoce si pueden aplicarse a las neuronas *in vivo*. Sea como fuere la neurotoxicidad del amiloide es mayor si se halla asociado al NGF (factor de crecimiento neuronal) como lo sugieren los estudios de YANKNER y su grupo (1991). Una de las preguntas que se plantean en la actualidad los investigadores es ¿Cuál es el rol de la PPA?

#### *La proteína precursora del $\beta$ amiloide.*

La PPA tiene una estructura que ha cambiado muy poco durante la evolución, pues se encuentra en todos los vertebrados y últimamente WHITE habría aislado, de la mosca de la fruta, un gen que sería el precursor del gen de la PPA (LE MARX, 1989). Esto indica que el gen y la proteína son muy importantes pues de otra manera no habrían sido conservados tan preciosamente durante el desarrollo de la vida. La PPA y su gen han sido en la actualidad enteramente secuenciados. Existe bajo tres formas correspondientes a otros tantos MRNA. La primera proteína en ser identificada esta formada por 695 aminoácidos (PPA-695) y tiene un enorme parecido con las proteínas de membrana. Además de la PPA 695, la PPA puede ser hecha más larga, intercalando entre los aminoácidos 289 y 290 sea una secuencia de 57 aminoácidos, lo que origina la PPA-751, sea una secuencia de 76 aminoácidos, lo que da origen a la PPA-770. El segmento intercalado tiene la conformación de un

péptido, del tipo Kunitz, inhibidor de las proteasas, cuya función es inhibir la proteólisis. En otras palabras la PPA puede ser hecha incluyendo un segmento inhibidor de la proteólisis o sin ese segmento. Vale la pena recalcar que los ejemplares de PPA que contienen la secuencia "homóloga del péptido Kunitz" pueden inhibir *in vitro* la tripsina (SELKOE, 1990). BEYREUTHER (1989), a propuesto que la proteína se halla insertada en la membrana neuronal, fundamentalmente a nivel de los terminales axonales (PRICE, 1989). El extremo carboxilo es intracelular y el aminada es extracelular. La secuencia que da origen al  $\beta$  A4 se halla situada junto a la unión entre la porción transmembranaria y la porción extracelular. Parte del  $\beta$  A4 proviene de aminoácidos transmembranarios (en número de 12 a 14) y parte de aminoácidos extracelulares (en número de 24 a 28). Cada uno de los tres tipos de PPA son producidos por tres tipos diferentes de mRNA, resultantes de un ensamblaje (*splicing*) diferente del mRNA. Estos mRNA se encuentran en varios tejidos del organismo con un predominio cerebral, renal, cardíaco y esplénico. En el cerebro el mRNA del PPA predomina en aquellas regiones en que las lesiones de la enfermedad de Alzheimer son más abundantes (lóbulo temporal, frontal, núcleo basal y locus coeruleus). El análisis cualitativo de los tres tipos de mRNA muestra que la PPA-695 (sin inhibidor de las proteasas) predomina en las regiones asociativas de la corteza. Aunque todavía no se conoce la función de la PPA, se han propuesto numerosas teorías. Se sabe que por lo menos parte de la PPA es secretada luego de un clivaje enzimático. Su vida media es de unos 30 minutos y sus residuos -COOH se pueden encontrar en el LCR (SISODIA *et*

al., 1990). Los estudios de estos autores demuestran que el péptido  $\beta$  A4 no es un producto del metabolismo normal de la PPA. En efecto, normalmente el clivaje de la proteína (para poder ser excretada libre de su anclaje intracelular) se hace en un lugar situado dentro de la región del  $\beta$  A4, probablemente 11 residuos por fuera de la membrana (DREYFUS, 1990). La función de las porciones de PPA secretadas no se conoce con precisión pero dos interpretaciones se han hecho. Sea que se comporten como inactivadores de las proteasas serínicas en el medio extracelular. Al respecto es importante señalar que se ha encontrado que las porciones NH<sub>2</sub> terminales de las PPA 751 y 770 son idénticas a la nexina II, un inhibidor de la proteinasa. Una vez secretada en el medio extracelular la porción NH<sub>2</sub> de la PPA podría unirse nuevamente a la célula como un complejo proteinasa-inhibidor y ser internalizada (SELKOE, 1990).

#### *Función de la PPA*

Aunque su función no es conocida tiene que ser importante pues es una proteína conservada durante los muchos milenios de la evolución. Se plantean dos hipótesis:

- 1) Se trata de una proteína que promueve o mantiene las conexiones entre las células nerviosas (defendida sobre todo por MASTER y su escuela). Esta hipótesis tiene a su favor los siguientes argumentos:
  - La PPA es una proteína de membrana que ha sido observada migrar a lo largo del axón.
  - Las placas seniles se forman en las sinapsis.

- 2) Es una proteína necesaria para el crecimiento o para la supervivencia de las neuronas. A favor de esta teoría se halla el hecho que WHITSON, COTMAN y SELKOE han producido un péptido sintético, que encierra los 28 primeros aminoácidos del  $\beta$  A4 y que prolonga la supervivencia de las neuronas mantenidas en cultura.

Sea cual fuere la función de la PPA, la pregunta esencial que uno debe hacerse, es qué ocurre de anormal en el cerebro como para provocar la precipitación del  $\beta$  A4, lo que nos lleva a interrogarnos por la fisiopatogenia del Alzheimer.

#### *Fisiopatogenia*

Todo el mundo está de acuerdo en aceptar que la enfermedad se produce gradualmente en muchos años. En efecto, la formación de las placas, la degeneración neurofibrilar y los depósitos vasculares de amiloide comienzan décadas antes del inicio de los síntomas, como lo han podido demostrar varios autores. En lo que hay diferencias de opinión es en el desarrollo fisiopatológico íntimo de la enfermedad.

En lo que respecta al  $\beta$  A4 todo parece demostrar que su acúmulo comienza bajo la forma de un material no filamentoso, llamando difuso a preamiloideo. Los estudios en la enfermedad de Down sugieren que los depósitos preamiloideos comienzan antes que las otras alteraciones citopatológicas de la enfermedad de Alzheimer (SELKOE, 1990).

El acúmulo de  $\beta$  A4 se produce normalmente, pero de manera moderada, en el sujeto de edad en varias especies de mamíferos, como el hombre, el mono y el perro. Lo que indica que poseen los dis-

positivos necesarios para generar el amiloide a partir del PPA. Estos dispositivos son alternativos a la vía metabólica que cliva el PPA en condiciones "normales".

No se conoce cuál es la razón que llevaría a un acúmulo exagerado de  $\beta$  A4 en los sujetos con Alzheimer, ni siquiera puede afirmarse a ciencia cierta que este acúmulo sea el responsable de las lesiones. Pero algunas hipótesis pueden avanzarse para responder a ambas preguntas. Para algunos, la acumulación del  $\beta$  A4 causa la destrucción neuronal y sináptica. Varios estudios recientes tienden a atribuir un rol neurotóxico al  $\beta$  A4. Como ejemplo señalaremos los trabajos de YANKNER y colaboradores citados más arriba y sobretudo el reciente estudio de FLOOD, MORLEY y ROBERTS (1991). Estos autores han demostrado que la inyección intracerebral de un fragmento, que contiene los 28 primeros aminoácidos de la  $\beta$  A4, tiene un efecto amnesiante en ratones. Este efecto es proporcional a la dosis de  $\beta$  A4 administrada.

Los trabajos de PALMERT *et al.* (1990) muestran que el procesamiento enzimático de la PPA tiende a variar con la edad y que los cambios son más acentuados en aquellos que desarrollan un Alzheimer. Estos autores han encontrado que en el LCR existen por lo menos tres productos derivados de la PPA (uno de 125 Kda, otro de 105 Kda y un tercero de 25 Kda). La proporción de estas sustancias cambia con la progresión de la edad, en que se produce un aumento del derivado de 25 Kda y una disminución del de 105 Kda. Estas modificaciones son más acentuadas en los pacientes que desarrollan una demencia y son proporcionales al grado de la demencia. Ninguno de los derivados "normales" por ellos estudia-

dos contiene enteramente toda la secuencia del  $\beta$  A4, pues el clivaje se hace normalmente en medio de esta secuencia. Sin embargo bastaría una modificación ligera en el lugar del clivaje para que el  $\beta$  A4 se acumule en exceso y produzca efectos tóxicos neuronales. Recientemente, el equipo dirigido por T. HARDY y R. WILLIAMSON (GOATE, CHARTIER-HARLIN, MULLAN *et al.*, 1991) ha aportado una prueba experimental de como ocurriría este proceso. Para ello han estudiado una familia inglesa en la que dos hermanos habían desposado a dos hermanas. En aquellos miembros de la familia que sufren una enfermedad de Alzheimer y sólo en ellos, se encontró una mutación puntiforme y única del gen de la PPA. Esta mutación ocurre en el nucleótido 2149 del ADNc y origina el reemplazo de una valina por una leucina. Este cambio se produce en la posición 717 de la PPA-770 que es la que ha sido estudiada por el grupo de investigadores. Su posición es pues intramembranaria. El resultado esencial de esta mutación es aumentar la hidrofobicidad de la porción transmembranaria de la PPA y por lo tanto de reforzar su anclaje intramembranario. De esta manera se podría comprender la ruptura anormal de la proteína en la enfermedad de Alzheimer, que normalmente se produce en parte de la secuencia extramembranaria del  $\beta$  A4. Puede pensarse que en una proteína fuertemente unida a la membrana el clivaje se produzca en su porción transmembranaria originandose el  $\beta$  A4. Esta misma anomalía ha sido encontrada en una familia americana no emparentada con la familia inglesa. Pero no ha podido demostrarse en otras 17 familias examinadas, en las que, sin embargo, la anomalía estaba ligada al cromosoma 21. Por lo tanto la

heterogeneidad genética de la enfermedad de Alzheimer parece evidente, aún en las formas familiares. Esta heterogeneidad puede situarse a dos niveles (DREYFUS, 1991):

a) **A nivel cromosómico:** muchas formas familiares de la enfermedad de Alzheimer, sobretudo las llamadas preseniles (antes de los 65 años), se presentan relacionadas con una anomalía del cromosoma 21. Las formas tardías (seniles) y las esporádicas no parecen estar ligadas a este cromosoma.

a) **A nivel del locus:** los primeros estudios de localización del gen en las formas familiares habían responsabilizado a un gen del cromosoma 21 diferente del gen de la PPA. Sin embargo, el estudio señalado más arriba nos obliga a revisar las conclusiones de hace algunos años, sin que se pueda negar los hallazgos anteriores. Se puede suponer que existen casos debidos a una anomalía cualitativa de la proteína PPA, originada en una mutación de su gen. Otros casos, se producirían por la anomalía de un gen o de una secuencia reguladora situados también en el cromosoma 21, pero diferentes del gen de la PPA. En este sentido no podemos olvidar que el aumento de PPA, como se vé en la enfermedad de Down, provoca un síndrome del tipo Alzheimer. Por otro lado, ADLER *et al.* (1991), han observado en los fibroblastos senescentes mantenidos en cultura, un aumento de la expresión de la PPA, lo que podría inducir a pensar que el acúmulo de PPA en las formas no familiares de Alzheimer (o en algunas de ellas) se

hallaría en relación con su hiperproducción.

La PPA podría pues ejercer sus efectos nefastos sea por un efecto cualitativo, una mutación impidiendo su degradación normal; sea por un efecto cuantitativo, en el que la hiperproducción de PPA lleva a una imposibilidad para degradar correctamente el exceso. En ambos casos se produce un depósito anormal de  $\beta$  A4 que lesionaría el sistema nervioso central (recordemos los estudios citados más arriba que le atribuyen un efecto neurotóxico). Vale la pena recalcar que los estudios de VAN BROECKHOVEN *et al.* (1990) sugieren que una mutación del gen de la PPA puede favorecer el acúmulo de  $\beta$  A4 y su depósito anormal.

Para SELKOE el acúmulo de  $\beta$  A4 es normal en los ancianos, pero en los pacientes con Alzheimer el péptido no es normalmente removido, tal vez porque predomina el PPA con actividad antiproteolítica. Para otros investigadores el acúmulo de amiloide es más bien el resultado de la degeneración neuronal. Una posibilidad podría ser que los cerebros alzheimerizados produzcan cantidades excesivas de PPA, en un esfuerzo por contrarrestar la muerte de las neuronas, secundaria a otra causa. La PPA en exceso no sería degradada convenientemente, originando el  $\beta$  A4 y por otro lado promovería el crecimiento indiscriminado de dendritas y axones, los que contribuirían a la formación de las placas.

Una alternativa podría ser que el defecto primario sea una imposibilidad para mantener las conexiones neuronales, las membranas pre y post-sinápticas separadas dejarían escapar el  $\beta$  A4, cuyas moléculas se ensamblarían para originar el corazón de las placas.

Cualquiera de las hipótesis avanzadas hace uso de un paso esencial en la fisiopatogenia: la degradación de la PPA. Como es de esperar, en tales condiciones, uno de los campos más explorados es la búsqueda de las enzimas (proteasas) que la degradan. Desgraciadamente hasta el momento no se han identificado. Pero la investigación no ha sido infructuosa totalmente. En efecto, dentro de la placa a ABRAHAM y POTTER (1987) han identificado una enzima llamada la -antiquimotripsina, que tiene una actividad inhibidora de las proteasas. Esta enzima, presente en las placas y en los depósitos vasculares de la angiopatía hemorrágica, podría tener una función en la génesis del amiloide al impedir la degradación normal de la PPA (cuya secreción se hace rompiendo la proteína al interior de la secuencia que da origen al  $\beta$  A4). Al no poderse clivar normalmente la proteína o parte de ella persistiría anómalamente. Vale la pena recordar al respecto que la PPA puede ser producida con o sin una secuencia inhibidora de las proteasas.

Hasta el momento, sin embargo, no ha sido posible precisar si la presencia de la secuencia inhibidora favorece o impide el acúmulo de amiloide. Recientemente JOHNSON *et al.* (1990) han realizado un estudio cuantitativo en las células piramidales del hipocampo, por medio de la técnica de la hibridización *in situ*. Han demostrado un aumento al doble de la relación ARNm de la PPA-751/ARNm de la PPA-695 en los pacientes con Alzheimer cuando se los compara con sujetos sin Alzheimer. Encontraron que la mayoría de las neuronas piramidales del hipocampo poseen ambos transcritos y que el aumento de la relación mRNA PPA-751/mRNA PPA-695 no se debe a una disminución del ARNm de APP 695.

Lo que contrasta con estudios previos de estos mismos autores en los que obtenían resultados semejantes, pero en los que el aumento de la relación se debía aparentemente a una disminución del ARNm de la PPA-695. Por lo tanto es difícil interpretar cual es la función de uno y otro tipo de PPA en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. Existe evidencia no concluyente que la PPA se produce en cantidades excesivas en las zonas cerebrales en que se acumula el amiloide. Esto ha llevado a preguntarse por los mecanismos que controlan la expresión del gen PPA, que parece estar más activo en las áreas encefálicas en que predomina la degeneración. Su actividad excesiva puede explicarse por un factor foráneo al gen. En esta perspectiva dos sustancias han llamado la atención de los estudiosos: la interleukina 1 y el NGF.

La interleukina 1 es una proteína con funciones múltiples, la más conocida de las cuales es la inducción de la respuesta inflamatoria. GOLDBERGER ha demostrado recientemente que la interleukina 1 estimula la expresión del gen PPA. Por su lado GRIFFIN ha encontrado un aumento de la interleukina 1 en los cerebros de pacientes con Alzheimer y síndrome de Down, la que parecería ser producida por las células microgliales. Según este autor la interleukina se eleva mucho antes que comience la formación de las placas seniles.

La otra sustancia que podría controlar la expresión del gen es el NGF (factor de crecimiento neuronal), que ha sido implicado numerosas veces en la enfermedad. Por otro lado no puede ponerse de lado nuevos factores tróficos, pues las secuencias reguladoras del gen tienen una constitución especial, que por ejemplo las hace sensibles a las variaciones de temperatura.

### Etiología

Varias teorías se han avanzado para explicar la enfermedad. Mencionaremos las que se hallan más en voga en la actualidad.

- 1) **Genética.** Sea cual fuere el mecanismo que lleve a la degeneración neuronal, varios argumentos apuntan hacia una alteración genética en la enfermedad. El más importante de todos está representado por los estudios epidemiológicos en los familiares de pacientes con demencia de Alzheimer. Se ha encontrado en repetidas oportunidades que existe una predisposición familiar a la enfermedad. En efecto, por un lado se conoce desde hace muchos años el Alzheimer llamado familiar, que representa el 10% de todos los casos. Por otro lado se ha demostrado, por medio de seguimientos prolongados, que los familiares de pacientes muertos con Alzheimer, tienen mayores posibilidades de desarrollar la enfermedad que la población general. Algunos estudios habiendo llegado hasta cifras de 50%. Estos hechos han llevado a buscar cual sería el gen portador de la anomalía en las formas familiares, para poder luego extrapolarlo a las esporádicas. Dos estudios se han llevado a cabo: el de St GEORGE-HYSLOP *et al.* y el de PERICAK-VANCE *et al.* El primero fue realizado en familias con la forma temprana de la enfermedad de Alzheimer. En ellas se pudo relacionar la enfermedad con un gen situado en el cromosoma 21, diferente del que codifica para la PPA. El estudio de PERICAK-VANCE *et al.* fue hecho en pacientes con la forma tardía del

Alzheimer familiar. En él no se pudo correlacionar el mismo gen con la enfermedad; todavía no se ha encontrado el gen anormal. Los estudios genéticos mostrarían por lo tanto que la enfermedad de Alzheimer sería heterogénea en su origen, lo que obliga a los clínicos a una mayor precisión en la descripción de los casos, pues habrá que buscar correlaciones clínico-etiológicas y tal vez neuropatológicas.

- 2) **Carencia en factores tróficos: NGF**  
El hecho que la enfermedad de Alzheimer afecte de manera preponderante las neuronas colinérgicas del cerebro anterior (núcleo basal y núcleos septales) y a sus neuronas "blanco" corticales, ha hecho pensar que puede existir una relación fisiopatología entre ambas alteraciones. Sin embargo el problema que surge es el del huevo y la gallina. En otras palabras: se alteran primero las neuronas colinérgicas y su degeneración conduce a la de las neuronas corticales o el proceso es al revés. Los hallazgos de los últimos años apuntaban hacia la segunda hipótesis. En efecto, NGF es el factor trófico de sobrevivencia de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior, que se hallan situadas en el núcleo basal y en los núcleos septales. Se produce en las neuronas corticales y luego de su ligazón a receptores especiales de los axones colinérgicos, es conducido hacia el cuerpo celular en donde ejerce sus acciones tróficas. Por lo tanto la desaparición de las neuronas corticales produce una carencia en NGF con la consiguiente desaparición de las células colinérgicas. En el último año esta hipótesis ha sido atacada y aun-



que tiene todavía numerosos adeptos habrá que esperar nuevos trabajos para su confirmación (PESCHANSKI, 1990). Señalemos que recientemente YANKNER *et al.* (1991b) han encontrado un aumento del NGF en la corteza de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

3) Factores tóxicos. Dos tipos de tóxicos pueden invocarse: externos y endógenos.

a) Tóxicos exógenos: El más invocado fue el aluminio, pero esta posibilidad ha sido prácticamente desechada.

b) Tóxicos endógenos: las excitotoxinas. Desde fines de los años 60 OLNEY (NOTHIAS y PESCHANSKI, 1990) había demostrado que el glutamato en fuertes dosis es tóxico para el cerebro de ratas recién nacidas, lo que llevó a su supresión de los alimentos para bebés. En la actualidad sabemos que el glutamato es un neurotransmisor excitador ampliamente diseminado en el cerebro y la médula y que la acción tóxica del glutamato exógeno depende de la presencia de glutamato presináptico, es decir que destruye las neuronas que poseen receptores para él. Se supone que el glutamato produce una gran excitación de neuronas, las que se llenan de sodio, calcio y agua y se destruyen. En la patogenia de la destrucción el  $Ca^{++}$  tendría una función determinante (ALBERTS, 1990). En efecto, su ingreso y acúmulo al interior de la neurona desencadena una serie de reacciones celulares como la activación de varias proteasas, lipasas, y moduladores

(calpaina, proteína kinasa C, fosfolipasa C, xantina oxidasa). Eventualmente la liberación de radicales libres lleva a la destrucción de las membranas celulares. El glutamato tiene una estructura similar a varias sustancias, las más representativas son: el ácido N-metil-D-aspartico, el ácido kaínico, el quisqualato, el ácido quinolínic y el aspartato. Estas sustancias se agrupan bajo el nombre de aminoácidos excitadores (AAE). En la práctica los receptores del glutamato se pueden clasificar según sean sensibles a una de las tres primeras sustancias (últimamente el receptor activado por el quisqualato ha recibido el nombre de receptor AMPA porque es activado por el ácido amino-3-hidroxi-5-mentil-isoxazol-4-propiónico o AMPA, BOULTER *et al.*, 1990). Recientemente se ha sugerido que los excito-tóxicos o tóxicos excitadores juegan un rol en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas (los excito-tóxicos se hallan representados por el glutamato y sustancias afines). El primer aviso vino del hallazgo que la inyección de kainato en los ganglios basales de la rata producía un modelo animal de corea de Huntington (COYLE y SCHWARCZ, 1976). Este hallazgo condujo al aislamiento de una excito-toxina endógena aumentada en el estriado de los pacientes con Huntington: al ácido quinolínic (HEYES *et al.*, 1985). Por su lado estudios experimentales han demostrado que antagonistas del receptor N-metil-d-aspartico del

glutamato, protege a los animales del efecto de la isquemia cerebral (SIMON *et al.*, (1984) y de la hipoglicemia (WICLOCH, 1985), como si las excitotoxinas jugaran un rol en las lesiones debidas a la isquemia y la hipoglicemia. Recientemente se ha encontrado en la médula de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (PLAITAIKIS *et al.*, 1988) un aumento de ác. quinolínico. Por su parte, los estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer, han mostrado una mayor sensibilidad de los receptores neuronales de glutamato (GREENAMYRE *et al.*, 1985). Los que fijan con mayor afinidad aminoácidos excitadores. El mismo trabajo puso en evidencia una pérdida selectiva de neuronas en las regiones ricas en tales receptores tanto en la corea de Huntington como en la enfermedad de Alzheimer. No es imposible que una susceptibilidad genética conduzca a una sensibilidad mayor de ciertas neuronas a las excito-toxinas ingeridas o endógenas. Recientemente, KOH *et al.* (1990) y COTMAN (citado por TAYLOR, 1991) han encontrado una relación entre la excito-toxicidad y el depósito de  $\beta$  A4. En efecto, han encontrado que la proteína  $\beta$  A4 puede aumentar la neurotoxicidad

de los aminoácidos excitadores. Sin embargo es importante señalar que recientemente (TETTELBAUM *et al.*, 1990) se ha demostrado que la intoxicación por el ácido domóico, una excito-toxina exógena que puede acumularse en los mariscos, produce una pérdida selectiva de neuronas en el hipocampo y la amígdala pero respeta las otras neuronas corticales, así como las de los núcleos basal y septal. Este estudio neuropatológico podría considerarse como un argumento contrario a la función de las excito-toxinas, endógenas o exógenas, como agentes patogénicos en la enfermedad de Alzheimer y en las otras enfermedades neurodegenerativas como la corea de Huntington y la ELA, pues no hay superposición de las lesiones histopatológicas. Los enormes avances, en la comprensión de la enfermedad de Alzheimer que se han hecho en los últimos años, hacen esperar que pronto no se oirán más comentarios como el de las dos hijas del rey Lear (Regania y Gonerilla):

"Ya veis a qué mudanzas está sujeta su ancianidad... no indica sino con harta evidencia el enflaquecimiento de su razón"

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Kognitiven Aspekte bei ältern Patienten untersucht. In Beziehung mit "geistlicher Konfution" (Delirium) und Dementia hatte der Verfasser die psychopathologie, Klinik, Differential Diagnose und Etiologie festgestellt. Beim Delirium wurde die Therapie und bei der Dementia die Physiopathologie und molekulare Biologie studiert.

BIBLIOGRAFIA

1. ADLER, M. J., CORONEL, C., SHELTON, E. *et al.* (1991): "Increased gene expression of Alzheimer disease  $\beta$ -amyloide precursor protein in senescent cultured fibroblasts", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *88*: 16-20.-
2. ALBERS, G. W. (1990): "Potential therapeutic uses of N-Methyl-D-Aspartate antagonist in cerebral ischemia", *Clinical Neuropharmacology*, *13*: 177-197.-
3. BERR, C. (1989): "Epidemiologie des démences scéniles et de la démence de type Alzheimer". En *La Maladie d'Alzheimer*, O. Guard & M. Bernard (eds.), Medsi/Mcgraw-Hill, Paris.-
4. BRION, S. & PLAS, J. (1989): "Lésions élémentaires", En *La Maladie d'Alzheimer*, O. Guard & M. Bernard (eds.), Medsi/Mcgraw-Hill, Paris.-
5. BORSOTTI, J. P. (1989): "Amylose vasculaire cérébrale". En *La Maladie d'Alzheimer*, O. Guard & M. Bernard, (eds.), Medsi/Mcgraw-Hill.-
6. BOULTER, J. HOLLMANN, M., O'SHEA-GREENFIELD, A. *et al.* (1990): "Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes", *Science*, *249*: 1033-1037.-
7. BRUERA, E., CHADWICK, S., WEINLICK, A., MACDONALD, N. (1987): "Delirium and severe sedation in patients with terminal cancer". *Cancer Treat.*-
8. COYLE, J. T. & SCHAWARCZ, R. (1976): "Lesion of striatal neurons with kainic acid provides a model for Huntington's chorea", *Nature*, *263*: 244-246.-
9. DELACOURTE, A & DEFOSSEZ, A. (1986): "Alzheimer disease: Tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments", *J. Neurol. Sci.*, *76*: 173-186.-
10. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS (1987): *DSM III-R*. 3rd. ed. rev. American Psychiatric Press, Washington, D. C.-
11. DIVRY, P. (1936): "Confrontation morphologique et histochimique de l'amyloide et des productions analogues du cerveau sénil", *J. Belge Neurol.* *41-42*: 141-158.-
12. DREYFUS, J. C. (1990): "Le peptide  $\beta$  A4 qui s'accumule dans la maladie d'Alzheimer provient d'une protéolyse anormale du précurseur", *Médecine et Sciences*, *6*: 602-603.-
13. DREYFUS, J. C. (1991): "Une lésion moléculaire sur le chromosome 21 dans la maladie d'Alzheimer", *Médecine et Sciences*, *7*: 294-295.-
14. ERKINIUNTI, T., WIKSTROM, J., PALO, J. & AUTIO, L. (1986): "Dementia among medical inpatients: evaluation of 2000 consecutive admissions", *Arch. Intern. Med.* *146*: 1923-1926.-
15. ESCH, F. S., KEIM, P. S., BEATTIE, E. C. *et al.* (1990): "Cleavage of amyloid  $\beta$  peptide during constitutive processing of its precursor", *Science*, *248*: 1112-1124.-
16. FLOOD, J., MORLEY, J. & ROBERTS, E. (1991): "Proceedings of the National Academy of Science", *88*: 8363-8366.-
17. FOLSTEIN, M. F., WARREN, A. & MCHUGH, P. R. (1988): "Heterogeneity in Alzheimer disease: an exercise in the resolution of a phenotype", Discussion in *Neurosciences*, vol. 5, N° 3, 85-89.-
18. FRANGIONE, B. (1988): "Systemic amyloidosis and cerebral amyloid angiopathy". En *Molecular Genetic Mechanisms in Neurological disorders*, P. Brown, C. L. Bolis, & C. Gajdusek (eds). Discussion in *Neurosciences*, *5*: 79-84.-
19. GAMBARELLI, D. & TOGA, M. (1989): "Ultrastructure des lésions cérébrales". En *La Maladie d'Alzheimer*, O. Guard & M. Bernard (eds.), Medsi/Mcgraw-Hill, Paris.-
20. GLENNER, G. G. & WONG, C. W. (1984): "Alzheimer's disease: initial report or the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein", *Biochim. Biophys. Res. Commun.* *120*: 885-890.-
21. GOATE, A., CHARTIER-HARLIN, M. C., MULLAN, M. *et al.* (1991): "Segregation in a missense mutation in the amyloid precursor gene with familial Alzheimer's disease", *Nature*, *349*: 704-709.-
22. GOLDBABER, *et al.* (1988): "Multiple forms of amyloid  $\beta$  protein precursor mRNA". En *Molecular Genetic Mechanisms in Neurological disorders*, P. Brown, C. L. Bolis & C. Gajdusek, (eds). Discussion in *Neurosciences*, *5*: 39-40.-
23. GREENAMYRE, J. T. *et al.* (1985): "Alterations in L-glutamate binding in Alzheimer's and Huntington's diseases", *Science*, *227*: 1496-1499.-
24. GUARD, O. (1989): *Maladie d'Alzheimer Présénile (forme sporadique): Etude clinique a propos de 91 cas personnels*. En *La Maladie d'Alzheimer*, O. Guard & M. Bernard (eds), Medsi/Mcgraw-Hill, Paris.-
25. HEYES, M. P., GARNETT, E. S. & BROWN, R. R. (1985): "Normal excretion of quinolinic acid in Huntington's disease", *Life Sci.*, *37*: 1811-1816.-
26. HUANG, L. F., CARTWRIGHT, W. & HUI, T. W. (1989): "The economic cost of senil Dementia in the United States in 1985", *Public Health Rep.* *103*: 3-7.-
27. HODKINSON, H. M.

- (1976): "Common symptoms of disease in the elderly", Oxford Blackwell.— 28. JOHNSON, S. A., McNEILL, T., CORDELL, B. & FINCH, C. E. (1990): "Relation of neuronal APP-751/APP-695 mRNA ratio and neuritic plaque density in Alzheimer's disease", *Science*, 248: 854-860.— 29. KANG, J. *et al.* (1987): "The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell surface receptor", *Nature*, 325: 733-736.— 30. KOH, *et al.* (1990): *Brain Res*, 533: 315. Citado en Neurosciences facts: Fidia Research Foundation: Pathology of Alzheimer's disease, Vol. 2, number 5.— 31. LE MARK, J. (1989): "Brain Protein yields clues to Alzheimer's disease", *Science*, 243: 1604-1606.— 32. LIPOWSKI, Z. J. (1989): "Delirium in the elderly patient", *N. Eng. J. Med.* 320: 578-582.— 33. MASDEU, J. C. (1990): "Comunicación en el IV Curso en Español de la Academia Americana de Neurología, Florida.— 34. MASTERS, C. L., MARTINS, R., SIMMS, G. *et al.* (1988): "Cerebral amyloidosis in Alzheimer disease and the unconventional virus diseases", In *Molecular Genetic Mechanism in Neurological Disorders*, P. Brown, C. L. Bolis, C. Gajdusek (eds.) *Discussion in Neurociencias*, 5: 51-57.— 35. MORRIS, J. C., HEYMAN, S., MOHS, R. C. *et al.* (1989): "The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment in Alzheimer's disease". *Neurology*, 39: 1159-1164.— 36. NOTHIAS, F. & PESCHANSKI, M. (1990): "Neuro-diététique: la neurotoxicité du glutamate" *Médecine et Sciences*, 6: 394-395.— 37. PALMERT, M. R. *et al.* (1990): "Soluble derivatives of the  $\beta$  amyloid protein precursor in cerebrospinal fluid: Alteration in normal aging and in Alzheimer's disease", *Neurology*, 40: 1028-1034.— 38. PERICAK-VANCE, M. A. *et al.* (1988): "Genetic linkage studies in late onset Alzheimer disease families", En *Molecular Genetic Mechanism in Neurological Disorders*, P. Brown, C. L. Bolis & C. Gajdusek (eds.). *Discussion in Neurociencias*, 5: 91-97.— 39. PESCHANSKI, M. (1990): "NGF et Alzheimer, le débat reste ouvert", *Médecine et Sciences*, 6: 312.— 40. PLAITKIS, *et al.* (1988): "The neuroexcitotoxic aminoacids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis", *Ann. Neurol.*, 24: 446-449.— 41. SELKOE, D. J. (1978): "Cerebral Aging and Dementia", En *Current Neurology*, Vol. 1, H. R. Tyler & D. M. Dawson (eds). Houghton Mifflin Professional Publishers, Boston.— 42. SELKOE, D. J. (1990): "Deciphering Alzheimer disease: the amyloid precursor protein yields new clues", *Science*, 248: 1058-1060.— 43. SIMON, Z. R. P., SWAN, J. H., GRIFFITHS, T. *et al.* (1984): "Blockade of NMDA receptors protect against ischaemic damage in the brain", *Science*, 226: 850-825.— 44. SISODIA, S. S., KOO, E. H., BEYREUTHER, K. *et al.* (1990): "Evidence that  $\beta$  amyloid protein in Alzheimer's disease is not derived by normal processing", *Science*, 248: 492-495.— 45. SMETZ DE Y. & SPALTZ, J. M. (1989): "Alzheimer, sa vie, son oeuvre", En *La Maladie d'Alzheimer*, O. Guard & M. Bernard (eds.). Medsi/McgrawHill.— 46. ST. GEORGE-HYSLOP, *et al.* (1988): "Molecular genetics approaches to familial Alzheimer disease", En *Molecular Genetic Mechanisms in Neurological Disorders*, P. Brown, C. L. Bolis & C. Gajdusek (eds.) *Discussion in Neurociencias*, 5: 89-91.— 47. TANZI, R. E. *et al.* (1988): "Molecular biology of the Alzheimer's amyloid peptide precursor gene", En *Molecular Genetic Mechanism in Neurological Disorders*, P. Brown, C. L. Bolis & C. Gajdusek (eds.) *Discussion in Neurociencias*, 5: 47-51.— 48. TAYLOR, R. (1991): "A lot of excitement about neurodegeneration", *Science*, 252: 1380-1381.— 49. TETTELBAUM, R. J. *et al.* (1990): "Neurologic sequelae of Domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels", *N. Eng. J. Med.* 322: 1781-1787.— 50. TOMLINSON, B. E. & CORSELLIS, J. A. N. (1984): "Ageing and the dementias", In *Greenfield's Neuropathology*, Edward Arnold Pub.— 51. VAN BROECKHOVEN, C., HAAN, J., BARKER, E. *et al.* (1990): "Amyloid  $\beta$  protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch)", *Science*, 248: 1120-1122.— 52. WICLOCH, T. (1985): "Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by a N-menthyl-D-aspartate antagonist", *Science*, 230: 681-683.— 53. YANKNER, B. A., DUFFY, L. K. & KIRSCHNER, D. (1990): "Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid  $\beta$  protein: reversal by tachymin neuropeptides", *Science*, 250: 279-282.— 54. YANKNER, B. A. *et al.* (1991): Citados en Alzheimer Actualités, Junio de 1991. Fondation IPSSEN.— 55. YANKNER, B. A., KOWALL, N. & CHEN, M. (1991b): "Nerve Growth Factor is increase in Alzheimer's disease", *Neurol.* 41, suppl: 270.