

Enfermedades degenerativas y demencia

(Degenerative illnesses and dementia)

Gómez Beldarrain, Marian

Hospital de Galdakao. Serv. de Neurología. Bº Labeaga, s/n.
48960 Galdakao

BIBLID [1577-8533 (2004), 6; 53-62]

Recep.: 18.02.2003

Acep.: 22.07.2004

Demencia es la pérdida de capacidades intelectuales en la edad adulta que conlleva una pérdida de autonomía por parte del individuo. La causa más frecuente es la Enfermedad de Alzheimer, seguida de la demencia vascular y de otras enfermedades degenerativas. La edad es un factor de riesgo para padecer demencia, pero envejecer no significa enfermar. El envejecimiento cerebral puede ser modificado con diferentes estilos de vida .

Palabras Clave: Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo y prevención. Envejecimiento cerebral.

Helduaroen gaitasun intelektuak galtzeari dementzia deritza eta gizabanakoaren autonomiaren galera dakar. Kausarik ohikoena Alzheimer gaixotasuna da, gero dementzia baskularra eta beste endekapenezko gaixotasunak datoz. Adina arrisku faktore bat da dementzia jasateko, baina zahartzeak ez du gaixotzea esan nahi. Garun zahartzea aldaturik gerta daiteke bizimolde desberdinen bidez.

Giltza-Hitzak: Dementzia. Alzheimer gaixotasuna. Arrisku eta prebentzio faktoreak. Garun zahartzea.

La démence est la perte de capacités intellectuelles à l'âge adulte qui entraîne une perte d'autonomie de la part de l'individu. La cause la plus fréquente est la Maladie d'Alzheimer, suivie de la démence vasculaire et d'autres maladies dégénératives. L'âge est un facteur de risque pour souffrir de démence, mais vieillir ne signifie pas être malade. Le vieillissement cérébral peut être modifié par des styles de vie différents.

Mots Clés: Démence. Maladie d'Alzheimer. Facteurs de risque et prévention. Vieillissement cérébral.

INTRODUCCIÓN

Envejecer no significa enfermar. Los efectos de la edad biológica se distinguen perfectamente de los efectos de las enfermedades degenerativas sobre el sistema nervioso central (SNC) ya que el proceso de envejecer no es suficiente para producir ninguna enfermedad.

La limitación del periodo de vida en ausencia de enfermedad implica procesos que son distintos de la enfermedad y posiblemente tienen un componente genético. El SNC controla el tiempo de vida; hay gran relación entre el “estado” del cerebro de una persona y su estado físico.

El envejecimiento podría ser definido como el declinar, asociado a la edad, de la capacidad de un órgano o sistema somático para adaptarse al medio. Hay varias teorías que tratan de explicar este hecho. Entre ellas citaremos la teoría de los “radicales libres”, estos son sustancias tóxicas, producto del metabolismo celular, que se acumulan durante años y acaban matando las células. Por otro lado no disponemos de demasiado buenos sistemas de reparación de tejidos ya que posiblemente es ventajoso para la especie que haya reproducción y nuevos sujetos. Otras teorías suponen que envejecer es el resultado de mutaciones que aparecen con el tiempo en el DNA celular, lo que conlleva una alteración en su funcionamiento, por último hay una teoría mitocondrial que apoya el hecho de que estos órganos celulares vayan agotando su capacidad de obtener azúcar y respirar y por ello la célula muere.

A pesar de que el proceso de envejecimiento es común a todo ser humano, hay gran variabilidad en el efecto de la edad sobre los distintos sistemas, en concreto el SNC. Así, citaremos el ejemplo de Albert Einstein, genio de la física, que donó su cerebro a la ciencia. Murió a los 76 años de un aneurisma de la aorta abdominal. Su cerebro era macro y microscópicamente normal, y además su lóbulo parietal inferior, región relacionada con el razonamiento visuoespacial y matemático, era 15% más grande que el de los controles de su edad y tenía una mayor relación células gliales /neuronas, lo que supone un mayor número de sinapsis.

EFFECTOS DE LA EDAD SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) Y LA MEMORIA

Los efectos de la edad sobre el SNC son extensos pero vamos a comentar dos aspectos, un aspecto formal, es decir el efecto sobre la anatomía (o forma) del mismo y un aspecto funcional, es decir como se manifiesta clínicamente este proceso de envejecimiento.

A partir de los 50 años se va produciendo progresivamente una atrofia de estructuras cerebrales, a esa edad el peso del cerebro es de 1.4 Kg. a los 65 años es de 1.2 kg. Esta pérdida de peso se debe básicamente a la pérdida de agua. De los 30 a los 60 años, se va reduciendo el cortex cerebral en un 14%, el

hipocampo en un 35% y la sustancia blanca en un 26%. Además perdemos un 10% de neuronas (y otras se reducen de tamaño).

La sinapsis se pierden en un 20%, por este motivo se dice que incluso aunque no hubiera otro proceso patológico, para los 130 años habríamos perdido un 60% de las mismas y en ese caso estaríamos dementes. Con la edad ocurren alteraciones en los genes y por tanto cambios en la expresión de proteínas celulares (Proteosoma). Al menos en ratones se ha demostrado un aumento en la expresión de genes relacionados con inflamación, respuesta al estrés y decremento en la expresión génica para factores tróficos, metabolismo proteico y reparación de DNA. Curiosamente, estos cambios disminuían con una restricción calórica en la dieta. Recientemente se ha publicado un trabajo en personas de 75 años seguidas durante 4 años; los que consumían una dieta hipocalórica presentaban menor incidencia de demencia.

Con la edad ocurren cambios celulares diversos. Se depositan pigmentos y proteínas anómalas en diversos sistemas neuronales, como lipofucsina y acúmulos neurofibrilares (NF) formados por proteína TAU hiperfosforilada en la amígdala, hipocampo y corteza entorrinal. Se depositan placas seniles que están formadas por proteína de amiloide, rodeada de microglía activada y axones degenerados. Los vasos sanguíneos también se alteran, pierden elasticidad, se acumula amiloide en su pared y se hacen frágiles, con tendencia a sangrar.

Con pruebas funcionales como el PET cerebral se observa que el trabajo neuronal decrece, y disminuye la cantidad de neurotransmisores.

Los acúmulos de proteína TAU y amiloide ocurren así mismo en la Enfermedad de Alzheimer (EA) pero en mayor intensidad y de forma generalizada. Al contrario que en la EA, los circuitos neuronales y sinapsis se mantienen con la edad, sin embargo, a los 70 años la capacidad de “responder” a la una pérdida inesperada de neuronas (infarto cerebral o traumatismo) para mantener nuestros circuitos intactos disminuye.

En años anteriores se decía que “con la edad se pierden neuronas y estas no se regeneran”, este es un tópico o mito que parece haber caído en desuso, en vista de los resultados de algunas investigaciones recientes. En realidad se pierden muchas menos neuronas de las que se creía y solo en zonas concretas que no están relacionadas específicamente con zonas implicadas en la memoria; a pesar de que el síntoma principal del envejecimiento en el SNC es la falta de memoria. Las neuronas se mantienen en el hipocampo, parece que se pierden algunas más en los lóbulos frontales. El hecho de que el comportamiento del anciano sano se parezca más a una demencia frontal que a una EA en que degeneran los lóbulos temporales-parietales, parece apoyar este hallazgo. No solo las neuronas se afectan, la glía que recubre los axones de las mismas, la que favorece la conducción de impulsos nerviosos también se hace defectuosa por la edad, ya que está compuesta principalmente por lípidos que se oxidan con el paso del tiempo.

Otra pregunta interesante es si existe capacidad de regeneración neuronal, o si esta se pierde completamente con la edad. Desde luego en ratones que crecen en ambientes “enriquecidos” mentalmente, están demostradas la presencia de neurogénesis, la transformación de glía en neuronas y el menor depósito de lipofucsina.

¿Cómo se manifiestan o que síntomas producen en la persona todos estos cambios que hemos comentado?. En primer lugar observamos un enlentecimiento mental, los tiempos de reacción a estímulos aumentan (como hemos comentado la mielina es defectuosa). Disminuye la flexibilidad mental, es decir, la habilidad para generar nuevas ideas, soluciones y permanecer creativo. Disminuye la memoria a corto plazo, pero otras memorias que llamamos implícitas o motoras, como barrer o fregar permanecen.

Cuando se realizan exploraciones neuropsicológicas se observa que en los tests estándar de memoria, como el test de Wechsler, ningún subtest mejora, se mantiene perfecta la orientación y empeoran claramente la retención visual, verbal y asociación verbal. Respecto a la inteligencia global, que consta de dos partes, una verbal y otra manipulativa, se observa que la puntuación en capacidad verbal permanece intacta e incluso mejoran los tests de vocabulario e historietas, se mantienen los tests de información, comprensión, series de dígitos y detección de figuras incompletas, empeorando los tests en que se contabiliza el tiempo, como aritmética y clave números, que consiste en asociar un dibujo a un número determinado en un periodo de tiempo concreto. Referente a la capacidad manipulativa, que refleja la capacidad de adaptación, disminuye con la edad. Como vemos, no todas las capacidades mentales empeoran con el tiempo.

En general podríamos resumir diciendo que decae la memoria a corto plazo, episódica, la evocación de recuerdos de hechos actuales, la rapidez psicomotriz, la capacidad visuoespacial (de imaginar el espacio) y la flexibilidad mental. Mientras que se mantienen la orientación, el lenguaje y la atención.

La memoria merece un comentario más extenso, ya que es el principal síntoma del envejecimiento cerebral. A partir de los 50 años cuesta más tiempo aprender, pero cuando se aprende no se olvida más rápido. Hasta hace 10 años se creía que esto era el resultado de la pérdida neuronal en la corteza cerebral e hipocampo, que son regiones críticas para el aprendizaje. Esto es incorrecto, ya que no se aprecia disminución de neuronas en el hipocampo de ancianos sanos. Se ha observado, en monos, que el número de neuronas se mantiene en el hipocampo a pesar de que estos animales presenten fallos de memoria por su edad, sin embargo disminuye su número en núcleos subcorticales (núcleo basal de Meynert, núcleo cerúleo, sustancia negra), lo que conlleva una disminución de neurotransmisores, entre ellos la acetilcolina, básica para esta función, además, como hemos comentado, la mielina es menos eficaz por peroxidación.

Así que la combinación de disminución de neuronas en núcleos subcorticales, la disminución en la neurotransmisión, junto con alteraciones de la mielina producen deficiencias en la estructura sináptica, especialmente en el hipocampo, que conlleva a la alteración de la memoria con la edad. La disfunción sináptica se manifiesta como pérdida de memoria porque son la memoria y el aprendizaje las funciones cerebrales que dependen del continuo cambio en la morfología sináptica.

Los cambios que ocurren en la memoria en los pacientes con demencia son diferentes a los del envejecimiento normal. En la EA lo que se aprende, si se llega a aprender, no se retiene. La base de este trastorno es que existe una patología cortical evidente con pérdida neuronal, especialmente en la corteza cerebral y en la corteza entorrinal que se encarga de activar el hipocampo, con lo que la falta de memoria es importantísima. Los estudios volumétricos con RMN apoyan esta pérdida neuronal con atrofia del parénquima secundaria.

DEMENCIA Y OTRAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SNC

Demencia es la pérdida de capacidad intelectual, previamente adquirida, en la edad adulta. Esta pérdida debe afectar a más de una función cerebral, no solo a la memoria.

La causa más frecuente de demencia en nuestro medio es la EA, después la demencia vascular, la mixta y las otras enfermedades degenerativas del SNC. En Japón y entre la raza negra es la vascular la más frecuente.

Un término interesante es el de “Deterioro Cognitivo Incipiente” (DCI). Se trata de un trastorno de memoria algo más avanzado que lo esperado por edad. Que posiblemente es un estadio intermedio entre la normalidad y EA. En un estudio de seguimiento a 5 años de pacientes que cumplían criterios de DCI se observó que 30% murieron, a un ritmo 1,7 más alto que sin DCI; 34% desarrollaron EA, a un ritmo 3,1 veces mayor y puntuaban más bajo que los controles de su edad en todos los tests neuropsicológicos aplicados. Los tests que más rápidos decaían eran la memoria semántica, episódica y rapidez mental. En la actualidad hay ensayos clínicos en marcha para ver si a este nivel de deterioro los antioxidantes y el resto de medidas terapéuticas, que comentaremos más adelante, protegerían del avance a demencia.

Además de la EA, otras enfermedades degenerativas cerebrales, que pueden cursar con demencia son la demencia frontotemporal (de Pick), demencia por cuerpos de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (DCB) y la enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Esta es una clasificación “antigua” de las demencias, basada en los síntomas que presentan los pacientes, es decir una clasificación descriptiva. En la actualidad se tiende a hacer una clasificación basada en la fisiopatología y se habla de Amiloidopatías, Tauopatías, Sinucleinopatías y Prionopatías.

EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO SOBRE DEMENCIAS Y ENFERMEDADES DEGENERATIVAS CEREBRALES

Alois Alzheimer (1906) y Arnold Pick (1894), fueron los primeros médicos en observar y describir clínicamente un cuadro de demencia. Siguió la evolución de sus pacientes hasta morir y estudiaron sus cerebros. Fue la primera correlación anátomo-patológica.

El Dr. Alzheimer recibió a su paciente Frau Auguste D en 1901, cuando ella tenía 51 años, por un cuadro totalmente compatible con lo que conocemos hoy como EA. La mujer iba perdiendo memoria, orientación, lenguaje e iniciativa pero manteniendo una cordial relación con su entorno. Ingresó en un hospital de Frackfurt y murió en 1906 totalmente demenciada. El Dr. Alzheimer presentó su caso en la 37 Reunión Anual de la Sociedad de Psiquiatría alemana del suroeste; lo presentaba como un caso muy raro en el que había encontrado unas curiosas lesiones cerebrales consistentes en una atrofia posterior y unas placas seniles. Prácticamente lo contrario encontró Arnold Pick en su primer paciente descrito, una atrofia de predominio anterior fronto-temporal con otro tipo de depósitos (cuerpos de Pick) en las neuronas.

Se pensó, entonces, que la demencia era muy rara y empezamos a hablar de demencias seniles y preseniles, según la edad de aparición, clasificándolas por síntomas y datos anátomo-patológicos. En los años 70 ya se observó que la demencia no era un síndrome tan raro y que además faltaban algunos neurotransmisores en el cerebro de estos pacientes, como la acetilcolina. En los años 80 comenzaron los tratamientos experimentales con fármacos colinérgicos y la radiología (TAC) permitió detectar, antes del fallecimiento, que había zona cerebrales atróficas, mejorando así el diagnóstico de los pacientes. En los años 90 la radiología se perfeccionó y aparecieron pruebas de imagen funcionales, como el Spect, posteriormente el PET y más tarde la Resonancia funcional, comprobándose que esas zonas atróficas no funcionaban. Recientemente se ha observado que antes de aparecer síntomas clínicos, esas zonas que iban a fallar en el futuro eran hiperfuncionantes y que incluso áreas no típicas de actuar en determinadas funciones cerebrales se activaban. Este patrón de activación anormal podría predecir quien iba a padecer una demencia en el futuro.

Además se identificaron los genes relacionados con EA (Ver Tabla 1) y se comprobó que los componentes de los depósitos anormales, que se observaban en los cerebros de estos pacientes eran proteínas (Ver Tabla 2). Los distintos genes involucrados en la causa de una demencia lo hacían favoreciendo el depósito y producción de estas proteínas. Así, alteraciones en cromosoma 21 favorecían el depósito de proteína precursora de amiloide; la presenilina 1 codificada por el cromosoma 14 impedía la degradación de amiloide, el cromosoma 19 que codifica la apolipoproteína Apo E4 hace susceptible al individuo para enfermar etc.

En los últimos años hay un gran interés por la investigación terapéutica. En la actualidad disponemos de fármacos colinérgicos pero otras vías de tratamiento serían conseguir la reducción del acúmulo de amiloide y proteína TAU inhibiendo la función de genes productores, o bien creando anticuerpos que limpiaran el SNC de dichas proteínas.

Tabla 1. **Características de las demencias corticales más conocidas**

Tipo	Proteína	Mutaciones cromosómicas	Lugar de depósito	Síntomas	Inicio/Evolución
Alzheimer	Amiloide β -42 TAU: isoforma 6	21 (APP)-1 (Pre 2)- <u>14</u> años (Pre <u>1</u>); 19 (Apo E4)	Temporal Hipocampo Parietal	Desorientación Memoria Apraxia/Agnosia	> 50 años/ Larga >15
Demencia FT	TAU: isoforma 3	17- (3,9,15)	Frontal Temporal	Conducta Lenguaje	Presenil/ 3-15 años
D C Lewy	α -sinucleína Amiloide	4p locus 19 (Apo E4)	Corteza Hipocampo	Parkinsonismo Alucinaciones Intolerancia NLP	Más corta que Alzheimer
DCB	TAU: isoforma 4		Corteza premotora Parietal	Brazo alien Rigidez	Como FT
PSP	TAU: isoforma 4		Corteza Mesencéfalo	Mov.Oculares alterados Caídas/Rigidez	Como FT
C-Jakob	Prion (Amiloide)	20 (PrP) PrP codon 129 (Met-Val homocig)	Corteza, Cerebelo Tálamo	Esporádica (80%) Familiar (15%) Yatrogénica (1%)	50-70 años jóvenes 1 año evolución

APP: Proteína precursora de amiloide; Pre-1 y 2: Presenilina 1 y 2 (subrayada, la mutación más frecuente).

DCL: Demencia cuerpos de Lewy; DCB: Degeneración cortico-basal; PSP: Parálisis supranuclear progresiva

C-Jakob: Cursa con demencia, mioclóno y ataxia; Familiar: Gertsmann-Straussler e Insomnio familiar fatal, Yatrogenia: Transplantes material orgánico y la nueva variante transmitida por la carne.

PrP: Proteína del prion; ser homocigoto para Val o Met en el codon 129 predispone a la enfermedad.

Tabla 2. **Proteínas patógenas que se agregan y producen demencia**

Proteína	Función	Enfermedad	Agregados	Localización
APP	Molécula adhesión Sinaptogénesis	Alzheimer	Amiloide (placas)	Extracelular
TAU	Neurofilamentos Esqueleto neuronal	Alzheimer Demencia FT DCB, PSP	Acúmulos Neurofibrilares Cuerpos de Pick	Citoplasma neuronal
α -Sinucleína	Sinaptogénesis (aprendizaje)	DCL; Parkinson Atrofia MS	Cuerpos de Lewy	Citoplasma neuronal y glial
Proteína de Prion	Sinápsis	Enfermedades por priones	Amiloide (placas) Espongiosis	Extracelular

APP: Proteína precursora de amiloide; FT: fronto temporal; DCB: Degeneración cortico basal; PSP: Parálisis supranuclear progresiva; DCL: Demencia por Cuerpos de Lewy; AMS: Atrofia Multi-sistémica

También existe gran interés por la prevención y se han constatado los efectos beneficiosos de los antiinflamatorios (AINES), estatinas, posiblemente los estrógenos, (Ver Tabla 3) y de la detección precoz del “deterioro cognitivo incipiente”.

Se puede resumir que por motivos varios como predisposición genética y factores ambientales (bajo nivel intelectual/cultural; traumatismo cráneo encefálico; dieta con escasa frutas, verduras y exceso de grasa; enfermedad cardiovascular), se depositan en el SNC proteínas anormales; según donde lo hagan y el tipo de proteína depositada habrá unos síntomas y pronóstico distinto.

Tabla 3. **Prevención y posibles tratamientos para la demencia:**

<p>Prevención:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Reducción del estrés de vida (el cortisol alto empeora la memoria)2. Realizar una actividad mental continuada (aumenta el flujo vascular cerebral)3. Factores de la dieta. Con la dieta se podría:<ol style="list-style-type: none">a) disminuir el ritmo de producción de radicales libres: dietas hipocalóricas, con antioxidantes naturales de fruta y verduras, o añadidos como vitaminas C y E.b) mejorar la actividad mitocondrial con coenzima Q10c) con vitamina B12 y ácido fólico se disminuye la producción de homocisteína que es un factor lesivo para los vasos sanguíneosd) prevenir enfermedad cerebro vascular, absteniéndose de fumar y tomando algo de vino, con dietas hiposódicas y sin grasas.4. Ejercicio físico (¿efectos sobre factores tróficos? ¿sinaptogénesis?) <p>Estudios en poblaciones ancianas demuestran que los que se encontraban con mejor calidad de vida y conservados cognitivamente eran físicamente y mentalmente más activos y mantenían una buena autoimagen</p>
<p>Tratamientos posibles:</p> <ol style="list-style-type: none">5. AINES : disminuyen la inflamación que rodea la placa de amiloide, disminuyendo así el daño colateral6. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El aumento de colesterol favorece depósito de placas seniles en el SNC7. Estrógenos (No existen estudios concluyentes)8. Anticolinesterásicos: Donepezilo; Rivastigmina; Galantamina. Antiglutamatos: Memantina9. Tratamientos Experimentales:<ol style="list-style-type: none">a) vacuna (con anticuerpos anti amiloide B-42), Inmunoglobulinas i.v. Los experimentos humanos con la vacuna se han parado debido a efectos secundarios muy graves, encefalitis.b) inhibición de la gamma-secretasa o presenilina 1 (impide depósito de amiloide)c) inhibición de la glucógeno - sintetasa kinasa-3 (GSK-3) (Inhibe depósito de TAU)d) Inhibición APOE (Favorece el aclaramiento de amiloide depositado)

CONCLUSIONES

La primera conclusión a la que se llega tras conocer los diversos estudios sobre envejecimiento y SNC es que envejecer no es sinónimo de enfermar.

En la actualidad empezamos a entender la fisiopatología de las enfermedades degenerativas cerebrales y conocemos factores protectores del deterioro cognitivo. Debido a estos conocimientos se está desarrollando una investigación importante referente a nuevos tratamientos para la demencia.

Se han caído algunos mitos o ideas bien establecidas previamente sobre la no existencia de neurogénesis en la edad adulta y hemos aprendido que una dieta hipocalórica favorece un buen envejecimiento cerebral y corporal. Algunas antiguas ideas, sin embargo, se han revalorizado, el dicho de “úsalo o piérdelo” aplica perfectamente al tema que nos ocupa; para no perder capacidad cognitiva hay que entrenarla y utilizarla diariamente.

REFERENCIAS

- ALBERT, M. S. “Memory decline: The boundary between aging and age-related disease”. *Ann Neurol* 2002; 51. pp. 282-42.
- ANDERTON, B. H. “Ageing of the brain”. *Mech Ageing Dev* 2002; 123. pp. 811-7.
- BENNETT, D. A.; WILSON, R. S.; SCHNEIDER, J et al. “Natural history of mild cognitive impairment in older persons”. *Neurology* 2002; 59. pp. 198-205.
- DODEL, R.; HAMPEL, H. et al. “Human antibodies against amyloid beta peptide: A potential treatment for Alzheimer’s disease”. *Ann Neurol* 2002; 52. pp. 253-6.
- GREICIUS, M. D.; GESCHWIND, M. D.; MILLER, B. L. “Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis”. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72. pp. 691-700.
- HARMAN, D. “Alzheimer’s disease: role of aging in pathogenesis”. *Ann N. Y. Acad Sci* 2002; 959. pp. 384-95.
- KEMPERMANN, G.; GAST, D.; GAGE, F. H. “Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment”. *Ann Neurol* 2002; 52. pp. 135-43.
- KOROL, D. L. “Enhancing cognitive function across the life span”. *Ann N. Y. Acad Sci* 2002; 959. pp. 167-79.
- KRAMER, A. F.; HAHN, S.; COHEN, N. J et al. “Ageing, fitness and neurocognitive function”. *Nature* 1999; 400. pp. 418-9.
- LOVESTONE, S.; MCLOUGHLIN, D. M. “Protein aggregates and dementia: is there a common toxicity?” *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72. pp. 152-61.
- LUCHSINGER, J. A.; TANG, M. X.; SHEA, S.; MAYEUX, R. “Caloric intake and the risk of Alzheimer disease”. *Arch Neurol* 2002; 59. pp. 1258-63.

- MATTSON, M. P. "Brain evolution and lifespan regulation: conservation of signal transduction pathways that regulate energy metabolism". *Mech Ageing Dev* 2002; 123. pp. 947-53.
- MATTSON, M. P.; DUAN, W.; MASWOOD, N. How does the brain control lifespan? *Ageing Res Rev.* 2002; 2. pp. 155-65.
- MCKHANN, G. M. New neurons for aging brains. *Ann Neurol* 2002; 52. pp. 133-4
- MORRIS, J. C. "Challenging assumptions about Alzheimer's disease: mild cognitive impairment and the cholinergic hypothesis". *Ann Neurol* 2002; 51. pp. 143-4
- MORRIS, J. C.; PRICE, A. L. "Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease". *J. Mol Neurosci*, 2001; 17. pp. 101-18
- NOTTEBOHM, F. "Neuronal replacement in adult brain". *Brain Res Bull*, 2002; 57. pp. 737-49.
- PETERSEN, R. C.; DOODY, R.; KURZ, A. et al. "Current concepts in mild cognitive impairment". *Arch Neurol* 2001; 58. pp. 1985-92.
- SCHENK, D. B.; SEUBERT, P.; LIEBERBURG, I.; WALLACE, J. "Beta-peptide immunization: a possible new treatment for Alzheimer disease". *Arch Neurol* 2000; 57. pp. 934-6.
- SMALL, S. A.; TSAI, W. Y.; DELAPAZ, R.; MAYEUX, R.; STERN, Y. "Imaging hippocampal function across the human life span: Is memory decline normal or not?" *Ann Neurol* 2002; 51. pp. 290-5.
- SMALL, G. W. "What we need to know about age related memory loss". *BMJ* 2002; 324. pp. 1502-5.
- VAN DER FLIER, W. M.; VAN DEN HEUVEL, et al. "Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease". *Ann Neurol* 2002; 52. pp. 62-67.
- WILSON, R. S.; BARNES, L. et al, D. A. "Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons". *Neurology* 2002; 59. pp. 364-70.
- WITELSON, S. F.; KIGAR, D. L.; HARVEY, T. "The exceptional brain of Albert Einstein". *Lancet* 1999; 353. pp. 2149-53.