

Sistema psiconeuroendocrino y envejecimiento

X. Antón Alvarez¹, Andrés Franco², Ramón Cacabelos^{2(*)}

¹ Universidad de Navarra. Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria. Pamplona

² Laboratorio de Neuroquímica y Ciencias de la Conducta. Departamento de Fisiología Humana. Universidad Complutense de Madrid

Resumen: Este trabajo expone los efectos del envejecimiento sobre los distintos ejes del sistema neuroendocrino. El envejecimiento provoca cambios dramáticos en la mayor parte de ellos. Algunas de estas alteraciones van asociadas a los cambios conductuales y al rendimiento mental propios del envejecimiento normal y patológico. El mejor conocimiento del envejecimiento neuroendocrino permitirá en su día emplear fármacos y técnicas derivadas de la neurobiología y la genética molecular en el abordaje terapéutico de la patología psicogeriatrica.

Palabras clave: Sistema neuroendocrino; envejecimiento.

Title: Aging and the psychoneuroendocrine system.

Abstract: The effects of aging on different neuroendocrine systems are reviewed. Aging provokes dramatic changes in most of the hierarchically-organized neuroendocrine axes. Some of these changes are associated with behavioural and mental changes appearing in normal and pathological aging. A better knowledge of the neuroendocrine aging processes will allow to employ neurobiological and molecular genetics techniques and drugs in order to treat psychogeriatric diseases.

Key words: Neuroendocrine system; aging.

El envejecimiento fisiológico es un proceso experimentado por todas las especies que implica un cambio en las condiciones psicobiológicas, caracterizado por un descenso global y paulatino de la actividad psicofísica y las funciones neuroquímicas (1). Los cambios morfológicos y funcionales que tienen lugar en la senectud presentan un correlato singular en el sistema endocrino y en el cerebro, los dos principales integradores de las funciones corporales. Dado que la interacción neuroquímica del sistema nervioso central (SNC) y del sistema neuroendocrino (SNE) conforma el sistema psiconeuroendocrino (SPNE) (2, 3), durante la vejez es posible detectar cambios relevantes a distintos niveles del SPNE con el consiguiente impacto sobre funciones neurovegetativas y actividades cerebrales superiores.

(*) **Dirección:** Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sc. Lab. de Neuroquímica y CC de la Conducta. Departamento de Fisiología Humana. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid (España).

El SPNE está organizado de forma jerárquica (3-5) (figuras 1 y 2). Tomando al hipotálamo como centro regulador, se sabe que existen factores hipotalámicos de acción hipofisiotropa positiva (RF) y negativa (IF) que regulan la síntesis y liberación de hormonas hipofisarias (hH). Tanto el hipotálamo (H) como la hipófisis (h) están sometidos al influjo de mecanismos de neuromodulación positiva y (NM, nm) y negativa (NM', nm') que, interaccionando con RF e IF, regulan las respuestas hipotálamo-hipofisarias. Las hormonas hipofisarias (hH) actúan sobre glándulas periféricas (pg), también sometidas a estímulos modulatorios positivos (pM) y negativos (pM'), para inducir la síntesis y liberación de hormonas periféricas (pH), las cuales, actuando sobre órganos diana concretos (pt), generarán un efecto periférico específico (pe). Tanto el efecto periférico como las respuestas organoespecíficas (pt) o las propias hormonas periféricas (pH) pueden establecer mecanismos de retroalimentación (feedback) negativos sobre factores estimuladores, o positivos sobre factores inhibidores. Estos mecanismos feedback pueden ser ultracortos, cortos y/o largos, dependiendo de la organización topográfica del mecanismo retroalimentador. A nivel central rige el mismo principio. Los neuropéptidos hipotalámicos (RF, IF) actúan sobre centros cerebrales determinados (ct), sometidos a estímulos de neurotransmisión monoaminérgica, colinérgica, aminoacidérgica o neuropeptidérgica positiva (NT) o negativa (NT'), generando un efecto central (ce). Estos efectos neuroquímicos centrales son procesados en circuitos de integración (NTIS) y/o asociación (NTAS) córtico-subcorticales que, mediante mecanismos neurobiológicos desconocidos (caja negra), se convierten en respuestas centrales (CR) y procesos de elaboración mental específicos (memoria, conducta, aprendizaje). De este modo, tanto las respuestas periféricas (PR) como las centrales (CR-HR) se hallan sometidas a sistemas de regulación comunes integrados a nivel central.

La organización funcional y composición neuroquímica de los principales ejes neuroendocrinos integrados en este modelo heurístico ya son bastante bien conocidas en el momento actual (Tabla I). Sin embargo, el número de neuropéptidos a considerar crece día a día (Tabla II). En esta revisión recogemos las alteraciones encontradas en cada uno de los principales sistemas neuropeptidérgicos en relación con el envejecimiento en estudios animales y humanos, así como las posibles implicaciones clínico-conductuales derivadas de estos hallazgos.

Sistema tiotropinergico (STT)

El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo está regulado por un factor hipotalámico estimulador, la hormona liberadora de tiotropina (TRH), que promueve la síntesis y liberación hipofisaria de tiotropina (TSH), la cual, a su vez, estimula la secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por parte de la glándula tiroidea.

Estudios en animales

Los niveles circulantes de hormonas tiroideas (HT), T3 y T4, tienden a estar disminuidos en ratas viejas de ambos sexos (6-8). Los datos de Gorban (8) indican que las concentraciones sanguíneas y la producción de HT en cultivo de tiroides aisladas, tanto basales como estimuladas por TSH, disminuyen con la edad y tras la administración de bloqueantes α y α -adrenérgicos, lo que sugiere una disminución del control adrenérgico de la función tiroidea con la edad.

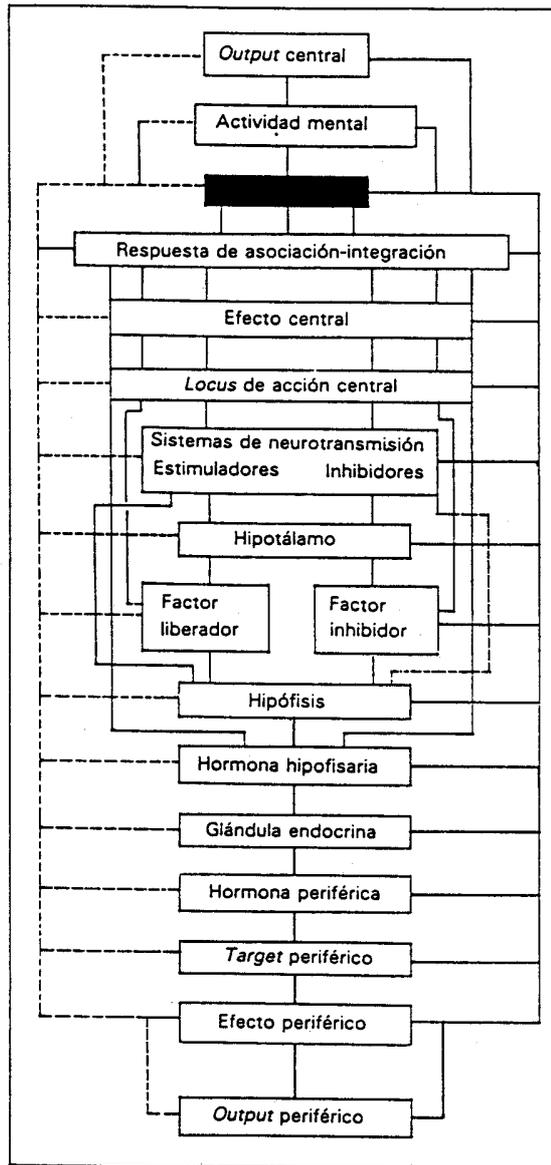


Figura 1: Organización funcional axial del sistema psiconeuroendocrino. Tomado de Cacabelos³.

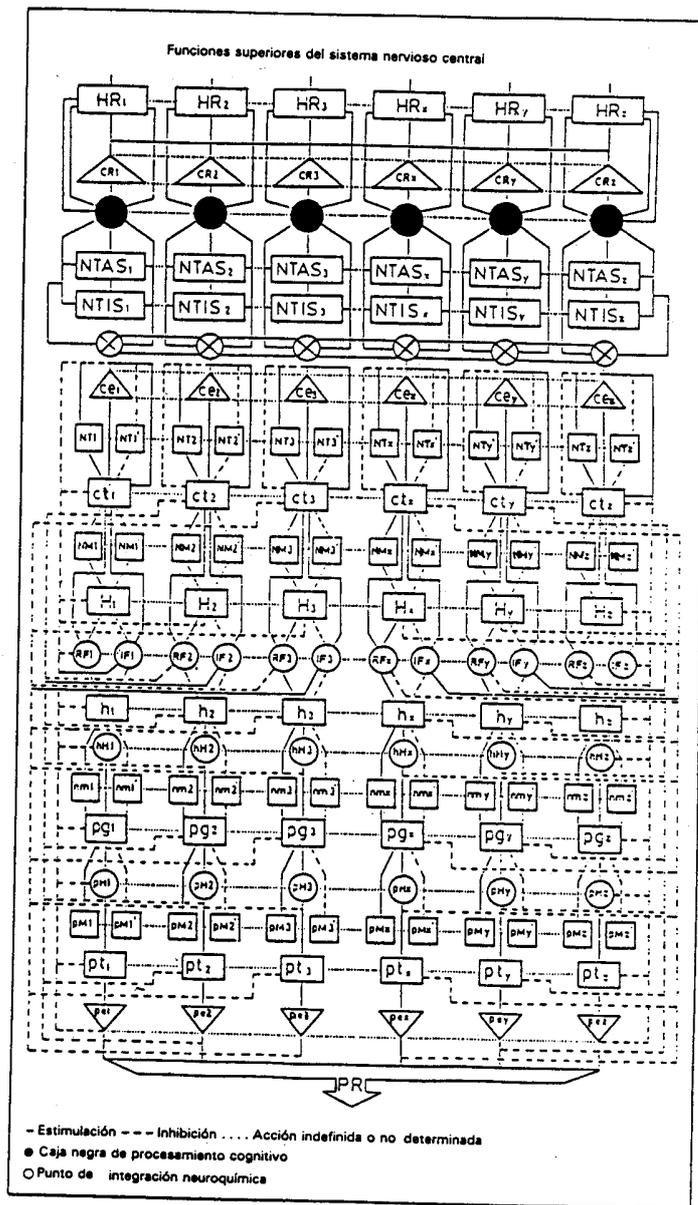


Figura 2: Modelo heurístico para la integración del sistema neuroendocrino y la función cerebral.
Notación.- ce: efecto central; CR: respuesta central; ct: locus de acción central; H: hipotálamo; h: hipófisis; hH: hormona hipofisaria; HR: respuesta superior; IF: factor hipotalámico inhibitor; NM: neuromodulación hipotalámica; nm: neuromodulación hipofisaria; NT: neurotransmisión central; NTAS: sistema de neurotransmisión-asociación; NTIS: sistema de neurotransmisión-integración; pe: efecto periférico; pg: glándula periférica; pH: hormona periférica; pM: modulación periférica; pt: locus de acción periférico; RF: factor hipotalámico estimulador; Tomado de Cacabelos³

Millard *et al.* (9), utilizando un sistema para la obtención de muestras que minimiza el stress, encontraron concentraciones basales de TSH elevadas a lo largo de 24 horas (24-h) en ratas viejas de ambos sexos. Además, coincidiendo con la mayoría de los estudios previos (6, 7), observaron una respuesta de TSH a TRH conservada. Sin embargo, tanto la secreción de TSH inducida por el frío como su supresión en respuesta al vapor de éter, hemorragia o sujeción física aparecen atenuadas con la edad (10), de lo que se desprende que la regulación de la TSH en situaciones de stress parece ser edad-dependiente.

En animales viejos se ha observado una reducción del contenido y secreción hipotalámica basales de TRH, acompañada de un incremento en el número de receptores hipofisarios y un marcado descenso de los corticales (1, 10). La síntesis y liberación de TRH está modulada por las HT y es mediada por un mecanismo noradrenérgico (NA) a nivel del hipotálamo (9, 10). Con la senescencia se produce un descenso de la función NA (10) y del transporte de T3 a través de la barrera hematoencefálica (11), lo cual podría contribuir a la menor producción de TRH.

Tabla I: Composición neuroquímica del sistema neuroendocrino.

SISTEMAS ENDOCRINOS	HORMONAS HIPOTALAMICAS	HORMONAS HIPOFISARIAS	HORMONAS PERIFERICAS	SISTEMAS MONOAMINERGICOS NEUROMODULADORES					
				A	NA	DA	5HT	ACh	HA
SISTEMA HIPOTALAMO-ADENOHIPOFISARIO									
SISTEMA CORTICOTROPINERGICO	CRF CIF ?	POMC ACTH	ESTEROIDES ADRENALES	+	-/+	+/-	+/-	+	+
SISTEMA TIROTROPINERGICO	TRF TIF ?	TSH	T-3/T-4	+	+	-	+	+	+
SISTEMA GONADOTROPINERGICO	GnRF GnRI ?	LH-FSH	ESTEROIDES GONADALES ESTROGENOS-ANDROGENOS	+	+	-	+/-	+/-	+
SISTEMA SOMATOTROPINERGICO	GRF SS	GH	SOMATOMEDINAS	+	+	+	+	+	+
SISTEMA LACTOTROPINERGICO	PRF ? PIF = DA ?	PRL	?	0/-	0/-	-	+	+	+
SISTEMA HIPOTALAMO-NEUROHIPOFISARIO									
SISTEMA VASOPRESINERGICO	PRESOFISINA	VP/NP-II	VP/NP-II	-	-	-	0/+/-	+	+
SISTEMA OXITOCINERGICO	OXIFISINA	OT/NP-I	OT/NP-I	-	-	-	0/+/-	+	+

Notación: A = Adrenalina; NA = Noradrenalina; DA = Dopamina; 5HT = Serotonina; Ach = Acetilcolina; HA = Histamina; (+) Estimulación; (-) Inhibición; (0) No acción; (+/-) Estimulación / inhibición.

Tabla II

<i>Hormonas hipofisiotropas</i>	<i>Péptidos gastrointestinales</i>
Corticoliberina (CRH, <i>Corticotropin-releasing hormone</i>)	Taquicininas
Somatoliberina (somatocrinina, GRF, <i>growth hormone-releasing hormone</i>)	Sustancia P (SP)
Gonadoliberina (LHRH, <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>)	Neurocinina A
Tiroliberina (TRH, <i>thyrotropin-releasing hormone</i>)	Sustancia K
Somatostatina (SS, SRIF)	Neuromedina L
Prolactoliberina (PRF, <i>prolactin-releasing factor</i>)	Alfa-neurocinina
Prolactoinhibina (PIF, <i>prolactin-inhibiting factor</i>)	Neurocinina B
Activina (ACT)	Neuromedina K
Inhibina (INH)	Beta-neurocinina
Hormona concentradora de melanina (MCH)	Hilabantina
	Kasinina
	Filomedusina
	Fisalaemina
	Uperoleína
	Eleidosina
	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
	Colecistocinina (CCK)
	Polipéptido pancreático A (APP)
	Polipéptido pancreático B (BPP)
	Gastrina
	Motilina
	Secretina
<i>Hormonas hipofisarias</i>	<i>Otros neuropéptidos</i>
<i>Hormonas adenohipofisarias</i>	Atriopeptina (ANP, <i>atrial natriuretic peptide</i>)
Corticotropina (ACTH)	Galanina
Luteotropina (LH)	Angiotensina
Foliculostimulina (FSH)	Bradicinina
Tirotropina (TSH)	Calcitonina
Somatotropina (GH)	Glucagón
Melanotropina (MSH)	Insulina
Prolactina (PRL)	CGRP (<i>Calcitonin gen-related peptide</i>)
<i>Hormonas neurohipofisarias</i>	DISP (<i>delta sleep-inducing peptide</i>)
Vasopresina (VP)	Bombesina
Oxitocina (OT)	Alitensina
	GRP aviar
	GRP canino
	GRP porcino
	Litorina
	Ranatensina-C
	Ranatensina-R
	Neuropéptido Y (NPY)
	Neuropéptido YY (NPYY)
	Neurotensina (NT)
	DBI (<i>diazepam binding inhibitor</i>)
	FMRFamida
	• Carcosina
<i>Péptidos opiáceos</i>	
Encefalinas (ENK)	
Met-encefalina (Met-ENK)	
Leu-encefalina (Leu-ENK)	
Met-ENK-Arg-Gly-Leu	
Met-ENK-Arg-Phe	
Péptido E	
<i>Endorfinas (END)</i>	
Alfa-endorfina (α -END)	
Beta-endorfina (β -END)	
Gamma-endorfina (γ -END)	
<i>Dinorfinas (DYN)</i>	
Dinorfina A (1-7)	
Dinorfina A (1-8)	
Dinorfina B	
Alfa-neoendorfina	
Beta-neoendorfina	
Leumorfina	
Rimorfina	

Adaptada de Cacabelos³

Estudios en humanos

En humanos, la impresión general es que durante el envejecimiento normal se produce un ligero descenso de los niveles séricos de T3, con valores de T4, T4 libre, T3 libre y T3 inversa dentro del rango de normalidad (7, 12-14). En la vejez tampoco está afectada la respuesta de la glándula tiroidea a la administración de dosis farmacológicas de TSH (1) o al incremento de TSH inducido por TRH (14).

Se ha descrito que el porcentaje de sujetos con niveles basales de TSH elevados aumenta con la edad, fundamentalmente en mujeres (7, 12). Sin embargo, la concentración media de TSH de 24-h es mucho menor en hombres ancianos que en los jóvenes (0.78 ± 0.37 vs 1.43 ± 0.41 $\mu\text{U/ml}$), aunque la variación diurna con una acrofase (niveles máximos) por la noche y un nadir (niveles mínimos) vespertino, así como la naturaleza pulsátil de la liberación de TSH, están preservados en los hombres viejos (14). Bagchi *et al.* (15), en una muestra de 968 personas mayores de 55 años, encontraron una prevalencia estimada de disfunción tiroidea del 8.9% (6.9% hipo, 2% hiper), lo que supone un incremento con respecto a la edad adulta.

Mientras para unos la respuesta de TSH a TRH se conserva con la edad (16), para otros está disminuida en hombres ancianos (14). Algunos trabajos también observan una disminución significativa de la respuesta en hombres con relación a mujeres de más de 65 años (1, 17). A este respecto es interesante destacar que el contenido de TRH en la amígdala de cerebros humanos postmortem es superior en hombres que en mujeres (1), y que los niveles de TRH hipotalámica no varían con la edad en mujeres (10). De este modo, la hiporrespuesta de TSH podría deberse a una liberación prolongada de TRH en varones, la cual produciría una insensibilización (*down-regulation*) de los receptores cerebrales (10, 23). Pero el control neuroendocrino del STT es complejo y por tanto es probable que intervenga más de un factor en la disregulación del sistema durante la senectud (1, 10).

Implicaciones clínico-conductuales

La TRH, además de sus funciones endocrinas, ejerce una serie de acciones centrales (18) que no han sido bien estudiadas en relación con el envejecimiento.

En estudios conductuales se ha visto que la TRH ejerce cierto efecto ansiolítico, potencia el aprendizaje de conductas evitativas de tipo motor, facilita la aversión de tipo gustativo y no afecta las tareas de discriminación visual. También se comprobó que TRH ejerce un efecto anorexígeno y potencia la actividad locomotriz, posiblemente a través de mecanismos dopaminérgicos. Por otra parte, el aumento de las respuestas de alerta inducido por la TRH podría estar relacionado con su poderoso efecto antidepressivo, mientras que el poder estimulador y los efectos analgésicos no opiáceos de la TRH podrían estar mediados por mecanismos colinérgicos (18). Recientemente se ha comunicado que la TRH atenúa los déficit mnésicos inducidos por la escopolamina (antimuscarínico activo a nivel central) en humanos, especialmente en una tarea selectiva de recuerdo (19). Estos datos sugieren un efecto neuromodulador de la TRH sobre el sistema colinérgico, afectado en trastornos que cursan con déficit cognitivos como es el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA). Precisamente en la EA, la respuesta de TSH a dosis de TRH muestra una variación interdosis significativamente menor a la observada en controles de la misma edad (20).

Cuando se inyecta TRH en la región preóptica del hipotálamo se genera hipertermia que puede ser neutralizada con yohimbina, fentolamina y propranolol, sugiriendo la participación

de un mecanismo adrenérgico (18). Por otra parte, la administración i.c.v. de TRH potencia la hipotermia inducida por anestesia en ratas adultas y no en las viejas, lo que parece indicar que su acción termorreguladora es edad-dependiente (33).

Es sabido, además, que hipo- e hipertiroidismo pueden cursar con alteraciones neuropsicológicas. Durante el envejecimiento no es raro que el hipotiroidismo debute con trastornos psíquicos moderados, especialmente depresión (7). También puede producir alteración de la función cerebelosa, convulsiones y síncope; y en menor medida puede originar un síndrome demencial o agravarlo. El hipertiroidismo durante la vejez suele cursar con apatía y depresión más frecuentemente de lo que lo hace a edades más tempranas. Los pacientes muestran a menudo tristeza y letargo, sin interés por sí mismos ni por su entorno. Por lo tanto, es conveniente hacer siempre un estudio de función tiroidea en casos de patología psicogeriatrica de difícil filiación diagnóstica.

Sistema corticotropinergico (SCT)

El factor liberador de corticotropina (CRF) estimula la síntesis y liberación de corticotropina (ACTH) hipofisaria, la cual ejerce su acción estimuladora sobre la glándula suprarrenal que sintetiza y secreta esteroides adrenales.

Estudios en animales

Algunos autores encuentran que las concentraciones basales de corticosterona (CT) aumentan con la edad en ratas macho, y en menor medida en ratas hembra (22); mientras que otros no encuentran cambios (23, 24) o incluso una disminución en hembras (24).

La secreción de CT en respuesta a diversos tipos de stress se conserva o incluso aumenta en ratas macho durante la vejez (22, 23, 25). La capacidad de reserva del sistema tampoco parece disminuir porque las ratas viejas siguen secretando CT en respuesta a un stress agudo tras un periodo de stress crónico (22, 25). Sin embargo, la exposición crónica al stress aumenta la respuesta de CT a un stress agudo en ratas jóvenes pero no en las viejas (25). En ratas hembra, por el contrario, la secreción de CT inducida por el stress disminuye a edades avanzadas (22).

Aunque la respuesta adrenocortical está relativamente bien conservada, los animales viejos tardan más en normalizar los niveles de CT una vez elevados y en habituarse a las situaciones de stress moderado. Además, se muestran resistentes a suprimir la secreción de CT tras la administración de dexametasona, un glucocorticoide sintético (22).

Las concentraciones basales de ACTH y β -endorfina (β -END) en suero tienden a aumentar con la edad, mientras que la responsividad adrenal a la ACTH disminuye tanto in vivo como in vitro (10, 22). La sensibilidad hipofisaria al CRF también decrece con la edad (22), a pesar de lo cual los niveles de ACTH se mantienen elevados. La respuesta de ACTH a un stress agudo está significativamente disminuida en ratas viejas con respecto a las jóvenes; y la exposición a un stress crónico eleva dicha respuesta en animales de edad y no la afecta en los adultos (25).

Con la edad aumenta la concentración hipofisaria de β -END y ACTH (10, 27). En hipotálamo, por el contrario, los niveles de los principales p,ptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC), ACTH, β -END, hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) y α -lipotropina (β -LPH), disminuyen durante la vejez (10, 27).

Estudios en humanos

Aunque algunos autores encuentran niveles de cortisol (CS) elevados (28) o disminuidos (29), la mayoría parece coincidir en que permanecen estables con la edad (1, 22, 13), lo que refleja un descenso de la tasa de degradación y secundariamente de secreción de cortisol en la vejez (13). El patrón circadiano de secreción de CS no se altera en sujetos ancianos, pero puede experimentar un adelantamiento de fase (29, 30-32). La responsividad del sistema a estresores es normal (22); y la administración exógena de ACTH o CRF resulta en una respuesta de CS comparable en sujetos jóvenes y viejos (1, 28, 33, 34). Ello sugiere que la sensibilidad adrenal a la ACTH no varía con la edad. Tampoco parece modificarse la tasa de supresión de cortisol tras dexametasona (22), aunque los datos al respecto son dispares (30) y algunos autores encuentran una mayor proporción de no supresores en la población senil (1).

Los niveles plasmáticos de ACTH no varían con la edad (16, 28), pero parece haber una pérdida de la ritmicidad diurna (16) y un adelantamiento del nadir nocturno (31). La respuesta de ACTH a CRF tampoco es diferente en sujetos ancianos y jóvenes (28, 34).

Los niveles de α -LPH y α -END en plasma muestran un patrón parabólico a lo largo de la vida, con los valores más bajos durante juventud y vejez; y ambos se encuentran disminuidos en LCR de sujetos ancianos (1).

En la corteza cerebral de humanos se han detectado receptores para CRF usando un análogo del péptido marcado radiactivamente; y se ha comprobado que dichos receptores están elevados en la EA, entidad que cursa con un déficit central de CRF (35). Por otra parte, conforme aumenta la edad los receptores opioides en cortex frontal humano, medidos con 3H-Naloxona, tienden a mostrar mayor afinidad por este agonista, lo que podría implicar una disminución de las opiopeptinas con la edad (36).

Implicaciones clínico-conductuales

El CRF y los péptidos derivados de la POMC ejercen una serie de acciones sobre el SNC (18) escasamente evaluadas durante la vejez. En estudios electrofisiológicos se ha visto que la administración i.c.v. de CRF produce activación hipocámpica y desincronización cortical, e induce descargas epileptogénicas a dosis altas. Por otra parte, el CRF reduce el tiempo de sueño y el efecto hipotermizante del pentobarbital. Además, el CRF induce cambios conductuales relacionados con la socialización, agresividad, apetito, actividad locomotriz y funciones cognitivas. Entre sus efectos conductuales destacan hiperactividad, alerta, inhibición de la receptividad sexual en hembras y reducción de la ingesta. Los efectos centrales del CRF pueden ser de acción neuropeptidérgica directa, mediada por activación de la adenilciclase, o a través de mecanismos colinérgicos en corteza o NA en hipotálamo y otras áreas del SNC. El CRF también puede ejercer sus efectos centrales o neuromoduladores a través de la histamina y la atriopeptina (18).

El eje hipocampo-hipotálamo-hipófiso-adrenal, por su implicación en procesos de respuesta adaptativa y stress (37), ha sido de los más estudiados en relación con el comportamiento y los trastornos mentales. En la EA y la depresión, aproximadamente el 50% de los sujetos hipersecretan CS o muestran resistencia (no supresores tras dexametasona) al feedback negativo ejercido por los glucocorticoides (22, 30, 38). El defecto parece ser neural porque los pacientes depresivos hipersecretadores de CS presentan, además, niveles de ACTH elevados y una responsividad hipofisaria al CRF disminuida, así como una elevación de CRF en líquido céfalo-

raquídeo (LCR) (22, 30). Contrariamente, los niveles de derivados-POMC (ACTH, α -MSH, β -END, β -LPH) disminuyen en LCR de pacientes con EA, especialmente en la de aparición tardía (39, 40). Sapolsky *et al.* (22) postulan que en la EA la disfunción adrenocortical puede deberse a la pérdida de neuronas en hipocampo, con el consiguiente fracaso de los receptores corticosteroides tipo I y II, mientras que en la depresión el hipercortisolismo podría ocasionar una *down-regulation* de los receptores hipocámpicos con la consiguiente insensibilidad al feedback en algunos pacientes.

En la EA también se ha encontrado un descenso del contenido de CRF en corteza, acompañado de un aumento en el número de receptores (35). Estos hallazgos sugieren que el CRF actúa como neurotransmisor en las funciones corticales normales, y que su alteración puede guardar relación con ciertas manifestaciones clínicas de la EA. Por otra parte, la respuesta de β -END a la fisostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, está aplanada en la EA (41).

Un importante punto a clarificar consistiría en correlacionar los déficit y alteraciones en la funcionalidad del SCT con el descenso de las funciones cognitivas en sujetos ancianos y/o dementes. Una aproximación terapéutica a este problema ha mostrado resultados controvertidos (1), y mientras algunos autores sostienen que los análogos de la ACTH mejoran la memoria y el funcionamiento mental en la vejez, otros han observado que dichas sustancias son inefectivas al menos en la demencia senil. En un estudio reciente, Gurevich *et al.* (42) han observado que en pacientes con EA los niveles de CS postdexametasona correlacionan positivamente y el índice de responsividad del SCT de modo negativo con el deterioro cognitivo, expresado mediante la escala de deterioro global (DGS) de Reisberg y el *mini-mental state examination* de Folstein.

Sistema gonadotropinergico (SGT)

Estudios en animales

Machos

Las ratas macho muestran una reducción de los niveles circulantes de testosterona (TES), hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) durante el envejecimiento, así como un menor contenido hipofisario de gonadotropinas (GT) (43, 44). La respuesta de LH a la castración se aplanada, y la liberación pulsátil de esta hormona se altera en animales viejos (10). Este estado hipogonadotrópico podría deberse a una estimulación hipofisaria reducida por parte del factor hipotalámico liberador de GT (LHRH), ya que la tasa de aclaramiento de las GT y la bioactividad de la LHRH se mantienen con la edad (43). El contenido hipotalámico de LHRH no se modifica a lo largo de la vida en ratas macho (43, 45), mientras que en la eminencia media disminuye. Ello hace pensar que la liberación hipotalámica de LHRH está disminuida debido a los efectos de la edad sobre las aferentes de las neuronas LHRH (10). Dichas aferencias proceden de neuronas NA que estimulan la liberación de LHRH, opiopeptinérgicas que la inhiben, y DA que poseen ambos efectos (10). En consonancia con esta hipótesis, Jarjour *et al.* (43) han comprobado mediante estudios *in vitro* que la liberación de LHRH, tanto basal como estimulada con NA o naloxona (un antagonista opioide), está reducida en ratas viejas a pesar de que el contenido hipotalámico es normal. Además, Limonta *et al.* (44) refieren un descenso de la concentración de receptores LHRH en hipófisis, lo que también contribuiría al descenso de la secreción de GT. Otro factor que podría explicar la menor liberación hipofisaria de GT es el aumento de los niveles de opiopeptinas en plasma e hipófisis de animales viejos (10, 27). Sin

embargo, el tratamiento con naloxona eleva los niveles séricos de LH en ratas jóvenes pero no en las viejas.

Hembras

Los niveles basales de esteroides gonadales y LH no varían de forma consistente en ratas hembra en relación con la edad, mientras que los de FSH experimentan una ligera elevación, posiblemente debido a cambios en la secreción de andrógenos, en la respuesta de FSH a LHRH, o en la producción ovárica de inhibina (46). Sin embargo, la liberación pulsátil de LH se altera y la responsividad hipofisaria a LHRH decrece en ratas de mediana edad (47). Además, la respuesta de LH y LHRH a la inyección de estrógenos o a la ovariectomía (10, 46, 47) disminuye con la edad, sin que se hayan observado modificaciones a nivel hipofisario ni en la concentración de receptores para LHRH ni en el contenido de mRNA de LH (48, 49). También se ha observado que al potenciar la neurotransmisión catecolaminérgica con L-dopa o con clonidina, o al bloquear la transmisión opiopeptinérgica con naltrexona se revierte la fase de estro persistente en ratas de mediana edad que reestablecen la pulsatilidad de LH y ciclos regulares (10, 50). Estos datos orientan una vez más hacia una alteración de los mecanismos reguladores hipotalámicos como responsables de la disfunción del sistema.

Estudios en humanos

Hombres

Hoy es generalmente aceptado que la secreción y los niveles plasmáticos de testosterona (TES) declinan durante el envejecimiento en hombres sanos (51). Aunque los datos sobre TES total y libre siguen siendo controvertidos (52-55), parece que la disminución de la TES biodisponible, o no unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales, constituye el hallazgo más consistente en sujetos ancianos (54-56). La secreción episódica de TES total se mantiene, aunque el ritmo circadiano se pierde (51, 32). Sin embargo, tanto la TES libre (32) como la biodisponible (56) conservan el ritmo circadiano, si bien se produce un marcado adelantamiento de fase para la TES libre y un aplanamiento de la variación máxima de la TES biodisponible.

Las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas (GT) aumentan gradualmente con la edad en hombres, siendo la elevación más pronunciada para la FSH (30, 52). Sin embargo, los niveles circulantes de LH bioactiva y las propiedades del pulso espontáneo de la misma son similares en jóvenes y viejos, aunque la reserva hipofisaria, explorada mediante provocación con LHRH o con el antiestrógeno tamoxifeno, está disminuida en hombres ancianos (57). También se ha comunicado que a pesar del aumento de FSH inmunorreactiva la bioactiva no se modifica con la edad (16).

En hombres viejos, la respuesta de LH y/o FSH a la estimulación con LHRH está disminuida y el pico de LH retrasado (52, 58). Dado que la tasa de aclaramiento metabólico de la LH no varía con la edad, dicha hiporrespuesta parece deberse a un descenso de la secreción (16). La administración de naloxona induce un incremento de LH comparable en jóvenes y viejos, mientras que la naltrexona aumenta la frecuencia de los pulsos de LH en los sujetos ancianos y no en los otros (51). Ello parece indicar que los opiáceos endógenos mantienen su efecto inhibitorio sobre LHRH a edades avanzadas.

Un estudio reciente sobre el comportamiento y la función sexual en hombres viejos sanos (58) detecta que la edad correlaciona negativamente con deseo, activación (grado y frecuencia de erección) y actividad sexual. Asimismo se constata un incremento de la prevalencia de disfunción sexual, y un descenso significativo de la frecuencia, duración y grado de la tumescencia peneana nocturna en relación con la edad.

Mujeres

La secreción ovárica de esteroides se ve severamente reducida tras la menopausia y, consecuentemente, los niveles de gonadotropinas se elevan al faltar el feedback negativo por parte de los esteroides. El defecto primario parece consistir en un descenso de la responsividad ovárica a las GT (1, 13). En concordancia con esta hipótesis, Alexander *et al.* (59) no observaron variaciones edad-dependientes ni en la frecuencia y amplitud del pulso ni en las concentraciones basales de GT en mujeres ovariectomizadas. La respuesta hipofisaria a la LHRH tampoco se modifica con la edad (13, 46).

El contenido hipotalámico de LHRH en mujeres varía en función de la edad y del estado reproductivo. Las mujeres en edad de procrear muestran una concentración media de LHRH en hipotálamo doble que las postmenopáusicas (30). Este descenso no parece consecuencia de la edad en sí sino más bien el resultado de una función ovárica reducida, ya que mujeres jóvenes con ovariectomía bilateral muestran el mismo descenso de LHRH que las viejas. Sin embargo, durante el envejecimiento se altera el funcionamiento normal de los mecanismos gonadotrópicos de feedback. Por lo tanto, el fallo funcional del SGT puede deberse a una insensibilidad por parte del SNC para responder a la falta de estrógenos periféricos, o a una alteración de los neurotransmisores responsables de la regulación central del sistema (1).

Implicaciones clínico-conductuales

Las principales acciones extrahipofisarias de la LHRH se circunscriben al control de las respuestas sexuales, actuando como potenciador del apareamiento sexual y de las conductas reproductoras (18). Hasta el momento presente no disponemos de datos fiables sobre la participación de los péptidos del sistema en procesos conductuales en relación con la edad.

Recientemente se ha observado que la capacidad para desarrollar comportamiento maternal está aumentada en ratas viejas, tanto en condiciones normales como tras androgenización; y que la ovariectomía a largo plazo, pero no la reciente, parece revertir este efecto facilitador de la edad (60). En machos no se observaron estas diferencias.

En contra de lo que parece ser una creencia generalizada, la asociación entre TES y vigor sexual es más bien escasa durante el envejecimiento (52). En un trabajo muy reciente (61) se refiere que el tratamiento con estrógenos y metil-TES en mujeres menopáusicas aumentaba significativamente la comunicación de placer derivado de la masturbación, sin que se observaran variaciones del humor, los comportamientos sexuales ni las medidas psicofisiológicas de activación sexual. También se ha sugerido que ciertos cambios conductuales en mujeres postmenopáusicas, tales como aumento de iniciativa, asertividad y activismo político, podrían estar en relación con el incremento relativo de TES (30).

La menopausia se acompaña de síntomas psicopatológicos tales como depresión, insomnio y nerviosismo que orientan hacia el desbalance neuroendocrino como responsable de los mismos. En nuestra experiencia también hemos observado que ciertas demencias seniles de apari-

ción precoz debutan coincidiendo con la menopausia, dato a favor de que los desarreglos hormonales juegan un papel desencadenante.

Schiavi *et al* (58), tal como se mencionó más arriba, observaron un descenso cuantitativo de la función sexual con la edad. Sin embargo, aspectos cualitativos como el placer y la satisfacción sexual no se modificaban.

Sistema lactotropinergico (SLT)

La secreción pituitaria de prolactina (PRL) se diferencia de la de otras hormonas en que está bajo un estado de inhibición crónica por parte de la DA hipotalámica.

El control de la síntesis y liberación de PRL en los vertebrados es compleja (1) e implica a muchos neurotransmisores (Tabla III). Los cambios en estos mecanismos de neurotransmisión con la edad pueden inducir alteraciones en el patrón secretor de PRL.

Tabla III: Efectos de los neurotransmisores sobre la secreción de prolactina (adaptada de Cabellos¹).

NEUROTRANSMISOR	A NIVEL PITUITARIO	A NIVEL HIPOTALÁMICO
Neuropéptidos		
TRH	Estimulador	-
Endorfinas	Estimulador	Estimulador
VIP	Estimulador	Estimulador
Sustancia P	Estimulador	-
Tetragastrina	-	Inhibidor
Neurotensina	Inhibidor-estimulador	Inhibidor
Bombesina	Estimulador	Estimulador
Alatensina	Estimulador	-
Urotensina II	Inhibidor	-
CCK	Estimulador	Estimulador
Enkefalinas	Estimulador	-
Angiotensina II	Estimulador	Estimulador
Bradicinina	-	Inhibidor
Secretina	-	Inhibidor
Oxitocina	Estimulador	Inhibidor
Vasopresina	Estimulador	Estimulador
Aminas biógenas		
Dopamina	Inhibidor	Inhibidor
Adrenalina	Estimulador	Inhibidor
Noradrenalina	-	Estimulador
Serotonina	-	Estimulador
Acetilcolina	Inhibidor	Inhibidor
Histamina	Estimulador	Estimulador
Aminoácidos		
GABA	Inhibidor	Inhibidor con niveles altos de estrógenos Estimulador con niveles bajos de estróg.

Estudios en animales

Los niveles séricos de PRL están elevados de forma consistente durante la vejez en ratas hembra (13, 24, 48), mientras que los niveles de mRNA de PRL en homogenizados hipofisarios no varían con la edad (48). En ratas macho los niveles de PRL están normales (23) o aumentados (1, 24) pero de modo menos acusado que en las hembras. Sylvester y Briski (64) observan un aumento de los niveles de PRL inmunorreactiva y un descenso de los de PRL bioactiva en ratas macho viejas con respecto a las jóvenes. El incremento de la producción de PRL se interpreta como secundario a la pérdida de la función dopaminérgica en hipotálamo. En este sentido, se ha visto que la inyección de L-dopa disminuye los niveles de PRL en ratas jóvenes pero no en las viejas, mientras que la apomorfina los reduce en ambos grupos. La bromocriptina, por su parte, desciende de forma similar los niveles de PRL bioactiva en los dos grupos, y los de PRL inmunorreactiva de forma más acusada en las viejas (64). Adicionalmente, en estudios *in vitro* se ha visto que las pituitarias de ratas jóvenes secretan más PRL que las de ratas viejas, una evidencia más en favor de que el descenso del recambio de DA hipotalámica es el origen de la elevación de los niveles circulantes de PRL en animales viejos (46).

La capacidad de respuesta de la PRL ante el stress o tras castración se conserva con la edad (23, 46), pero la reposición esteroidea es menos efectiva para elevar la PRL en ratas viejas. Las hembras pierden la capacidad de exhibir respuestas de PRL inducidas por esteroides cuando envejecen. Este último efecto quiz s se deba a un mecanismo hipotalámico dado que las pituitarias viejas todavía son capaces de responder al bloqueo dopaminérgico o a la TRH con un aumento de la liberación de PRL (46).

Estudios en humanos

Los estudios preliminares parecían indicar que los niveles basales de PRL decrecían progresivamente con la edad, con un descenso significativo durante la menopausia asociado a un fallo en los niveles séricos de estrógenos, los cuales promueven la síntesis y liberación de PRL (46). En dos estudios recientes (60, 65) no se evidencian variaciones de los niveles basales de PRL en mujeres ovariectomizadas ni en postmenopáusicas. En hombres, los niveles basales y los integrados de PRL de 24-h no se modifican o aumentan ligeramente en la vejez (1, 16, 55, 66).

Está bien documentado que los niveles plasmáticos de PRL siguen un ritmo circanual, con acrofase en mayo, y otro circadiano con valores máximos entre la medianoche y las 4:00 a.m. El ritmo circanual no se ha observado en hombres, mientras que el circadiano aparece en ambos sexos (13). El análisis armónico de los episodios secretores de PRL evidencia que los hombres viejos presentan pulsos significativos cada 24-h y que en los adultos la periodicidad es de 12-h. Al tratar a los sujetos ancianos con bromocriptina, un agonista dopaminérgico, los pulsos se producen cada 12-h.

La respuesta secretora de PRL a la TRH se ha encontrado conservada o disminuida en mujeres postmenopáusicas; y se ha visto que la L-dopa produce una fuerte inhibición de la respuesta (13). En hombres ancianos la resultados son muy variables (16, 66, 67). La respuesta de PRL a la estimulación con sulpiride disminuye con la edad en mujeres (13) y se mantiene en hombres (16).

Implicaciones clínico-conductuales

Desde un punto de vista clínico, la administración de agonistas dopaminérgicos tales como la α -bromoergocriptina es de gran utilidad en el tratamiento de prolactinomas (tumores secretores de PRL). Por el contrario, los antagonistas dopaminérgicos (haloperidol, clorpromazina, sulpiride) revierten los efectos de los agonistas (bromocriptina, dopa, apomorfina) y estimulan la liberación de PRL in vivo. Este mecanismo neuromodulador debe de tenerse en cuenta a la hora de administrar neurológicos a pacientes psiquiátricos con altos niveles de PRL.

Se sabe que incrementos moderados de PRL pueden afectar de forma significativa la función sexual. En hombres mayores de 65 años se ha encontrado una correlación positiva entre descenso de la libido y la actividad sexual, y la presencia de una leve hiperprolactinemia de cualquier causa (13). Por otra parte, algunos trabajos constatan que la administración crónica de PRL mejora ciertos déficit motores en ratas viejas mediante un incremento de la densidad de receptores dopaminérgicos estriatales (68, 69).

Sistema somatotropinergico (SST)

El SST es el único eje neuroendocrino en el cual se han demostrado reguladores neuropéptidérgicos estimuladores e inhibidores específicos. En condiciones normales, el factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF) y la somatostatina (SS) son las hormonas hipotalámicas que regulan la síntesis y secreción hipofisaria de la hormona de crecimiento (GH), la cual actúa sobre la producción hepática de somatomedinas (SM). Cada uno de dichos factores establece mecanismos de feedback que cierran el circuito funcional del sistema. A nivel hipotalámico, GRF y SS también son regulados por neuromoduladores monoaminérgicos y neuropeptidérgicos centrales para optimizar el funcionamiento del SST (Figura 3).

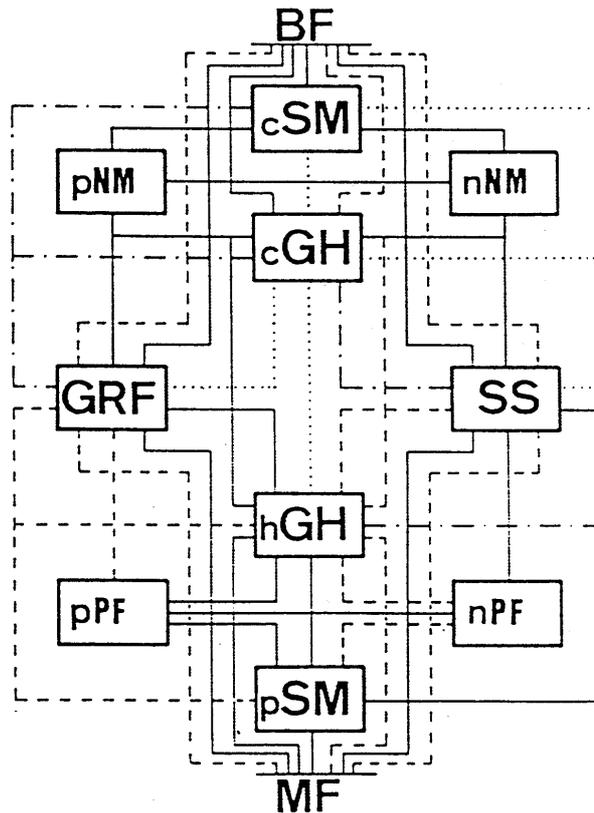


Figura 3: Modelo neurocibernético del sistema somatotropinérico

Notación.-BF: función cerebral; cGH: hormona de crecimiento central; cSM: somatomedina central; hGH: hormona de crecimiento hipofisaria; GRF: factor liberador de la hormona de crecimiento; MF: funciones metabólicas; nNM: neuromodulación negativa; nPF: factores periféricos negativos; pNM: neuromodulación positiva; pPF: factores periféricos positivos; pSM: somatomedina periférica; SS: somatostatina - Tomado de Cacabelos⁹¹.

Estudios en animales

Durante el envejecimiento, los niveles circulantes de SM decrecen (68); y la secreción episódica de GH también se altera de forma acusada en ratas de ambos sexos (9, 10), lo que se refleja fundamentalmente en una reducción de la amplitud de los pulsos y de la concentración integrada de 24-h, más que en la frecuencia de los pulsos o en los niveles basales. Además, la mayoría de los datos parecen indicar que, tanto *in vivo* como *in vitro*, la respuesta de GH a GRF está atenuada en animales viejos (1, 9, 69-72).

Es probable que la secreción reducida de GH en animales viejos resulte de (a) un aumento del tono de SS; (b) una disminución de la liberación de GRF; (c) una alteración de la sensibilidad hipofisaria a uno o ambos factores hipotalámicos; (d) una disregulación de los mecanismos de feedback; o (e) una combinación de varios factores.

En ratas macho de 21-24 meses parece haber un hipertono somatostatinérgico debido al incremento de la liberación hipotalámica de SS y a la secreción preferencial de SS-28, su forma más activa (73). En concordancia con estos resultados, Ge *et al.* (74) han observado un incremento progresivo con la edad del contenido, y de la secreción basal y estimulada de SS a partir del hipotálamo de ratas de ambos sexos. Por otra parte, la administración de antisuero anti-SS provoca un mayor incremento de los niveles circulantes de GH en ratas viejas, y normaliza la respuesta de GH a un segundo estímulo con GRF en dichos animales (71). Junto con estos datos, indicativos de que existe un hipertono de SS en la vejez, se ha visto que la administración de SS-14 reduce de forma más acusada la respuesta de GH a GRF en animales viejos, lo que sugiere un aumento de la sensibilidad hipofisaria a la SS con la edad (75).

El descenso de la inmunorreactividad para GRF en eminencia media (76) e hipotálamo (77), junto con los bajos niveles de mRNA de GRF en hipotálamo de animales viejos (77) parecen indicar que la síntesis y secreción de GRF decrece con la edad. Por otra parte, se ha visto que el GRF estimula menos la actividad adenilatociclasa (69) y la acumulación intracelular de cAMP en ratas viejas (70), lo que sugiere una pérdida de receptores funcionales para GRF a edades avanzadas. También se sabe que la secreción hipotalámica de GRF es facilitada por mecanismos NA; y que durante el envejecimiento se producen alteraciones de los sistemas de neurotransmisión catecolaminérgica a nivel del hipotálamo, fundamentalmente NA y DA, que podrían contribuir a la menor secreción de GH (1, 9, 10). Esta hipótesis es apoyada por el hecho de que la administración del precursor L-dopa restablece la amplitud de los picos de GH en ratas viejas a niveles similares a los de las jóvenes (10).

Estudios en humanos

Los niveles plasmáticos de SM-C disminuyen progresivamente con la edad tanto en mujeres como en hombres (68, 78, 79), mientras que la responsividad de SM-C a la administración exógena de GH (80, 81) o GRF (78) permanece inalterada.

Las concentraciones basales e integradas de GH de 24-h también tienden a disminuir con la edad (13, 16), lo que algunos autores atribuyen a un descenso edad-dependiente de la liberación de GH asociada al sueño de ondas lentas durante las 3-4 primeras horas de la noche. Por otra parte, es comúnmente aceptado que la secreción total de GH correlaciona negativamente con la adiposidad.

La respuesta de GH a estímulos indirectos como hipoglucemia, arginina, L-dopa, clonidina, fisostigmina, o apomorfina se ha encontrado normal o reducida en gente mayor (13, 16, 82, 83). La estimulación hipofisaria directa con GRF resulta en un descenso progresivo de la respuesta de GH con la edad (84-86). Además, la magnitud de la respuesta correlaciona negativamente con el índice de masa corporal.

Se ha sugerido que la hiporrespuesta de GH en personas viejas podría deberse a una depleción de las reservas celulares de GH hipofisaria (84). Sin embargo, la respuesta de GH a GRF aparece magnificada en sujetos ancianos a tratamiento por patología cardíaca y pulmonar (87), lo cual parece indicar que la reserva hipofisaria de GH está preservada con la edad (figura 4). El aumento gradual de los niveles circulantes de SS a partir de la tercera década de la vida, alcanzando diferencias significativas después de los 50 años, es otro factor a considerar (1). No obstante, los niveles de SS en cortex y LCR (88) no se modifican con los años. Por otra parte, aunque nuestro grupo ha valorado recientemente los niveles de GRF en diversas áreas cerebrales de sujetos control y pacientes con EA (89, 90), todavía carecemos de estudios que nos per-

mitan determinar el efecto de la edad sobre el contenido cerebral de dicho péptido, y su posible participación en la hiporrespuesta del sistema.

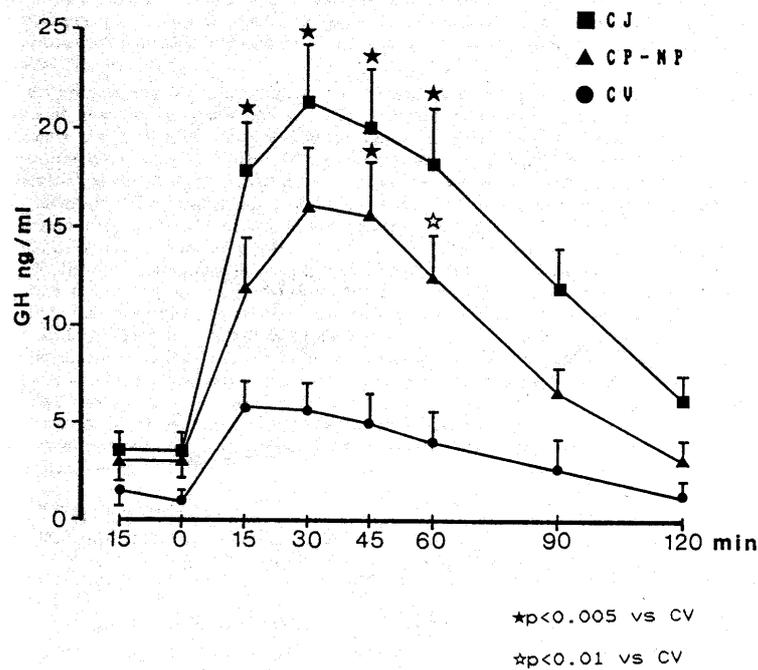


Figura 4: Respuesta de GH a GRF en sujetos jóvenes sanos (CJ), pacientes mayores de 60 años a tratamiento por patología cardio-pulmonar (CP-NP), e individuos viejos sanos (CV).

p<0.005 vs CV

p<0.01 vs CV

Implicaciones clínico-conductuales

Estudios recientes sugieren que el SST (eje GRF-SS-GH-SM) posee la misma estructura funcional a nivel supra e infra-hipotalámico, y participa en la neuromodulación de los procesos de memoria, conducta y aprendizaje (2, 91, 92) (figura 3).

La SS influye sobre la actividad bioeléctrica de neuronas del hipotálamo, hipocampo y corteza, neurotransmisión cerebral, termorregulación, sueño, actividad locomotriz, conducta, memoria y aprendizaje (5, 18, 91, 93). Además, los niveles de SS en cerebro y LCR están alterados en diversos trastornos neuropsiquiátricos, por lo que se piensa en su contribución etiopatogénica y en la posibilidad de utilizarlo como marcador diagnóstico en dichos trastornos, y se buscan análogos de síntesis con fines terapéuticos (18).

El GRF influye sobre los registros electroencefalográficos y actividad locomotriz en ratas. En un paradigma de campo abierto, GRF aumenta actividad locomotriz, mientras que SS y GH la disminuyen (91, 94, 95). Por otra parte, GRF y SS potencian el aprendizaje de tareas discriminativas para evitar un shock eléctrico tanto en animales control como en un modelo animal de EA (96). Además, el GRF aumenta la ingesta sólida y líquida en animales y humanos. También en seres humanos, la administración periférica de GRF ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$) mejora el rendimiento cognitivo, aumenta la actividad bioeléctrica cerebral e implementa los potenciales evocados P300 estudiados por cartografía cerebral. En niños de baja estatura tratados crónicamente con GRF se ha notado cierta mejoría en su conducta social, actividad mental y rendimiento escolar (5, 18, 85, 86).

La respuesta de GH a GRF está alterada en diversos trastornos psicogerítricos que cursan con deterioro de las funciones cognitivas (85, 86, 97). En pacientes con demencia senil de aparición precoz, hemos apreciado una relación curvilínea inversa entre rendimiento cognitivo y respuesta máxima de GH a GRF (97) (figura 5). Además, en pacientes con EA la administración aguda de GRF(1-44)NH₂ ejerce un efecto estabilizador sobre el trazado EEG (97). En pacientes con EA tratados durante 7 días con GRF-44 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$; i.v.) observamos una mejoría de la actividad mental (45%), capacidad de deambulación (60%), memoria (5%), apetito (55%), interacción social (35%), y estabilidad EEG (30%) (96). Recientemente hemos estudiado la concentración de GRF en 20 regiones del SNC de pacientes con EA mediante un método de inmunoquimioluminiscencia, y hemos encontrado niveles de GRF disminuidos en corteza motora, hipotálamo posterior, e hipocampo. Contrariamente, las concentraciones de GRF estaban elevadas en corteza premotora, giro temporal superior, hipotálamo anterior, putamen, núcleo accumbens, puente, y cerebelo. En áreas corticales primarias, los niveles de GRF tendían a ser inferiores a los de cortezas sensoriales secundarias y reas de asociación. En corteza frontal relacionada con el control del movimiento se ha observado lo contrario. Por tanto, estos resultados podrían indicar que el GRF desempeña algún papel como neuroregulador de las actividades superiores del SNC y de la coordinación psicomotriz, que están severamente afectadas en los estadios terminales de la EA (85, 86).

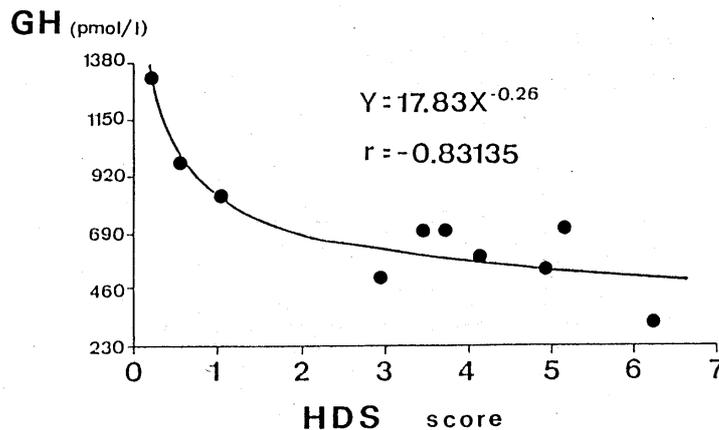


Figura 5: Correlación entre la respuesta de GH a GRF, 60 min tras la inyección de GRF, y rendimiento cognitivo, valorado con la escala de Hasegawa para la demencia (HDS), en pacientes con enfermedad de Alzheimer de aparición precoz.

Sistema vasopresinergico (SVP)

Las principales neuronas secretoras de vasopresina (VP) asientan en los núcleos supraóptico (NSO), paraventricular (NPV), y supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, pero también se han encontrado neuronas vasopresinérgicas en otras regiones cerebrales tales como el núcleo cuneiforme de la estria terminal y el núcleo amigdalóide medial (1, 98, 99). El SVP hipotálamo-neurohipofisario se origina en NSO y NPV.

Estudios en animales

Los niveles plasmáticos así como la excreción urinaria de VP de 24h tienden a estar elevados en ratas viejas (1, 100). A pesar del aumento de la excreción renal de VP, el volumen de orina y la ingesta de agua de 24h aumentan con la edad mientras que la osmolaridad urinaria disminuye, lo que sugiere una insensibilidad de los receptores renales a la VP (100).

En áreas cerebrales hipotalámicas y extrahipotalámicas se ha observado un descenso del contenido de VP, y también se ha descrito una atenuación de la respuesta del SVP inducida por deshidratación en animales viejos (1, 100). Nosotros hemos estudiado las concentraciones de VP en el SNC de ratas Wistar en función del sexo y la edad, y encontramos un descenso claro de los niveles de VP en hipotálamo anterior y posterior, adenohipófisis, hipocampo, estriado, médula cervical y torácica, mientras que en neurohipófisis, eminencia media, tronco cerebral y médula lumbar la VP aumenta con la edad (1, 99). En el hipocampo, área implicada en los procesos de memoria, el contenido de VP disminuye progresivamente a partir de la infancia en ratas (figuras 6 y 7). Estos cambios diferenciales del contenido de VP en función de la edad parecen indicar una alteración de la síntesis, transporte y liberación de VP durante el envejecimiento. En este sentido, Zbuzek *et al.* (101) han encontrado un descenso de la incorporación de 3H-arginina a la molécula de VP en hipotálamo seguido de un retraso en la acumulación de radioactividad en la neurohipófisis de ratas senescentes, sugiriendo una menor síntesis *de novo* junto con una alteración del transporte axonal y la secreción neurohipofisaria. El aumento de VP en tronco cerebral y plasma durante el envejecimiento podría estar en relación con el desarrollo de patología hipertensiva y trastornos isquémicos.

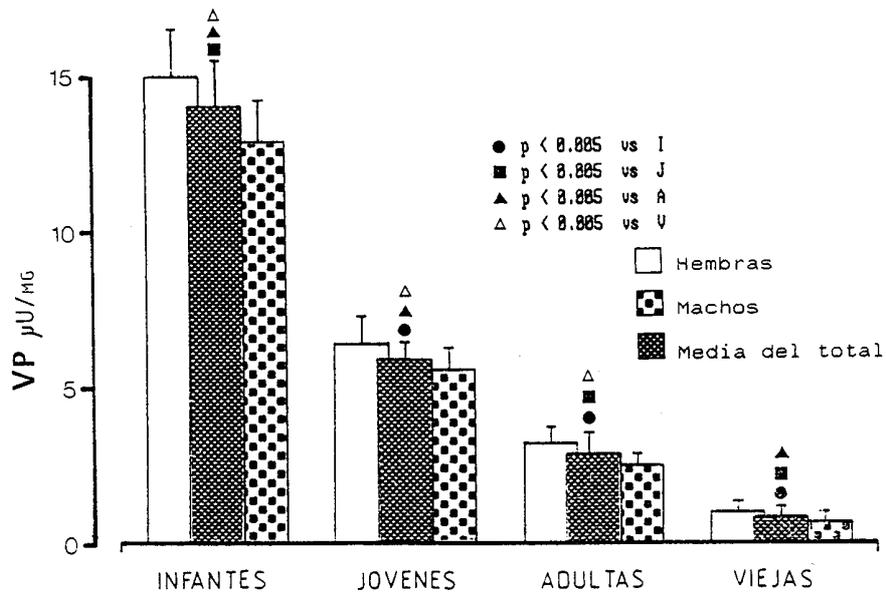


Figura 6: Cambios edad y sexo-dependientes en la concentración de vasopresina (VP) en el hipocampo de ratas infantiles (I; 3 semanas), jóvenes (J; 3 meses), adultas (A; 16 meses) y viejas (V; 26 meses).

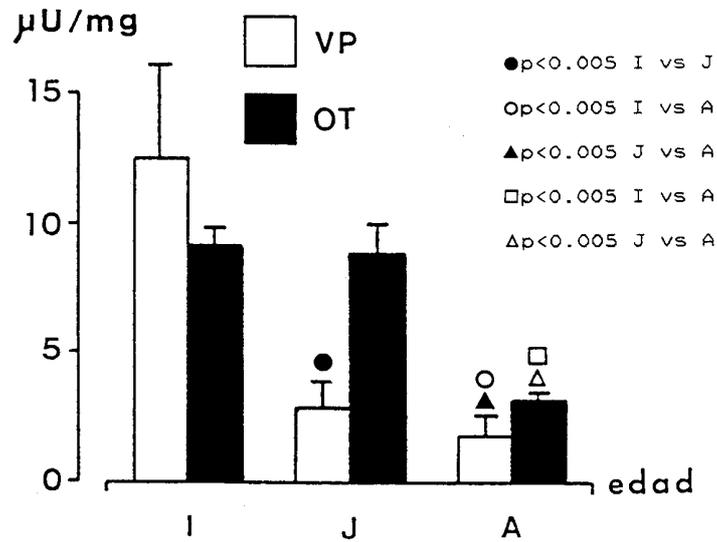


Figura 7: Cambios edad-dependientes en la concentración de vasopresina (VP) y oxitocina (OT) en el hipocampo de ratas infantiles (I; 3 semanas), jóvenes (J; 3 meses), adultas (A; 16 meses) y viejas (V; 26 meses).

Estudios en humanos

Los niveles plasmáticos de VP están generalmente elevados en sujetos ancianos, pero la excreción urinaria no suele afectarse con la edad (1, 100). La respuesta de VP a la estimulación con fisostigmina (anticolinesterásico activo a nivel central) no se altera en la vejez (85).

En el SVP no se observan cambios degenerativos con la edad, y se produce una hipertrofia de las neuronas de NSO y NPV a partir de los 50-60 años (1, 100, 102). Puesto que el número de células se mantiene en estos núcleos, la activación neuronal podría ser secundaria al descenso de los receptores renales para VP o de la inervación NA hipotalámica durante la vejez (103).

La VP participa en la relajación de la musculatura lisa de las arterias basilares en humanos. A edades avanzadas se observa un descenso de la reactividad de dichos músculos al tiempo que decrece el número de receptores V2 inhibitorios. Estos datos sugieren que la VP participa en la regulación del flujo cerebral en humanos, y que podría contribuir al desarrollo de patología cerebrovascular en personas ancianas (104).

Implicaciones clínico-conductuales

La VP reúne todas las condiciones exigibles para ser catalogada de neurotransmisor. A partir de los trabajos clásicos de grupo de De Wied, se ha implicado a la VP en la regulación de los procesos de memoria (98, 99). Se ha visto que mejora la retención de respuestas aprendidas y la atención, e inhibe la extinción de conductas aversivas. Se ha postulado que la VP potencia la memoria al facilitar la consolidación y los procesos de reciclaje mnésico (105). Algunos autores, sin embargo, atribuyen la mejoría de la respuesta aversiva a una activación del estado de alerta inducido por la VP (106). Además, Le Moal *et al.* (107) han demostrado que las acciones de la VP sobre la conducta aversiva activa estaban mediadas por factores indirectos de tipo autonómico que actuaban sobre los procesos mnemónicos. La VP y sus análogos también facilitan el desarrollo de tolerancia a la morfina. Por otra parte, la administración i.c.v. de 1-10 ng de arginina-VP (AVP) inhibe la respuesta sexual en ratas receptoras, efecto que puede prevenirse con la inyección de suero anti-VP 30 minutos antes. La inyección s.c. de 1 µg de AVP, por el contrario, no tiene efecto alguno sobre la conducta sexual pero eleva la presión arterial durante 30 min, mientras que 1 ng i.c.v. de AVP carecía de efecto presor (99).

Los efectos de la VP sobre la consolidación de la memoria y otros procesos de integración a nivel central no están exentos de controversia. En ratas, la inervación VP extrahipotalámica decrece con la edad en diversas áreas cerebrales, y puede restaurarse mediante la administración crónica de TES s.c. (108). Sin embargo, el tratamiento con TES no mejora el aprendizaje de tareas que requieren orientación espacial ni la retención de las mismas, lo cual sugiere que el descenso de la TES plasmática y de la inervación VP no parecen ser los determinantes de estas alteraciones de aprendizaje y memoria. En trabajos realizados con monos y ratas se ha visto que la VP mejora el aprendizaje y la memoria y potencia la aversión condicionada al gusto (99). En estudios con humanos se ha sugerido que la VP no facilita los procesos de memoria; y mientras algunos autores afirman que la VP mejora el rendimiento cognitivo en la vejez con un aumento específico de la memoria a corto plazo y episódica, otros obtienen resultados dudosos en sujetos ancianos y pacientes con demencia senil (1). Jennings *et al.* (109) sostienen que la 1-

desamino-8-D-AVP (dDAVP), un análogo de VP con escasa acción presora, podría focalizar la atención en la vejez normal, aumentando el interés dirigido a la realización de tareas primarias al disminuir la atención dispensada a tareas secundarias.

Los niveles de VP están reducidos en el LCR de pacientes con síndrome maniaco-depresivo uni o bipolar en fase depresiva, y la dDAVP reporta cierta mejoría de la actividad mental y los síntomas depresivos. Los análogos de la VP también se han utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia, con ligera efectividad clínica y un desbalance hidro-electrolítico significativo. También se ha afirmado que la VP reporta beneficios relacionados con la pérdida de memoria en alcohólicos crónicos (99). Los niveles de VP en LCR están elevados de modo significativo en pacientes con hidrocefalia hipertensiva, hipertensión intracraneal benigna, tumor cerebral, hemorragia intracraneal, ataque isquémico y trauma cráneo-encefálico (1).

En la EA los niveles de VP en cerebro y LCR tienden a estar disminuidos (96). Wallin y Gottfries (110) encuentran un aumento significativo de la concentración de VP en hipotálamo de pacientes EA. Los estudios morfológicos no encuentran pérdida del número ni la forma neuronal en NSO y NPV, y constatan una reducción del volumen y el número de células en NSQ (102). Nosotros hemos valorado los niveles basales de VP en LCR y plasma de pacientes EA, observando una disminución de las concentraciones plasmáticas, y niveles de VP en LCR reducidos con respecto a los controles ($1.76 \pm 1.1 \mu\text{U/ml}$) en un grupo de pacientes con EA de aparición precoz ($<0.25 \mu\text{U/ml}$) y aumentados en pacientes con EA de aparición tardía ($5.01 \pm 3.1 \mu\text{U/ml}$). Por otra parte, pudimos ver una clara correlación lineal entre los niveles de VP e HA en LCR y plasma de sujetos control que se halla alterada (correlación curvilínea) en la EA (figura 8). Asimismo (figura 8), altos niveles de VP en LCR correlacionaban con un bajo rendimiento cognitivo (estadio avanzado de demencia), lo cual podría traducir un mayor grado de atrofia cortical con escape de VP hacia LCR (96). En un trabajo reciente (111), las concentraciones de VP en LCR no difieren entre pacientes EA y controles, ni en función del grado de demencia. Tampoco observan una buena correlación entre los niveles del péptido y las puntuaciones en los tests psicológicos. Recientemente también se ha visto que el soporte psicosenso-rial integral mediante activación intelectual, emocional y física mejoraba el funcionamiento motor y cognitivo en pacientes con demencia senil, observándose una elevación de los niveles de SS y un menor descenso de los de VP en LCR al final del tratamiento con respecto al inicio y a pacientes sin soporte psicosenso-rial integral (112).

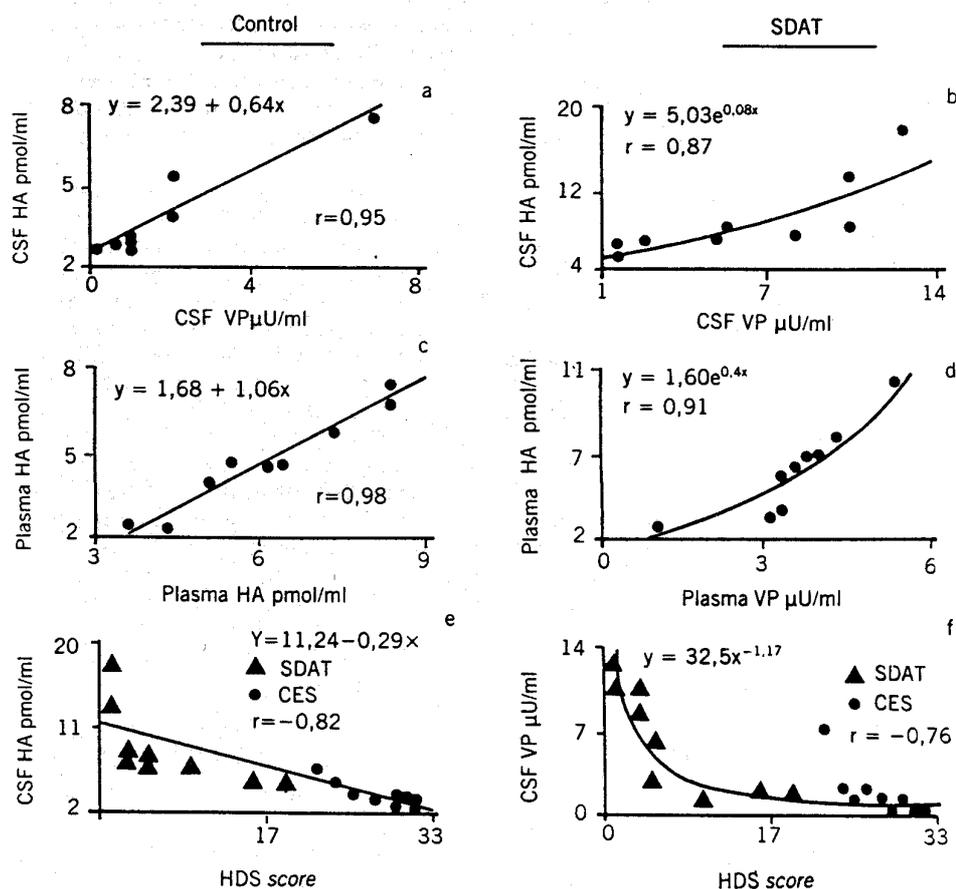


Figura 8: Análisis correlacional de histamina (HA) y vasopresina (VP) en líquido cefalorraquídeo (CSF) y plasma de pacientes con demencia senil de tipo Alzheimer (SDAT) y controles sanos de la misma edad. a) HA vs VP en el líquido cefalorraquídeo de sujetos control. b) HA vs VP en el líquido cefalorraquídeo de pacientes SDAT. c) HA vs VP en plasma de ancianos sanos. d) HA vs VP en plasma de pacientes SDAT. e) Correlación entre los niveles de HA en CSF y la actividad mental de ancianos control y pacientes SDAT medida con la escala de Hasegawa. f) Correlación entre los niveles de VP en CSF y la actividad mental de controles ancianos y pacientes SDAT. Tomado de Cacabelos⁹⁶

Sistema oxitocinérgico (SOT)

Los niveles plasmáticos de oxitocina (OT) son superiores en ratas viejas que en las adultas, pero no difieren de los de animales jóvenes (1). La excreción urinaria de OT de 24-h está aumentada en animales viejos al igual que la de VP, indicando una activación del SOT durante la senectud (100).

Nosotros hemos observado un descenso de los niveles de OT en hipotálamo, adenohipófisis, hipocampo (figura 7), estriado, tronco del encéfalo y médula espinal, y un aumento de los mismos en eminencia media y neurohipófisis de ratas Wistar viejas (1). Davies et al. (113) en-

cuentran niveles reducidos de OT en neurohipófisis de ratones de 28 meses con respecto a los de 3 meses.

En humanos, el número y la forma de las neuronas OT en NSO y NPV se mantiene durante la vejez (100, 102). La estimulación osmótica o la deshidratación no conllevan una alteración de los niveles plasmáticos y la excreción urinaria de OT como ocurría en ratas (100).

Implicaciones clínico-conductuales

La OT posee ciertos efectos conductuales opuestos a la VP, generando amnesia a la experiencia aversiva por ejemplo (99). La administración intracisternal de una dosis única de OT (1 $\mu\text{g}/2$ ml) a ratas recién nacidas resulta en una elevación de la conducta de acicalamiento inducida en condiciones de novedad durante la vida adulta (114), lo cual parece indicar que la OT ejerce un efecto a largo plazo sobre ciertas respuestas conductuales al stress. En este sentido, se ha visto que el stress estimula la secreción de OT al igual que la de VP (100). Por otra parte, 60 min tras la inyección i.p. de OT (0.1 μg) se observó un acortamiento significativo de la latencia de montas, penetraciones y eyaculaciones, y de los intervalos posteyaculación en ratas sexualmente activas e inactivas (20 meses); efectos proporcionalmente superiores en animales con menor actividad sexual basal (115).

Mazurek *et al.* (116) encontraron niveles de OT aumentados aproximadamente un 30-55% en hipocampo y corteza temporal de pacientes EA. Por otra parte, Christie *et al.* (117) observaron que las concentraciones plasmáticas de OT-neurofisisina eran más bajas en la EA (105 ± 6 pM/l) que en individuos normales (191 ± 24 pM/l). Nosotros no hemos encontrado ninguna diferencia en los niveles de OT en LCR entre pacientes EA y controles sanos de la misma edad (96). Parece razonable pensar que el incremento de OT central pudiera contribuir al déficit de memoria presente en enfermos EA, pero los datos de que disponemos no son concluyentes en este sentido.

Conclusiones

Estudios recientes demuestran que existe un profundo vínculo funcional entre el sistema neuroendocrino (SNE) y el sistema nervioso central (SNC), dando lugar al concepto de sistema psiconeuroendocrino (SPNE). En la vejez, el SPNE experimenta cambios dramáticos en la mayoría de los ejes que integran su organización jerárquica (STT, SCT, SGT, SLT, SST, SVP, SOT). Algunos de estos cambios correlacionan con medidas de actividad mental y, sin duda, intervienen en los reajustes y alteraciones de los procesos conductuales y/o cognitivos que ocurren durante el envejecimiento normal y patológico. Aunque los estudios sobre el envejecimiento del SPNE son todavía limitados, todo parece indicar que factores centrales y periféricos, de acuerdo con un programa de apoptosis (muerte celular programada), determinan la claudicación funcional del sistema con la edad. Un mejor conocimiento del SPNE permitirá en un futuro próximo la utilización de marcadores diagnósticos en patología psicogeriatrica con la ayuda de modernas técnicas de neurobiología y genética molecular; y el diseño de nuevas moléculas a partir del arsenal de péptidos endógenos tendrá una posible utilidad en el abordaje terapéutico de enfermedades del SNC.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por F.I.S.s.s. (88/0868, 89/0478), Xunta de Galicia (88/6090375120, 90/60902.24101), Universidad Complutense de Madrid y Fundación Ramón Areces.

Referencias

1. Cacabelos R, Niigawa H, Nishimura T. Neuroendocrine System and aging brain. *Gerontopsychiatry* 1986; 3:691-711.
2. Cacabelos R, Niigawa H, Hariguchi S. Hypothalamo-hypophyseal system and brain function. *J Clin Sci* 1986; 22:1108-1120.
3. Cacabelos R. Organización funcional y biología molecular del sistema neuroendocrino. *Endocrinología* 1989; 36:332-344.
4. Cacabelos R, Niigawa H, Nishimura T. Neuroendocrine function in psychiatric disorders and dementia. *Jpn J Neuropsychopharmacol* 1987; 9:13-49.
5. Cacabelos R. Acciones de los neuropéptidos sobre el sistema nervioso central. En: Fernández-Tresguerres JA, ed. *Fisiología endocrina*. Eudema Universidad, Madrid 1989; 571-649.
6. Gregerman RI. Regulation of thyrotropin physiology during aging. En: Meites J, ed. *Neuroendocrinology of aging*. Plenum Press, NY 1983; 259-274.
7. Felicetta JV. The thyroid and aging. En: Sowers JR, Felicetta JV, ed. *The endocrinology of aging*. Raven Press, NY 1988; 15-39.
8. Gorban EN. Effect of alpha- and beta-adrenoreceptor blockaders on thyroid function in rats of various ages. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1988; 34:55-58.
9. Millard WJ, Romano TM, Simpkins JW. Growth hormone and thyrotropin secretory profiles and provocative testing in aged rats. *Neurobiol Aging* 1990; 11:229-235.
10. Simpkins JW, Millard WJ. Influence of age on neurotransmitter function. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:893-917.
11. Mooradian AD. Blood-brain transport of triiodothyronine is reduced in aged rats. *Mech Ageing Dev* 1990; 52(2-3):141-147.
12. Spaulding SW. Age and the thyroid. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:1013-1025.
13. Urban RJ, Veldhuis JD. Hypothalamo-pituitary concomitants of aging. En: Sowers JR, Felicetta JV, ed. *Endocrinology of aging*. Raven Press, NY 1988; 41-74.
14. van Coevorden A, Laurent E, Decoster C et al. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:177-185.
15. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150:785-787.
16. Blackman MR. Pituitary hormones and aging. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:981-994.
17. Targum SD, Marshall LE, Magac-Harris K, Martin D. TRH test in a healthy elderly population. Demonstration of gender differences. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:533-536.
18. Cacabelos R. Acciones centrales de los neuropéptidos hipofisiotropos. *Endocrinología* 1990; 37:60-76.
19. Molchan SE, Mellow AM, Lawlor BA et al. TRH attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 100:84-89.
20. Lampe TH, Plymate SR, Risse SC et al. TSH responses to two TRH doses in men with Alzheimer's disease. *Psychoendocrinology* 1988; 13:245-254.
21. Amir S. Aging blocks the thermoregulatory action of thyrotropin-releasing hormone in anaesthetized rats. *Brain Res* 1988; 440:181-184.
22. Sapolsky R, Armanini M, Packan D, Tombaugh G. Stress and glucocorticoids in aging. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:965-980.

23. Lorens SA, Hata N, Handa RJ et al. Neurochemical, endocrine and immunological responses to stress in young and old Fisher 344 male rats. *Neurobiol aging* 1990; 11:139-150.
24. Goya RG, Castro MG, Sosa YE. Diminished diurnal secretion of corticosterone in aging female but not male rats. *Gerontology* 1989; 33:181-187.
25. Brodish A, Odio M. Age-dependent effects of chronic stress on ACTH and corticosterone responses to an acute novel stress. *Neuroendocrinology* 1989; 49:496-501.
26. Popplewell PY, Tsubokawa M, Ramachandran J, Azhar S. Differential effects of aging on adrenocorticotropin receptors, adenosine 3'5'-monophosphate response, and corticosterone secretion in adrenocortical cells from Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* 1986; 119:2206-2213.
27. Dax EM, Richman C, Fullerton M et al. Beta endorphin and dynorphin levels in rat pituitary and hypothalamus: age studies. *Neuroendocrinology* 1988; 47:241-248.
28. Pavlov EP, Harman SM, Chrousos GP et al. Response of plasma adrenocorticotropin, cortisol, and dehydroepiandrosterone to ovine corticotropin-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:767-772.
29. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry* 1989; 25:305-319.
30. Halbreich U, Goldstein S. Aging and hormones. En: Nemeroff CB, Loosen PT, ed. *Handbook of clinical psychoendocrinology*. John Wiley & sons, Chichester 1987; 470-487.
31. McGinty D, Stern N, Akshoomoff N. Circadian and sleep-related modulation of hormone levels: changes with aging. En: Sowers JR, Felicetta JV, ed. *Endocrinology of aging*. Raven Press, NY 1988; 75-111.
32. Montanini V, Simoni M, Chioffi G et al. Age-related changes in plasma dehydroepiandrosterone sulphate, cortisol, testosterone and free testosterone circadian rhythms in adult men. *Horm Res* 1988; 29:1-6.
33. Ohashi M, Kato K, Newata H, Ibayashi H. Adrenocortical responsiveness to graded ACTH infusions in normal young and elderly subjects. *Gerontology* 1986; 32:43-51.
34. Ohashi M, Fugio N, Kato K et al. Aging is without effect on the pituitary-adrenal axis in men. *Gerontology* 1986; 32:335-339.
35. de Souza EB. CRH defects in Alzheimer's and other neurologic diseases. *Hosp Pract [Off]* 1988; 23:59-71.
36. Pogun S, Demirgoren S, Kutay FZ et al. Naloxone binding in the frontal cortex of postmortem human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13:167-171.
37. Holsboer F. Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; 238:302-322.
38. Ferrier IN, Pascual J, Charlton BG et al. Cortisol, ACTH, and dexamethasone concentrations in a psychogeriatric population. *Biol Psychiatry* 1988; 23:252-260.
39. Nappi G, Sinforiani E, Martignoni E et al. Aging brain and dementias: changes in central opioids. *Eur Neurol* 1988; 28:217-220.
40. Rainero I, May C, Kaye JA, et al. CSF alpha-MSH in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1988; 38:1281-1284.
41. Raskind MA, Peskind ER, Veith RC et al. Neuroendocrine responses to physostigmine in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:535-540.
42. Gurevich D, Siegel B, Dumlaio M et al. HPA axis responsivity to dexametasone and cognitive impairment in dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14:297-308.
43. Jarjour LT, Handelsman DJ, Swerdloff RS. Effects of aging on the in vivo release of gonodotrpipin-releasing hormone. *Endocrinology* 1986; 119:1113-1117.
44. Limonta P, Dondi D, Maggi R et al. Effects of aging on pituitary and testicular luteinizing hormone-releasing hormone receptors in the rat. *Life Sci* 1988; 42:335-342.
45. Zanisi M, Messi E, Martini L. In vitro release of luteinizing hormone-releasing hormone from the hypothalamus of old male rats. *Endocrinology* 1987; 120:49.

46. Steger RW, Peluso JJ. Sex hormones in the aging female. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:1027-1043.
47. Scarbrough K, Wise PM. Age-related changes in pulsatile luteinizing hormone release precede the transition to estrous acyclicity and depend upon estrous cycle history. *Endocrinology* 1990; 126:884-890.
48. Stewart DA, Blackman MR, Kowath MA et al. Discordant effects of aging on prolactin and luteinizing hormone-beta messenger ribonucleic acid levels in the female rat. *Endocrinology* 1990; 126:773-778.
49. Belisle S, Bellabarba D, Lehoux JG. Basal and stimulates LHRH receptor sites in the pituitary of aging female mice. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3:183-192.
50. Field EA, Kuhn CM. Opiate antagonist treatment reinstates estrous cycles in middle-aged persistent-estrous rats. *Biol Reprod* 1989; 40:714-719.
51. Vermeulen A, Deslypere JP, De Meirleir K. A new look to the andropause: altered function of the gonadotrophs. *J Steroid Biochem* 1989; 32:163-165.
52. Tsitouras PD. Effects of age on testicular function. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:1045-1059.
53. Khoury SA, Sowers JR. Age-related changes in male sexual function. En: Sowers JR, Felicetta JV, ed. *Endocrinology of aging*. Raven Press, NY 1988; 113-134.
54. Nankin HR, Calkins JH. Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1418-1420.
55. Nahoul K, Roger M. Age-related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men. *J Steroid Biochem* 1990; 35:293-299.
56. Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl* 1989; 10:366-371.
57. Urban RJ, Veldhuis JD, Blizzard RM, Dufau ML. Attenuated release of biologically active luteinizing hormone in healthy aging men. *J Clin Invest* 1988; 81:1020-1029.
58. Schiavi RC, Schreiner-Engel P, Mandeli J et al. Healthy aging and male sexual function. *Am J Psychiatry* 1990; 147:766-771.
59. Alexander SE, Aksel S, Hazelton JM et al. The effect of aging on hypothalamic function in oophorectomized women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:446-449.
60. Gonz lez DE, Deis RP. The capacity to develop maternal behavior is enhanced during aging in rats. *Neurobiol aging* 1990; 11:237-241.
61. Myers LS, Dixen J, Morrissette D et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1124-1131.
62. Sylvester PW, Briski KP. Diminished bioactivity of circulating prolactin despite increased immunoreactive hormone release in old versus young male rat. *Endocrinology* 1990; 126:746-753.
63. Kwekkeboom DJ, de Jong FH, van Hemert AM et al. Serum gonadotropins and alpha-subunit decline in aging normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:944-950.
64. Blackman MR, Kowatch MA, Wehmann RE, Harman SM. Basal serum prolactin levels and prolactin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone in healthy aging men. *J Gerontol* 1986; 41:699-705.
65. Arnetz BB, Lahnborg G, Eneroth P. Age-related differences in the pituitary prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *Life Sci* 1986; 39:135-139.
66. Joseph JA, Roth GS, Lippa AS. Reduction of motor behavioral deficits in senescent animals via chronic prolactin administration. I. Rotational behavior. *Neurobiol Aging* 1986; 7:31-35.
67. Joseph JA, Lippa AS. Reduction of motor behavioral deficits in senescent animal via chronic prolactin administration. II. Non-stereotypic behaviors. *Neurobiol Aging* 1986; 7:37-40.
68. Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:995-1011.
69. Robberecht P, Gilard M, Waelbroeck M et al. Decreased stimulation of adenylate cyclase by growth hormone-releasing factor in the anterior pituitary of old rats. *Neuroendocrinology* 1986; 44:429-432.
70. Ceda GP, Valenti G, Butturini U, Hoffman AR. Diminished pituitary responsiveness to growth hormone-releasing factor in aging male rats. *Endocrinology* 1986; 118:2109-2114.

71. Sonntag WE, Gough MA. Growth hormone releasing hormone induced release of growth hormone in aging male rats: dependence on pharmacological manipulation and endogenous somatostatin release. *Neuroendocrinology* 1988; 47:482-488.
72. Panzeri G, Torsello A, Cella SG et al. Age-related modulatory activity by a cholinergic agonist on the growth hormone response to GH-releasing hormone in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 193:301-305.
73. Sonntag WE, Gottschall PE, Meites J. Increased secretion of somatostatin-28 from hypothalamic neurons of aged rats in vitro. *Brain Res* 1986; 380:229-234.
74. Ge F, Tsagarakis S, Rees LH et al. Relationship between growth hormone-releasing hormone and somatostatin in the rat: effects of age and sex on content and in-vitro release from hypothalamic explants. *J Endocrinol* 1989; 123:53-58.
75. Spik K, Sonntag WE. Increased pituitary response to somatostatin in aging male rats: relationship to somatostatin receptor number and affinity. *Neuroendocrinology* 1989; 50:489-494.
76. Morimoto N, Kawakami F, Makino S et al. Age-related changes in growth hormone releasing factor and somatostatin in the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1988; 47:459-464.
77. DeGennaro Colonna V, Zoli M, Cocchi D et al. Reduced growth hormone releasing factor (GHRF)-like immunoreactivity and GHRF gene expression in the hypothalamus of aged rats. *Peptides* 1989; 10:705-708.
78. Pavlov EP, Harman SM, Merriam GR et al. Responses of growth hormone (GH) and somatomedin-C to GH-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:595-600.
79. Copeland KC, Colletti RB, Devlin JT, McAuliffe TL. The relationship between insulin-like growth factor-I, adiposity, and aging. *Metabolism* 1990; 39:584-587.
80. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323:1-6.
81. Marcus R, Butterfield G, Holloway L et al. Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:519-527.
82. Raskind MA, Peskind ER, Veith RC et al. Differential effects of aging on neuroendocrine responses to physostigmine in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1420-1425.
83. Lal S, Nair NP, Thavundayil JX et al. Growth hormone response to apomorphine, a dopamine receptor agonist, in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neurobiol Aging* 1989; 10:227-231.
84. Lang I, Kurtz R, Geyer G, Tragl KH. The influence of age on human pancreatic growth hormone releasing hormone stimulated growth hormone secretion. *Horm Metabol Res* 1988; 20:574-578.
85. Cacabelos R. Neurobiología y utilización del GRF como marcador diagnóstico en trastornos mentales. *Endocrinología* 1989; 36:71-77.
86. Cacabelos R. Growth hormone-releasing factor in mental disorders: a diagnostic marker and therapeutic alternative. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11:421-436.
87. Alvarez XA, Otero F, Verísimo J et al. GRF-induced GH response in lung and heart disease in the elderly. *J Endocrinol Invest* 1989; Suppl. 2:177.
88. Ferrier IN, Leake A. Peptides in the neocortex in Alzheimer's disease and ageing. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15:89-95.
89. Cacabelos R. Factor liberador de la hormona de crecimiento en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin* 1989; 92:299-301.
90. Cacabelos R, Diéguez C, Niigawa H et al. Growth hormone-releasing factor in Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 1989; Suppl. 2: 311.
91. Cacabelos R, Niigawa H, Rodríguez-Arnao MD et al. Influence of somatostatin of growth hormone-releasing factor on behavior. Clinical and therapeutic implications in neuropsychiatric disorders. *Hormone Res* 1988; 29:129-132.
92. Laron Z, Galatzter A. Growth hormone, somatomedin and prolactin-relationship to brain function. *Brain Dev* 1985; 7:559-567.

93. V, csei L, Bal zs M, Teledgy G. Action of somatostatin on the central nervous system. *Front Horm Res* 1987; 15:36-57.
94. Cacabelos R, Niigawa H, Alvarez XA et al. Antagonistic effects of growth hormone-releasing factor (GRF) and somatostatin on locomotor activity: GRF-induced hyperkinetic syndrome. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1990; 12:425-434.
95. Alvarez XA, Cacabelos R. Behavioral changes induced by peripheral manipulation of the somatotropinergic system. *Neuroendocrinology* 1990; Suppl. 1:64.
96. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer: alternativas clínico-terap,uticas. *Med Clin* 1988; 12:454-474.
97. Cacabelos R, Niigawa H, Ikemura Y et al. GHRH-induced GH response in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 117:295-301.
98. Cacabelos R. Sistema vasopresinérgico (I). *Med Clin* 1987; 88:373-379.
99. Cacabelos R. Sistema vasopresinérgico (II). *Med Clin* 1987; 88:334-343.
100. Goudsmit E, Fliers E, Swaab DF. Vasopressin and oxytocin excretion in the Brown-Norway rat in relation to aging, water metabolism and testosterone. *Mech Ageing Dev* 1988; 44:241-252.
101. Zbuzek VK, Zbuzek V, Wu WT. Age-related differences in the incorporation of 3H-arginine into vasopressin in Fischer 344 rats. *Exp Gerontol* 1987; 22:113-125.
102. Goudsmit E, Hofman MA, Fliers E, Swaab DF. The supraoptic and paraventricular nuclei of the human hypothalamus in relation to sex, age and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990; 11:529-536.
103. Vogels OJ, Broere CA, Nieuwenhuys R. Neuronal hypertrophy in the human supraoptic and paraventricular nucleus in aging and alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1990; 109:62-67.
104. Gurevich MI, Frolkis IV, Kovalenko TN, Dibrova VA. The age-related characteristics of the effect of vasopressin on the vascular smooth muscles of the human brain. *Fiziol Zh SSSR* 1989; 75:1554-1559.
105. De Wied D. Neuropeptides and psychopathology II. *Organorama* 1984; 19:3-9.
106. Gash DM, Thomas GJ. What is the importance of vasopressin in memory processes? *TINS* 1983; 6:197-198.
107. Le Moal M, Dantzer R, Mormede P et al. Behavioral effects of peripheral administration of arginine vasopressin: a review of our search for a mode of action and hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9:319-341.
108. Goudsmit E, Van de Pol NE, Swaab DF. Testosterone fails to reverse spatial memory decline in aged rats and impairs retention in young and middle-aged animals. *Behav Neural Biol* 1990; 53:6-20.
109. Jennings Jr, Nebes RD, Reynolds CF. Vasopressin peptide (DDAVP) may narrow the focus of attention in normal elderly. *Psychiatric Res* 1986; 17:31-39.
110. Wallin A, Gottfries CG. Biochemical substrates in normal aging and Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 1990; Suppl 2:37-43.
111. Jolkkonen J, Helkala EL, Kutvonen R, et al. Vasopressin levels in CSF of Alzheimer patients: correlations with monoamine metabolites and neuropsychological test performance. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14:89-95.
112. Widerlov E, Brane G, Ekman R et al. Elevated CSF somatostatin concentration in demented patients parallel improved psychomotor functions induced by integrity-promoting care. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79:41-47.
113. Davies I, Davidson YS, Goddard C et al. The ageing hypothalamo-neurohypophysial system. An analysis of the neurohypophysis in normal hydration, osmotic loading and rehydration. *Mech Ageing Dev* 1990; 51:157-178.
114. Noonan LR, Continella G, Pedersen CA. Neonatal administration of oxytocin increases novelty-induced grooming in the adult rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33:555-558.
115. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Sexual behavior of aging male rats is stimulated by oxytocin. *Eur J Pharmacol* 1990; 179:377-381.

116. Mazurek MF, Beal MF, Bird ED, Martin JB. Oxytocin in Alzheimer's disease: postmortem brain levels. *Neurology* 1987; 37:1001-1003.
117. Christine JE, Whalley LJ, Bennie J et al. Neuroendocrine changes in Alzheimer's disease: raised plasma concentrations of growth hormone and thyroid stimulating hormone and reduced concentrations of oestrogen-stimulating neurophysin. En: Fink G, Hasmar AJ, McKerns KW, eds. *Neuroendocrine molecular biology*. NY, Plenum Press 1986; 457-464.

