



Trabajo Fin de Grado

Grado en Fisioterapia

“Cambios relacionados con la edad en la sustancia blanca: cuerpo calloso, cápsula interna y fórnix”

Age-related white matter changes: corpus callosum, internal capsule and fornix

Ruth Gutiérrez González

Curso 2015/2016 - Julio



Trabajo Fin de Grado

Grado en Fisioterapia

“Cambios relacionados con la edad en la sustancia blanca: cuerpo calloso, cápsula interna y fórnix”

Age-related white matter changes: corpus callosum, internal capsule and fornix

Ruth Gutiérrez González

Curso 2015/2016 - Julio



Centro: FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD

Titulación: GRADO EN FISIOTERAPIA

DATOS ALUMNO/A:

Apellidos GUTIERREZ GONZALEZ Nombre RUTH

DNI / Pasaporte 79082038B Dirección C/ Drago Nº 43 C.Postal 38190

Localidad El Financiero Provincia Ste Fe Teléfono 696863700

E-mail ruth.guti.glez@gmail.com

TÍTULO DE TRABAJO DE FIN DE GRADO:

"Cambio relacionado con la edad en la sust. blanca..."

LOS/LAS TUTORES

Apellidos: CARMONA CALERO Nombre: EMILIA M^a

Apellidos:..... Nombre:.....

AUTORIZACIÓN DEL /DE LOS TUTOR/ES

D/D^a Emilia M^a Carmona Calero profesor/a del Departamento de Química Médica y Ciencias de la Salud de la Facultad del campus de,

AUTORIZA a D/D^a Ruth Gutierrez Glez, a presentar la propuesta de TRABAJO FIN DE GRADO, que será defendida en 7 de julio 2016

Ya Yagüira, 7 de Julio de 20 16.

LOS TUTORES

Emilia M^a Carmona Calero

Fdo.: D/Da EMILIA M^a CARMONA CALERO

SR. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE EVALUACIÓN

RESUMEN

Los cambios en el tejido cerebral asociados con la edad, en adultos sanos han sido objeto de gran interés en los últimos años, debido a que la determinación de los valores específicos de la edad en el cerebro tiene un papel en la evaluación tanto de las condiciones patológicas como de los procesos normales de envejecimiento. Además son factores importantes en el deterioro cognitivo y la pérdida funcional, pues están relacionados con déficits específicos de retraso psicomotor, de atención, planificación y puesta en acción, y el síndrome disejecutivo. Asimismo, algunas investigaciones sugieren que los mayores niveles de condición física aeróbica están asociados con niveles más altos de organización microestructural de la sustancia blanca, que pueden preservar el rendimiento de la memoria espacial en la edad avanzada.

El objetivo de este trabajo fue examinar, mediante métodos cuantitativos, las variaciones relacionadas con la edad y el sexo en el cuerpo caloso, la cápsula interna y el fórnix en cerebros humanos, así como la variabilidad individual.

Se analizaron el cuerpo caloso, la cápsula antena y el fórnix en cerebros humanos postmortem (de 59 a 97 años). Se midieron el volumen y el área con el programa imagen J y se hizo un análisis cuantitativo con los programas IBM SPSS Statistics v. 23 y el programa Rstudio.

Los parámetros medidos de las fibras del CC, CI y fórnix muestran una tendencia a presentar valores inferiores con el envejecimiento, lo que podría sugerir la presencia de un adelgazamiento de estos tractos de fibras, que puede ser causado por una ampliación de los ventrículos.

PALABRAS CLAVE

Sustancia blanca; cuerpo caloso; fórnix; cápsula interna; envejecimiento

ABSTRACT

Changes in brain tissue associated with age in healthy adults have been the subject of great interest in recent years due to the determination of the specific values of age in the brain plays a role in the evaluation of pathological conditions and the normal processes of aging. They are also important factors in cognitive impairment and functional decline in the elderly, as they are related to specific deficits in psychomotor retardation, deficits of attention, planning, and set-shifting, and dysexecutive syndrome. In addition, some researchs suggest that higher levels of aerobic fitness are associated with higher levels of organization microstructural white matter, which can preserve the performance of spatial memory in old age .

The purpose of this study was to examine, using quantitative methods, variations related to age and sex in the corpus callosum , the internal capsule and the fornix in human brains as well as individual variability.

Corpus callosum, internal capsule and fornix were analyzed in human postmortem brains (from 59 to 97 years). Volume and area were measured with the image J

program and a quantitative analysis was done with IBM SPSS Statistics program v. 23 and Rstudio program.

The measured parameters of the fibers of the CC , CI and fornix show a tendency to lower values with aging , which could suggest the presence of a thinning of these fiber tracts , which can be caused by an enlargement of the ventricles.

KEYWORDS:

White matter; corpus callosum; fornix; internal capsule; aging

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Recuerdo anatómico	1
• 1.1.1. El cuerpo calloso	1
• 1.1.2. La cápsula interna	3
• 1.1.3. El fórnix	5
1.2. Desarrollo de la sustancia blanca	5
1.3. Cambios en la sustancia blanca relacionados con la edad.....	6
1.4. Lesiones de la sustancia blanca	7
2. Planteamiento y objetivos	8
3. Material y métodos.....	9
3.1. Material	9
• 3.1.1. Extracción del cerebro	9
3.2. Métodos	10
• 3.2.1. Adquisición de datos y cuantificación de las muestras.....	10
• 3.2.2. Análisis estadístico.....	11
4. Resultados	11
5. Discusión	22
5.1. Cambios regionales del cerebro en adultos sanos	22
5.2. Diferencias relacionadas con el sexo.....	23
5.3. Cambios morfológicos del cerebro relacionados con la edad	24
5.4. Envejecimiento y actividad motora.....	25
6. Conclusiones	26
7. Bibliografía	27

1-INTRODUCCIÓN

El envejecimiento del sistema nervioso central (SNC) ha sido ampliamente investigado y se ha definido como un proceso muy complejo y variable. Las variaciones dependen de cada individuo, de la región cerebral a la que hagamos referencia (es mayor la involución en las áreas de asociación del cerebro) y del tipo celular en cada región (principalmente se afectan las neuronas piramidales o de gran tamaño en la corteza cerebral y no las pequeñas neuronas). Las alteraciones del SNC, asociadas al envejecimiento, afectan, en mayor o menor grado, a todas las áreas: cognitivas, comportamentales, emocionales, sensitivas y motoras, pero sin llegar a producir una gran discapacidad (Kancho, 2001;Forette et al., 2002).

Anatómicamente en el envejecimiento existe un descenso del peso y del volumen cerebral, un ensanchamiento ventricular y un estrechamiento de las circunvoluciones cerebrales. Histológicamente aparecen cambios en los neurofilamentos que provocan una alteración del citoesqueleto y de conducción de los impulsos nerviosos. Alteraciones del metabolismo, acumulación de gránulos de lipofuscina y vacuolas con sustancias de degeneración celular que inducen un deterioro funcional, alteraciones a nivel de sus prolongaciones (aumento del diámetro, debido a la acumulación de estructuras normales o patológicas en el axón; contornos irregulares y reducción, tanto en número como en longitud de sus dendritas). Esto condiciona una disminución de sus conexiones (sinapsis) lo que conduce a alteración de los circuitos neuronales (Anokhin et al., 2001).

Los cambios en el del tejido cerebral asociados con la edad en adultos sanos han sido objeto de gran interés en los últimos años, debido a que la determinación de los valores específicos de la edad en el cerebro tiene un papel en la evaluación tanto de las condiciones patológicas y clínicas como de los procesos normales de envejecimiento. Muchos investigadores han examinado los efectos de la edad en de regiones específicas del cerebro, (tales como el cuerpo calloso, el hipocampo lóbulos frontal y temporal y el cerebelo). Estos estudios muestran que la disminución de tejido cerebral relacionada con la edad puede variar mucho entre diferentes regiones del cerebro y entre los hemisferios y parecen variar con el sexo. Otros trabajos han examinado los cambios relacionados con la edad en el volumen de la sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) mediante el uso ya sea el análisis regional de un cerebro, de un lóbulo específico o mediante el uso de secciones del cerebro, utilizando diferentes métodos con resultados variables. Además, debido a que parece probable que el envejecimiento afecte a todo el cerebro durante el periodo de la vejez, las medidas globales de volumen representan el efecto acumulativo de los cambios fisiológicos que ocurren en todo el cerebro. En comparación con otras medidas, estas pueden ser más precisas para su correlación con los resultados clínicos (Yulin et al., 2002).

RECUERDO ANATÓMICO

Esta investigación se centra en tres importantes zonas de la sustancia blanca del cerebro: el cuerpo calloso, la cápsula interna, y el fórnix.

EL CUERPO CALLOSO (CC) es la mayor extensión de sustancia blanca del cerebro y es responsable de la integración de información entre los hemisferios cerebrales. Está formado por una amplia y densa banda de fibras que se encarga de conectar

ambos hemisferios cerebrales, conforma gran parte del techo de los ventrículos laterales y se encuentra en la cisura longitudinal. Tiene una morfología rectangular, de mayores dimensiones en dirección rostro caudal que dorso-ventral. Se distinguen distintas regiones: pico, rodilla, cuerpo, istmo y esplenio.

- *El pico* es la parte más anterior y delgada del cuerpo caloso.
- *La rodilla* es la primera porción (curva anterior) que se continúa en su parte anterior con el septum pellucidum. Sus fibras se arquean hacia adelante en los lóbulos frontales para formar el fórceps menor.
- *El cuerpo* sigue una trayectoria arqueada caudalmente y termina como un engrosamiento.
- *El esplenio*: Las fibras del esplenio se extienden lateralmente y se entrecruzan con otras fibras de asociación y de proyección a medida que penetran en la corteza cerebral. Algunas de estas fibras forman el techo y la pared lateral del cuerno posterior del ventrículo lateral y reciben el nombre de tapetum, mientras que otras fibras del esplenio se arquean hacia el lóbulo occipital formando el fórceps mayor.

Si bien la organización en tres segmentos del cuerpo caloso es ampliamente aceptada, se han descrito esquemas alternativos para la organización funcional y anatómica del cuerpo caloso que consiste en cinco subdivisiones, los cuales han dividido el cuerpo en anterior, central y posterior (Höfer and Frahm, 2006; Kevin, 2012)

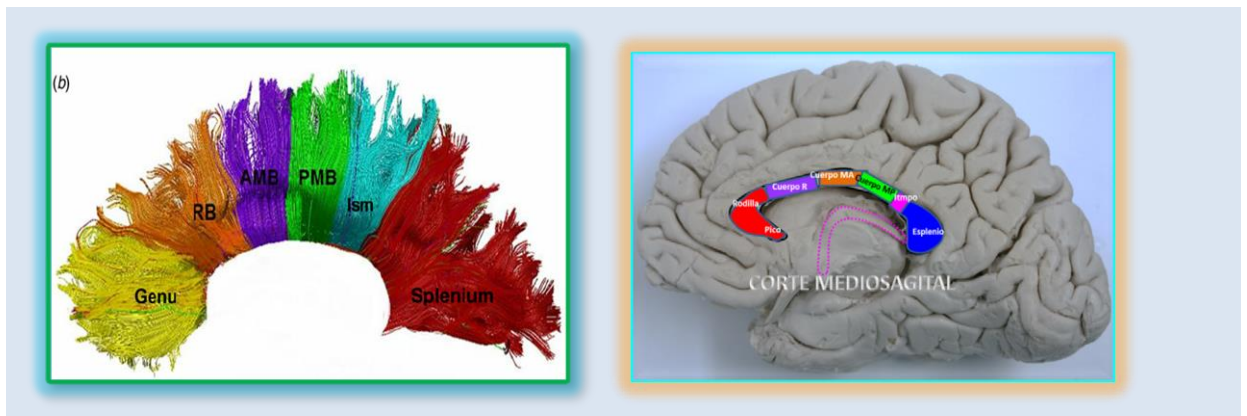
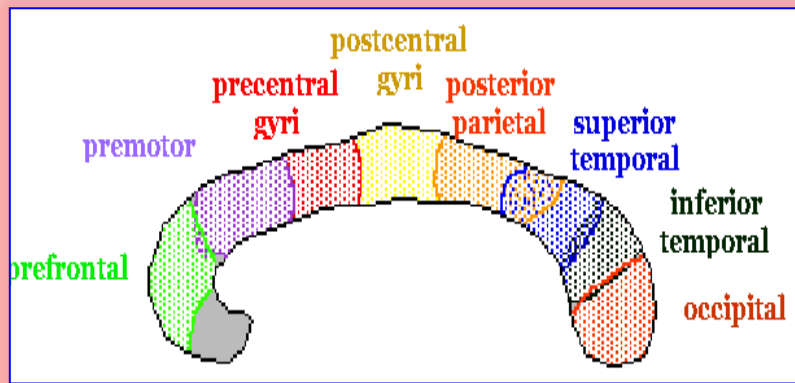


Fig. 1: Cuerpo Caloso. Tractos de fibras y subdivisiones según Witelson (1989): genu, cuerpo (parte rostral, 1/2 anterior, 1/2 posterior), istmo y esplenio.

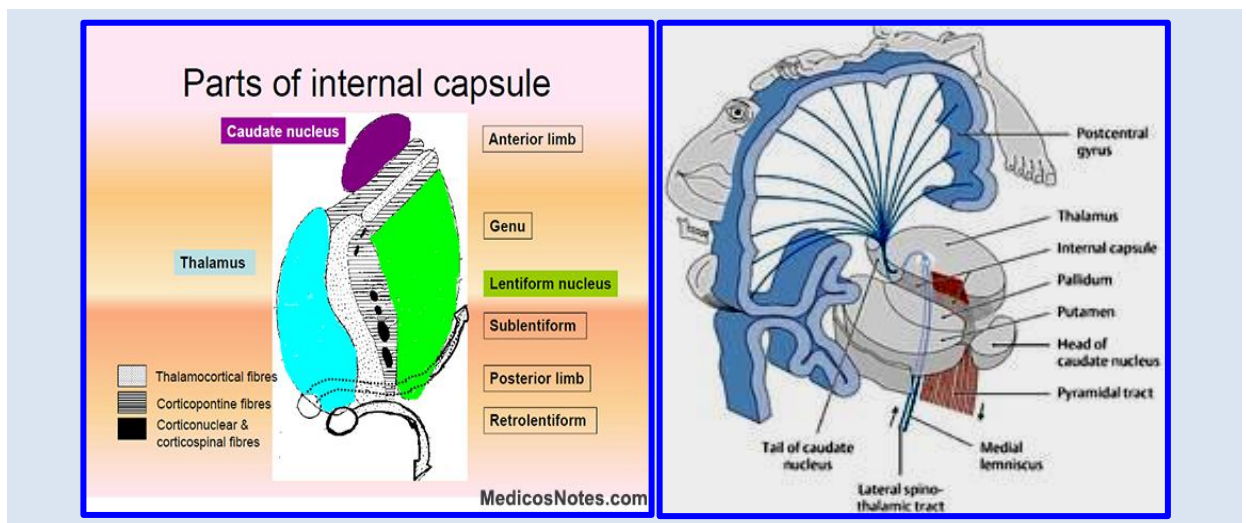
Asimismo, existen considerables datos anatómicos y clínicos que sugieren que el cuerpo caloso tiene una organización topográfica en relación con la funcionalidad de áreas corticales especiales, de tal manera que las conexiones a las áreas frontales se originan en la parte anterior del cuerpo caloso, mientras que las conexiones temporales y parietales están localizadas en la parte posterior (Davis et al., 1999). Pacientes con lesiones moderadas de regiones del cuerpo caloso sufren síndromes por desconexión importantes, por ejemplo, la desconexión visual por lesiones del esplenio posterior, la desconexión auditiva asociada con lesiones del istmo y la desconexión táctil por lesión del cuerpo del cuerpo caloso, como también la relación entre regiones anteriores con el procesamiento verbal semántico (Tornese et al., 2013).



Su función principal se relaciona con la transferencia y combinación de la información sensorial recibida por los dos hemisferios, de modo que los mantiene conscientes de lo que ocurre en el otro hemisferio. Son capaces de trasportar unos 4.000 millones de impulsos por segundo. También parecen desarrollar un papel relevante en funciones como la memoria, la atención, el nivel de alerta, las funciones auditivas y del lenguaje y la conciencia de sí mismo.

LA CÁPSULA INTERNA (CI) es la principal vía que comunica la corteza cerebral con el resto del encéfalo y la médula espinal. Los accidentes cerebrovasculares u otras lesiones de esta estructura interrumpen el flujo de impulsos nerviosos ascendentes y descendentes, a menudo con consecuencias devastadoras.

Los tractos que descienden desde distintos territorios de la corteza se unen en forma de haces para constituir la cápsula interna. Esta se sitúa inmediatamente por fuera del Diencefalo y muchos de sus axones se originan o terminan en el tálamo dorsal. Se observa con mayor claridad en los cortes frontales a través del tercio medio de la extensión rostrocaudal del encéfalo, o en los cortes horizontales a del nivel del tálamo. Otros axones que descienden de la corteza en la cápsula interna continúan y pasan al Diencefalo para entrar en los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo (Purves et al., 2016)



[http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/ova/mod/resource/view.php?inpopup=true&id=547\(14-05-16\)](http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/ova/mod/resource/view.php?inpopup=true&id=547(14-05-16))

<http://notes.medicosnotes.com/2015/05/parts-of-internal-capsule.html> (14-05-16)

En los cortes horizontales, la CI forma un ángulo con:

- Una porción anterior (el brazo anterior), delimitada por la cabeza del núcleo caudado, el globo pálido y el putamen (N. Lenticular). Por este pasan fibras frontopónticas y de la radiación talámica anterior, que se dirige del núcleo dorso mediano del tálamo hacia el lóbulo frontal.
 - Una porción posterior (el brazo posterior) delimitada por el tálamo, el globo pálido y el putamen. En este brazo se disponen las fibras del tracto corticoespinal con una disposición somatotópica: miembro superior, tronco y miembro inferior. También pasan las fibras corticotálamicas hacia el área 4 y las fibras procedentes del área 6, corticorrúbicas y corticotegmentales. La porción caudal de brazo posterior está ocupada por fibras de la radiación talámica dorsal, que llegan hasta la región postcentral. Por el extremo caudal pasan con dirección oblicua las fibras de la radiación talámica posterior y las fibras temporopónticas y las fibras que conforman la radiación auditiva y la radiación óptica.
- Entre estas porciones se halla la rodilla de la CI, situada entre la cabeza del caudado, el tálamo y el vértice del lenticular por donde pasan las fibras corticonucleares que se proyectan hacia los núcleos del tronco encefálico.

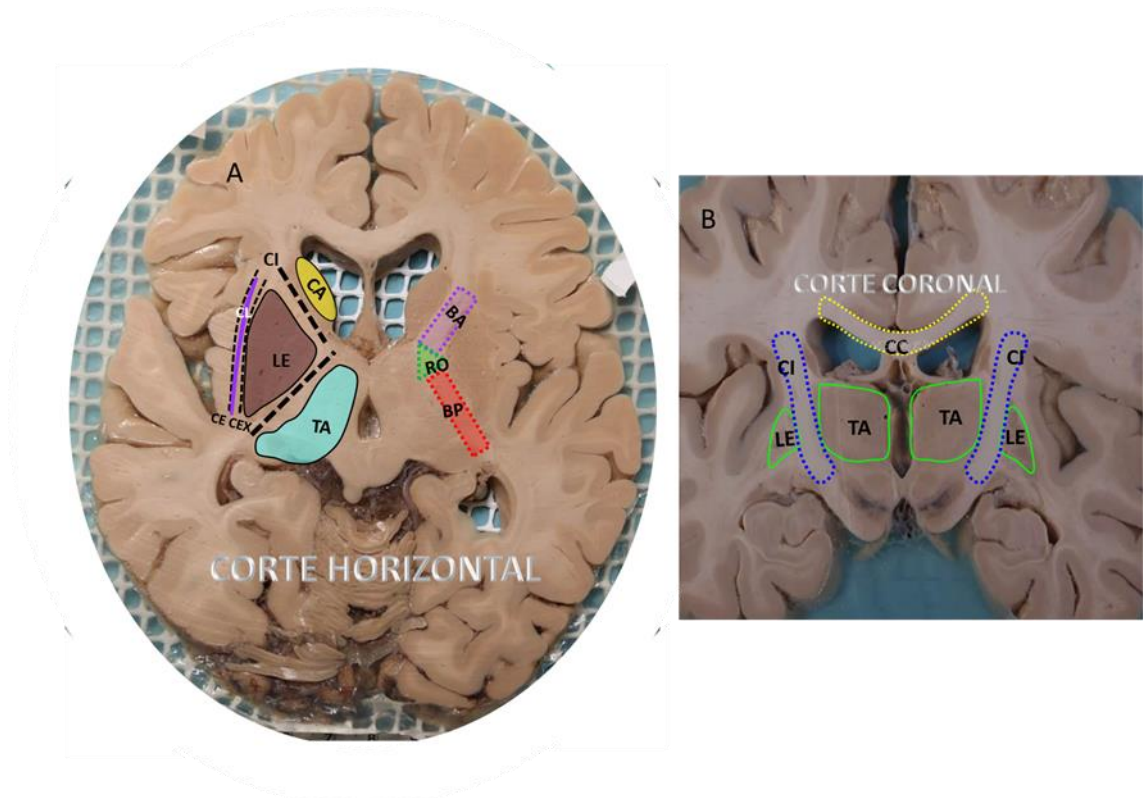
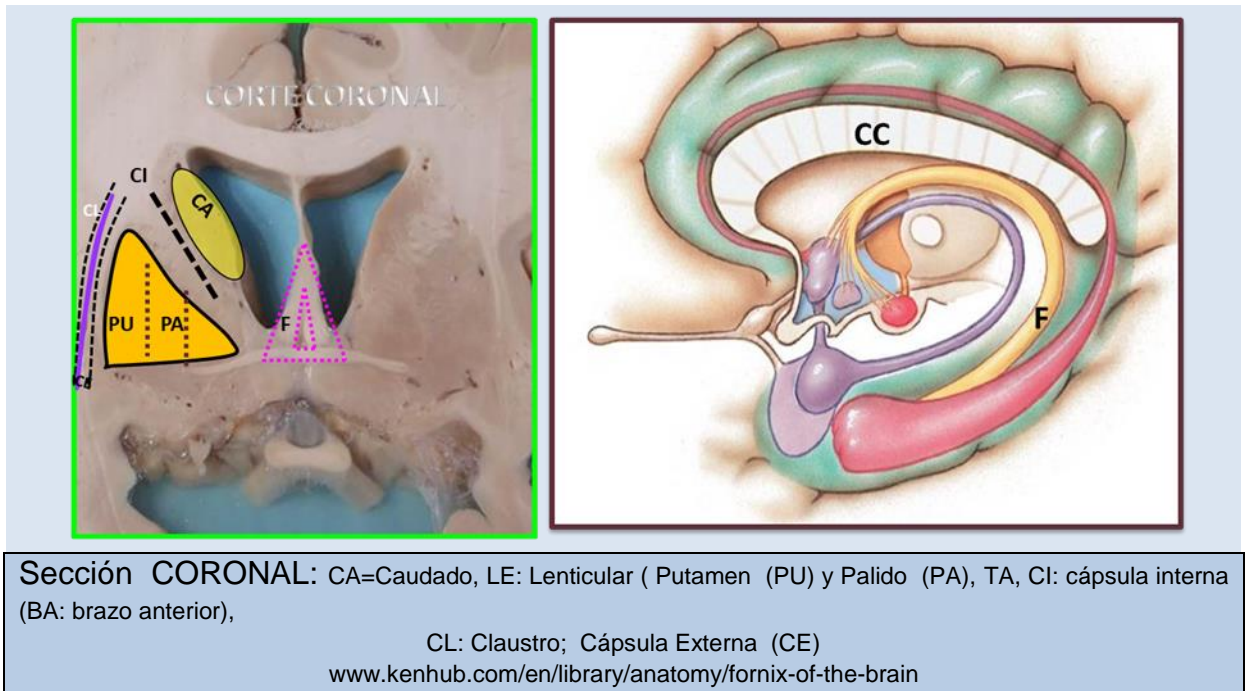


Fig.2:A: Sección horizontal: CA=Caudado, LE: Lenticular, TA: tálamo, CL: claustrum, CI: capsula interna (BA: brazo anterior, RO: rodilla, BP: brazo posterior), CE: capsula externa, CEX: capsula extrema. B: Sección coronal: CI (Brazo Posterior)

EL FÓRNIX es un haz de fibras más pequeño situado en el interior de cada uno de los hemisferios. Interconecta el hipocampo, el hipotálamo y la región Septal (Vía de proyección especial del sistema límbico). Se origina a partir de las neuronas del subículo y del hipocampo (dos componentes del complejo hipocampal) y representa la mayor aferencia que llega al hipotálamo. A medida que el fórnix se aproxima a la comisura anterior se divide en un pequeño haz precomisural, derivado en gran parte del hipocampo y que alcanza los núcleos septales y preópticos y la región hipotalámica anterior; y un gran haz postcomisural, originado principalmente en el subículo, que se proyecta mayormente al núcleo mamilar medial, y en menor medida, al núcleo anterior del tálamo y el hipotálamo lateral (Haynes, 2013).



DESARROLLO DE LA SUSTANCIA BLANCA

Detallar el desarrollo de la sustancia blanca (SB) del cerebro es de gran importancia para mejorar la comprensión de la patología de ésta, en enfermedades neuropsiquiátricas y neurológicas. En una revisión de la literatura sobre el desarrollo de la SB cerebral con técnicas de imagen (TDI) en individuos sanos realizada por Yap et al.,(2013), describen que la maduración de la SB cerebral sigue un patrón curvilíneo con un aumento en la anisotropía fraccional (FA) desde el recién nacido hasta la adolescencia (paralelamente a la adquisición de la capacidad cognitiva), y una desaceleración en la edad adulta, representada por una meseta a mediados de la edad adulta, seguida de una disminución más rápida de FA de la vejez en adelante. Estos autores señalan que espacialmente, las vías se desarrollan desde el centro a las regiones periféricas, con evidencias de una maduración antero-posterior en las fibras comisurales y de proyección. Las fibras del cuerpo calloso y el fórnix se desarrollan primero y se deterioran antes, mientras los tractos fronto-temporales como el cíngulo y el fascículo uncinado tienen una maduración más prolongada para disminuir después. La sustancia blanca prefrontal es más vulnerable, con una mayor reducción de la FA asociada a la edad, en comparación con la SB posterior (Yap et al., 2013).

Una revisión, sobre los cambios de volumen cerebral en individuos sanos, entre 4 y 88 años de edad, utilizando una gran variedad de métodos, muestra cambios del volumen cerebral a lo largo de la vida, con una ola de crecimiento que se produce durante la infancia/ adolescencia, alrededor de 9 años de edad se produce un crecimiento anual del cerebro 1%, que se estabiliza hasta que a los 13 años, posiblemente una nueva ola de crecimiento se produce o por lo menos un período de no pérdida de tejido cerebral (entre los 18 y 35 años de edad), a continuación acontece una disminución gradual del volumen durante la edad adulta. Después de 35 años de edad, se ha detectado una pérdida de volumen constante de 0,2% por año, que se acelera gradualmente a una pérdida anual el volumen del cerebro de un 0,5% a los 60 años. La comprensión de los mecanismos subyacentes a estos cambios en el cerebro pueden contribuir a comprender los cambios cerebrales progresivos distintivos en enfermedades psiquiátricas y neurológicas de los procesos de envejecimiento saludable (Hedman et al., 2012).

En el estudio de Simmonds et al., (2014) con técnicas de imagen (TDI) en individuos de 8 a 28 años de edad, observaron que a finales de la infancia, las conexiones corticales-subcorticales posteriores fueron similares a las de los adultos. Durante la adolescencia, la microestructura de la SB alcanza los niveles de los adultos, incluyendo la corteza frontal, fronto-subcortical y las conexiones del cerebelo. El período de crecimiento de la sustancia blanca es importante para el desarrollo cognitivo, ya que en la adolescencia un crecimiento temprano se asocia con una respuesta más rápida y eficiente y un mejor control inhibitorio, mientras que el crecimiento más tardío, en la edad adulta, se asocia con un peor rendimiento (Simmonds et al., 2014).

CAMBIOS EN LA SUSTANCIA BLANCA RELACIONADOS CON LA EDAD

Los cambios en la sustancia blanca relacionados con la edad son hallazgos comunes entre los ancianos y se consideran etiológicamente relacionados con la enfermedad cerebral de pequeños vasos y son factores importantes en el deterioro cognitivo y la pérdida funcional en la tercera edad. Estos cambios no son estáticos, ya que las lesiones pueden progresar o incluso revertirse con el tiempo. Varios estudios longitudinales han investigado la tasa y los predictores de progresión de estos cambios de la sustancia blanca de entre ellos se considera que quizá el predictor más consistente es la intensidad los cambios en la sustancia blanca.

Patológicamente, las variaciones de la sustancia blanca se caracterizan por la pérdida parcial de la mielina, los axones y células oligodendrogiales; gliosis reactiva astrocítica leve; macrófagos escasamente distribuidos, así como la estenosis resultante de fibrosis hialina de las arteriolas y los vasos más pequeños. Actualmente, la opinión más aceptada es que los cambios en la sustancia blanca presentan una isquemia incompleta relacionada principalmente con la arteriosclerosis cerebral de pequeños vasos. Otro mecanismo es la disfunción de la barrera hemato-encefálica, las pequeñas alteraciones de los vasos podrían conducir a un daño de la barrera hematoencefálica y la fuga crónica de líquido y macromoléculas en la sustancia blanca (Hedman et al., 2012).

De acuerdo con la localización de las lesiones, los cambios en la sustancia blanca se pueden dividir en periventriculares y profundos. Estudios patológicos han demostrado que los cambios periventriculares estaban relacionados con la interrupción del revestimiento ependimario con ensanchamiento subependimario del

espacio extracelular resultante de la ruptura de la barrera hematoencefálica, mientras que las alteraciones profundas se relacionan principalmente con la arteriosclerosis isquémica incompleta (Hedman et al., 2012)..

Los factores de riesgo vascular, especialmente la hipertensión, causan lipohialinosis de los vasos comunicantes profundos y el engrosamiento de las paredes de los vasos, que se atribuye al estrechamiento de la luz de las pequeñas arterias y arteriolas perforantes que nutren la sustancia blanca profunda. Los vasos perforantes, que se originan de las arterias corticales y leptomeníngicas, tienen un sistema de anastomosis relativamente pobre, que hacen a la sustancia blanca vulnerable a la isquemia cerebral. La hipertensión también puede causar alteraciones en la barrera hematoencefálica y dar lugar a alteraciones de la sustancia blanca por edema cerebral, la activación de los astrocitos, o enzimas destructivas que pasan a través de las paredes de los vasos dañados. La Diabetes mellitus (DM) altera la transferencia de la glucosa y la insulina a través de la barrera hematoencefálica, por lo tanto afecta al metabolismo regional y la microcirculación. La hiperglucemia crónica, que altera aún más la permeabilidad de la membrana y disminuye el flujo sanguíneo regional, podría conducir a un daño celular permanente (XiongandMok, 2011).

La Técnica más reciente de imagen con tensor de difusión (DTI) proporciona información sobre la integridad de los tractos de sustancia blanca mediante la anisotropía fraccional (FA). En las alteraciones de la sustancia blanca, la difusividad media es elevada y FA se reduce, lo que sugiere un deterioro de la integridad de la sustancia blanca. Las medidas por TDI son probablemente más sensibles que el volumen de los cambios en la sustancia blanca en la detección de los cambios cognitivos en el tiempo.

LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA

Aunque antes se pensaba que las lesiones de la sustancia blanca eran un hallazgo de neuroimagen poco claro e incluso con dudosa importancia clínica, estas lesiones se han asociado repetidamente con problemas cognitivos, de estado de ánimo, de la marcha y problemas urinarios en estudios transversales y con el deterioro cognitivo y la demencia en estudios longitudinales. Sin embargo, las lesiones de la sustancia blanca no están asociadas con el deterioro cognitivo global a menos que otras lesiones también estén presentes, y no deben ser consideradas como un indicador de demencia. Estas lesiones están relacionadas con déficits cognitivos específicos tales como retraso psicomotor, déficits de atención, planificación y puesta en acción, y el síndrome disejecutivo. Así que hay una correlación entre la progresión de la lesión de sustancia blanca y la disminución en el rendimiento cognitivo.

La Estructura de la sustancia blanca disminuye con la edad y se ha asociado con una disminución en los procesos ejecutivos y de memoria en la edad adulta mayor. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que los niveles de actividad y la condición física más altos pueden estar asociados con menos degeneración materia blanca en la vejez, aunque la especificidad de esta relación no se entiende bien. Además, son poco frecuentes los estudios donde se asocian las medidas de la microestructura de la sustancia blanca con los resultados cognitivos y con los niveles de condición física que aún sigue siendo un tema de especulación. Oberlin, et al.,(2016) han analizado si los niveles de capacidad cardiorrespiratoria se asociaron

con la microestructura sustancia blanca y si esta relación constituye una vía indirecta entre la capacidad cardiorrespiratoria y la memoria de trabajo espacial en dos grandes muestras de adultos de edad avanzada y saludables parte cognitiva y neurológica. Estos autores han encontrado que el aumento de los niveles de capacidad cardiorrespiratoria máximos se asoció con una mayor anisotropía fraccional (FA), una medida de la microestructura de sustancia blanca en los tractos de fibras, incluyendo la corona radiada anterior, la cápsula interna anterior, fórnix , cíngulo, y el cuerpo calloso. Estos resultados sugieren que los mayores niveles de condición física aeróbica están asociados con niveles más altos de organización microestructural de la materia blanca, que pueden, a su vez, preservar rendimiento de la memoria espacial en la edad avanzada (Oberlin, et al.,(2016).

2-PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Planteamiento:

- ▶ En primer lugar nos planteamos revisar las investigaciones sobre el envejecimiento y los cambios regionales de la sustancia blanca del cerebro en adultos sanos, ya que, se ha demostrado que ésta se ve afectada por los procesos que acompañan a la senectud.

- ▶ Asimismo, existen evidencias científicas sólidas de la eficacia de la Neurofisioterapia en la reducción de la discapacidad y la mejora de la autonomía en las secuelas de procesos neurológicos, tanto agudos como crónicos, siendo sus efectos especialmente significativos en la recuperación de miembros afectados por la parálisis a actividades cotidianas, normalización del tono muscular y en el aumento de la autonomía.

- ▶ Considerar la hipótesis de que las medidas de la sustancia blanca tienen diferentes patrones de cambio que puede contribuir de diversa manera a la atrofia cerebral en el proceso normal de envejecimiento.

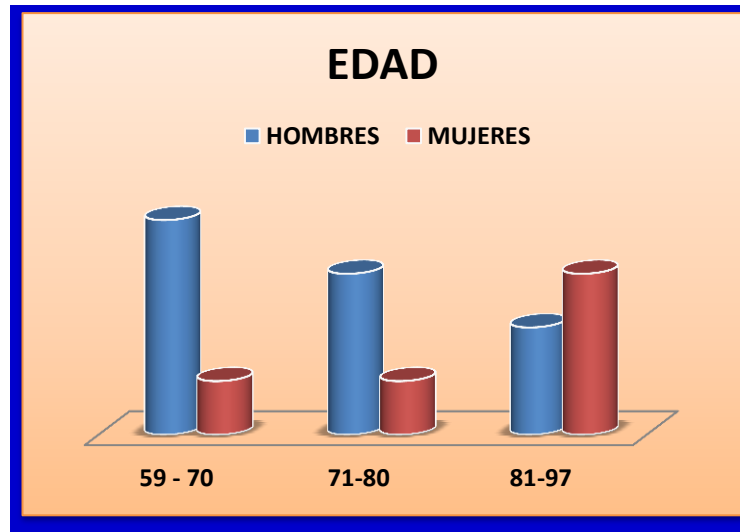
Objetivo:

- ▶ El objetivo del presente trabajo fue examinar, mediante métodos cuantitativos, las variaciones relacionadas con la edad y el sexo en el cuerpo calloso, la capsula interna y el fórnix en cerebros humanos así como la variabilidad individual.

3-MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

En el presente trabajo se analizó la sustancia blanca: el cuerpo caloso, la cápsula interna y el fórnix en 9 cerebros humanos postmortem, procedentes de donaciones para la docencia y la investigación de la Unidad departamental de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad de La Laguna. El rango de edad estaba comprendido entre 59-97 años. Los casos fueron seleccionados para producir grupos comparables (en el tiempo de fijación y edades) como se muestra en la gráfica.



EXTRACCIÓN DEL CEREBRO:

Los cerebros fueron retirados de los cuerpos embalsamados con formalina al 10% y sumergidos en la misma solución durante al menos 40 días. Posteriormente, se lavaron en agua durante 24 horas. Una vez pasado este tiempo se retiraron cuidadosamente, la piamadre, aracnoides y estructuras vasculares, y se procedió a la realización de cortes coronales de 0,5 cm en dirección rostro-caudal. Los cortes fueron colocados en rejillas señalizando cada hemisferio (dcho. e izqdo.)

Para realizar el estudio macroscópico de los cortes, el protocolo consistió en la toma de imágenes de la superficie externa de cada hemisferio y posteriormente de los cortes coronales (con idéntica orientación y alineados entre el cuerpo caloso y el quiasma óptico).

Los niveles de los cortes se señalan con una cuadrícula, que indica el número de cortes realizados y los cortes que se corresponden con la zona analizada (Fig.3).

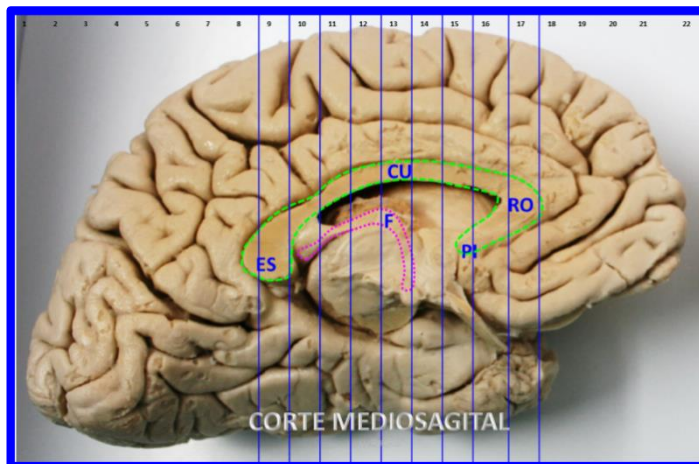


Fig.3:Imagen de la cara medial de la superficie del hemisferio izquierdo con una cuadrícula que señala los cortes seleccionados para el análisis del Cuerpo Calloso (PI: pico, RO: rodilla, CU: cuerpo, ES: esplenio) y el Fórnix (F).

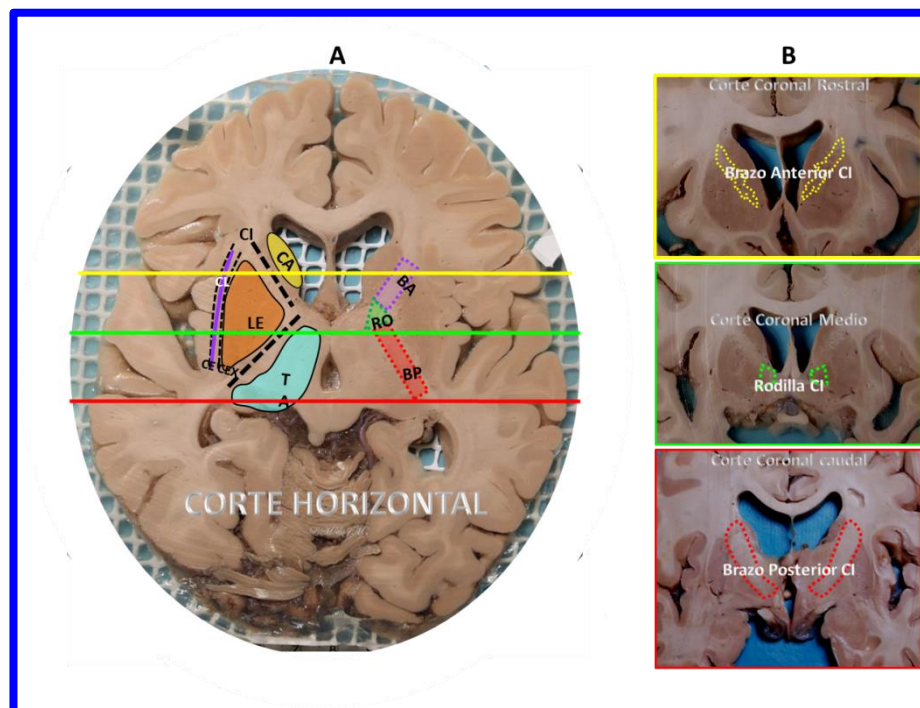


Fig.2:A: Sección horizontal: CA=Caudado, LE: Lenticular, TA: tálamo, CL: claustrum, CI: capsula interna (BA: brazo anterior, RO: rodilla, BP: brazo posterior), CE: capsula externa, CEX: capsula extrema. B: Secciones coronales donde se realizaron las medidas de los 3 segmentos de la Capsula Interna: brazo anterior, rodilla y brazo posterior.

MÉTODOS

Adquisición de datos y cuantificación de las muestras

♦ La adquisición de los datos del área y perímetro se realizó en las secciones coronales (una media de 10 cortes según el hemisferio y el caso) con el programa imagen J (v. 1.43 u, NIH, Bethesda, MD, EE.UU.), con el que se perfiló el borde externo la región que se deseaba medir como se indica en la Fig. 2B.

- Para el análisis cuantitativo: se calculó el área y perímetro de cada corte y posteriormente se efectuó la suma de la superficie ocupada por cada segmento.

Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de los resultados se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 23 y el programa Rstudio. Para comprobar la homogeneidad de las varianzas de las muestras se hizo previamente la prueba de Levene. En la mayoría de los casos se empleó una ANOVA de un factor. El p-valor, escogido para este estudio fue: $p\text{-valor} < 0.05$.

4-RESULTADOS

De las 8 muestras (3 mujeres y 5 hombres con edades comprendidas entre 59 y 97 años) se hallaron las medias de área y volumen de: cuerpo calloso, cápsula interna (de ambos hemisferios) y fórnix. A partir de los resultados obtenidos que se muestran en la **tabla 1 y 2**, se hicieron unas gráficas lineales donde se pueden observar las diferencias de las medias de cada una de las partes entre edades y el sexo.

TABLA 1: Media del área de cuerpo calloso, cápsula interna y fórnix					
ÁREA					
	CUERPO CALLOSO		CAPSULA INTERNA		FÓRNIX
Mujeres Y Hombres	Área Media global	Media Cuerpo	Media derecha	Media izquierda	Media
1M59	445,91	178,17	328,20	323,44	53,20
2F65	524,00	202,99	334,73	335,18	56,37
3M67	434,44	129,80	243,41	192,84	57,82
4M73	359,02	182,37	338,44	327,22	69,35
5M78	485,90	172,95	343,31	321,62	74,71
6F82	400,14	132,18	16,73	15,76	40,43
7M88	473,00	135,46	190,19	321,62	29,01
8F97	384,35	162,58	273,70	281,87	69,36

GRÁFICA DE LA MEDIA DEL ÁREA POR EDADES

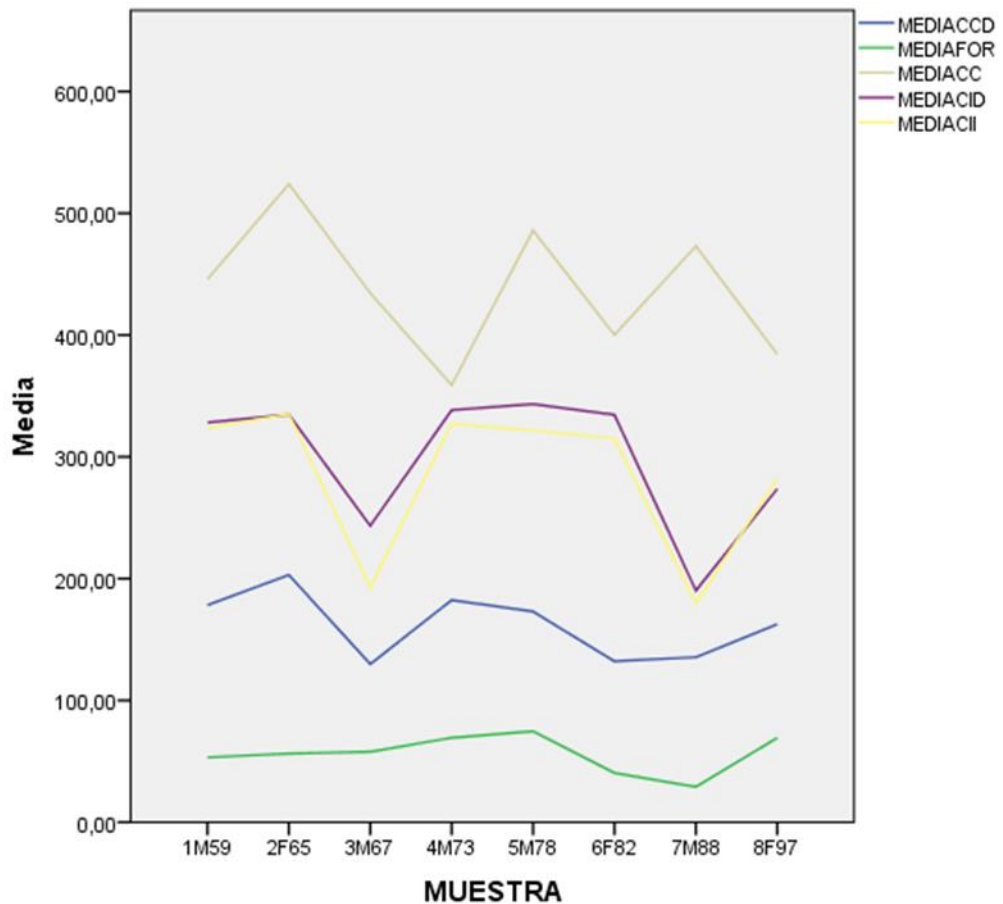
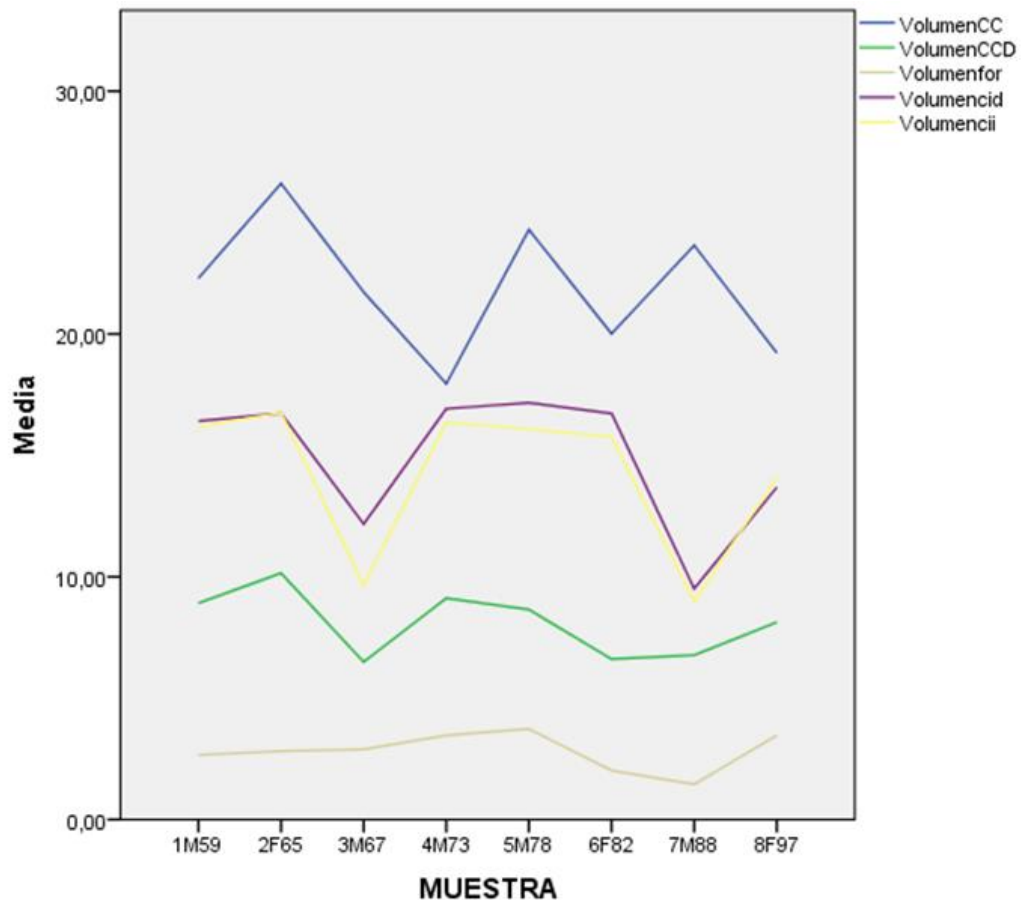


TABLA 2: Media del volumen de cuerpo de cuerpo calloso, cápsula interna y fórnix

VOLUMEN					
	CUERPO CALLOSO		CAPSULA INTERNA		FÓRNIX
Mujeres Y Hombres	Global	Cuerpo	CI H. derecho	CI H. izquierdo	Pilares
1M59	22,30	8,91	16,41	16,17	2,66
2F65	26,20	10,15	16,74	16,76	2,82
3M67	21,72	6,49	12,17	9,64	2,89
4M73	17,95	9,12	16,92	16,36	3,47
5M78	24,30	8,65	17,17	16,08	3,74
6F82	20,01	6,61	16,73	15,76	2,02
7M88	23,65	6,77	9,51	8,99	1,45
8F97	19,22	8,13	13,69	14,09	3,47

GRÁFICA DE LA MEDIA DEL VOLUMEN POR EDADES



En el análisis estadístico de las medias de las áreas y del volumen del cuerpo calloso se observan ligeras variaciones no significativas. De los 59 a los 97 años hay una pequeña disminución, aunque donde se observa una mayor diferencia es en el período de los 65 a los 73 años.

La disminución del área y el volumen de la parte dorsal del cuerpo calloso (que se correspondería con el cuerpo) no se ve tan clara, pero si observamos las **tablas 1 y 2** se ven diferencias, aunque no significativas.

Con la edad no parece haber cambios destacables en el fórnix, que aumenta y disminuye ligeramente.

En la cápsula interna derecha se observa una pequeña diferencia de área y volumen del más joven al más anciano, con mayores disminuciones de los 65 a los 67 años y de los 82 a los 88 años.

Aunque en la cápsula interna izquierda se ven los mismos cambios que en la parte derecha, también aparece una disminución más pronunciada entre los 65 y los 67 años.

GRÁFICA DE LA MEDIA DEL ÁREA MUJERES

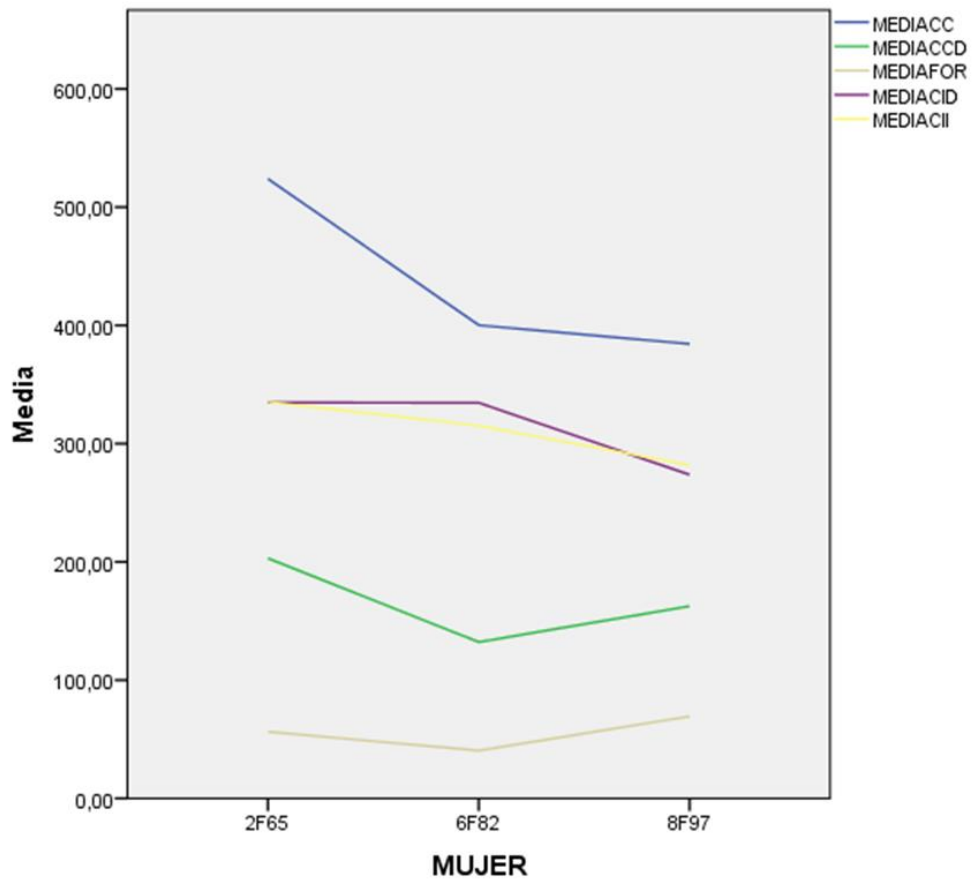


TABLA 3: Media del área de cuerpo calloso, cápsula interna y fórnix en mujeres

ÁREA					
	CUERPO CALLOSO		CAPSULA INTERNA		FÓRNIX
Mujeres	Global	Cuerpo	CI H. derecho	CI H. izquierdo	Pilares
2F65	524,00	202,99	334,73	335,18	56,37
6F82	400,14	132,18	315,19	15,76	40,43
8F97	384,35	162,58	273,70	281,87	69,36

GRÁFICA DE LA MEDIA DEL VOLUMEN MUJERES

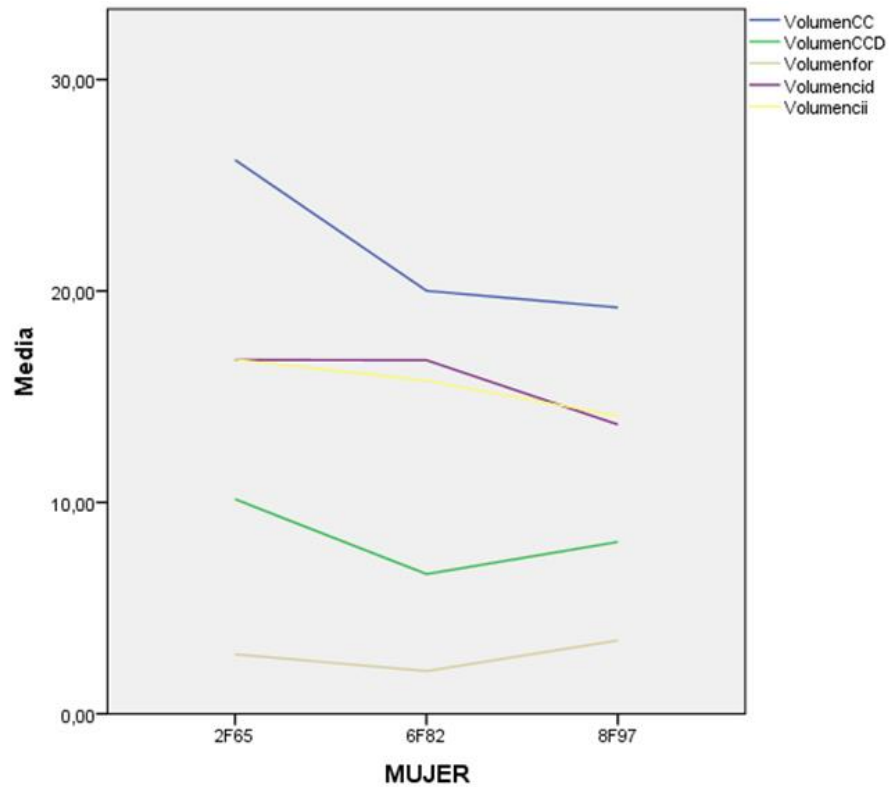


TABLA 4: Media del volumen de cuerpo caloso, cápsula interna y fórnix en mujeres.

VOLUMEN					
	CUERPO CALOSO		CAPSULA INTERNA		FÓRNIX
Mujeres	Global	Cuerpo	CI H. derecho	CI H. izquierdo	Pilares
2F65	26,20	10,15	16,74	16,76	2,82
6F82	20,01	6,61	16,73	15,76	2,02
8F97	19,22	8,13	13,69	14,09	3,47

En el caso de las mujeres se ve un descenso del área y el volumen de la sustancia blanca con la edad en el cuerpo caloso, y la cápsula interna, tanto derecha como izquierda. Mientras que en la zona dorsal del cuerpo caloso y en el fórnix no se aprecia esta disminución.

GRÁFICA DE LA MEDIA DEL ÁREA HOMBRES

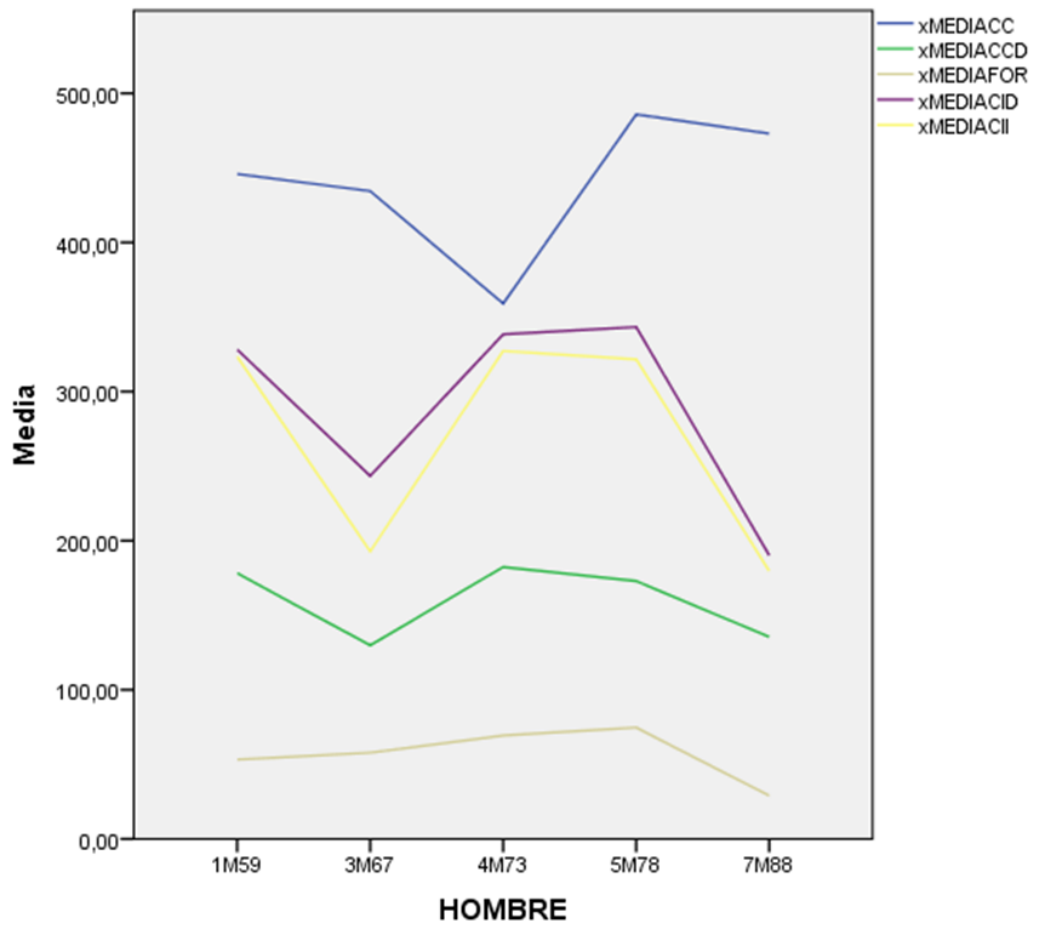


TABLA 5: Media del área de cuerpo calloso, cápsula interna y fórnix en hombres.

ÁREA					
	CUERPO CALLOSO		CAPSULA INTERNA		FÓRNIX
Hombres	Global	Cuerpo	CI H. derecho	CI H. izquierdo	Pilares
1M59	445,91	178,17	328,20	323,44	53,20
3M67	434,44	129,80	243,41	192,84	57,82
4M73	359,02	182,37	338,44	327,22	69,35
5M78	485,90	172,95	343,31	321,62	74,71
7M88	473,00	135,46	190,19	179,73	29,01

GRÁFICA DE LA MEDIA DEL VOLUMEN HOMBRES

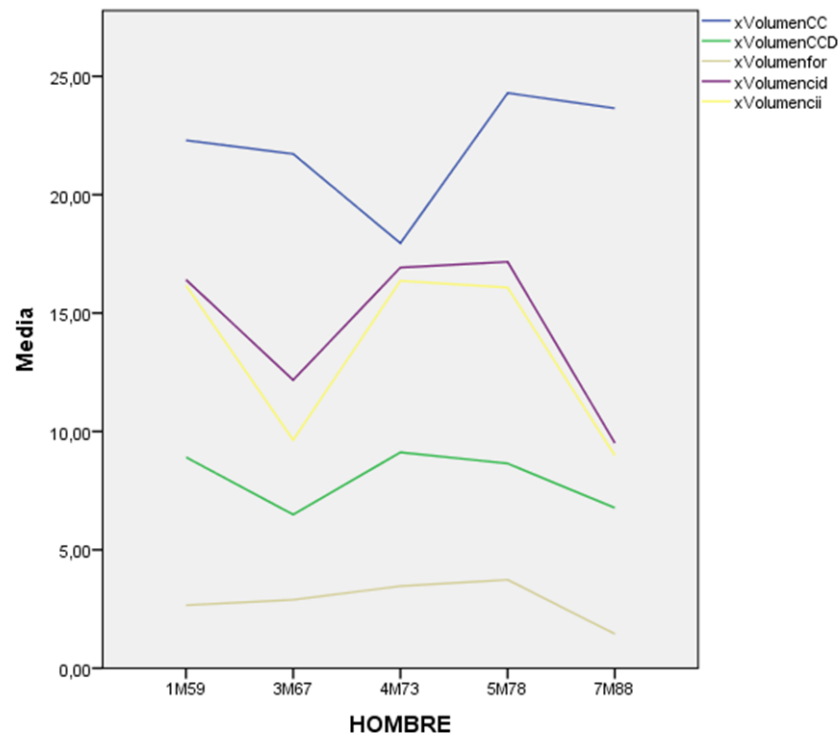


TABLA 6: Media del volumen de cuerpo caloso, cápsula interna y fórnix en hombres.

VOLUMEN					
	CUERPO CALOSO		CAPSULA INTERNA		FÓRNIX
Hombres	Volumen global	Volumen Cuerpo	Volumen derecha	Volumen izquierda	Volumen
1M59	22,30	8,91	16,41	16,17	2,66
3M67	21,72	6,49	12,17	9,64	2,89
4M73	17,95	9,12	16,92	16,36	3,47
5M78	24,30	8,65	17,17	16,08	3,74
7M88	23,65	6,77	9,51	8,99	1,45

En el caso de los hombres no es notable una disminución del área y del volumen de sustancia blanca entre los 59-78 años, más sí se ve una clara diferencia de los 78-88 años, tanto en el cuerpo caloso, como el fórnix y la cápsula interna derecha e izquierda.

Al hacer el test de Levene con el Rstudio para comparar ambos sexos, se advierte que no hay diferencias significativas entre ambos. Pues el $p\text{-valor} > 0,05$.

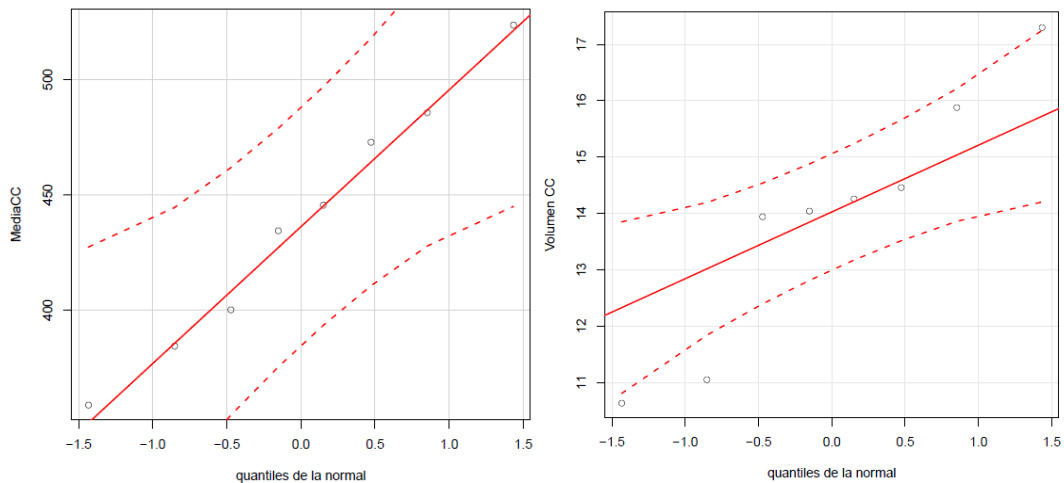
ÁREA

VARIABLE	F Valor	P Valor
MEDIACC	0.148524	0.7132425
MEDIACCD	0.09481458	0.7685527
MEDIAFOR	0.1290089	0.7317637
MEDIACID	0.5773285	0.4761455
MEDIACII	0.7376292	0.4234

VOLUMEN

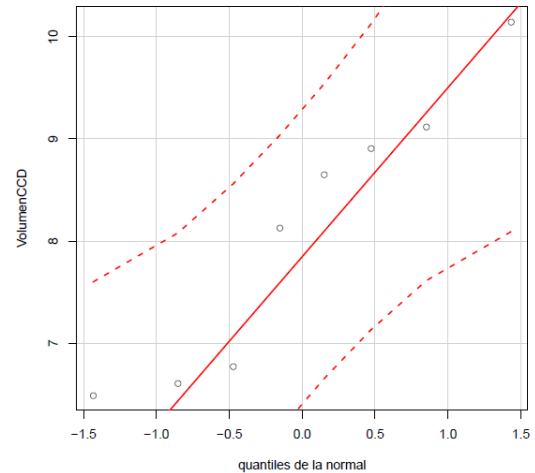
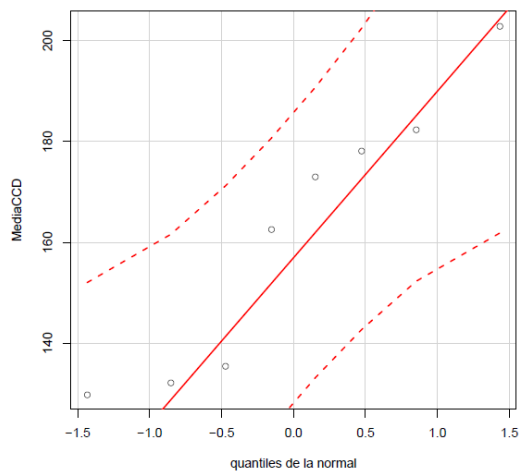
VARIABLE	F Valor	P Valor
VolumenCC	1.037877	0.3476228
VolumenCCD	0.09340862	0.7702137
Volumenfor	0.1293024	0.7314736
Volumencid	0.5783858	0.4757596
Volumencii	0.7360258	0.4238767

Para analizar la correlación entre las áreas de la muestra se hicieron gráficas de dispersión de cada una de las variables (cuerpo caloso, cuerpo caloso dorsal, fórnix y cápsula interna derecha e izquierda), con un intervalo de confianza del 95%. También se hizo para los volúmenes de cada una de las partes.



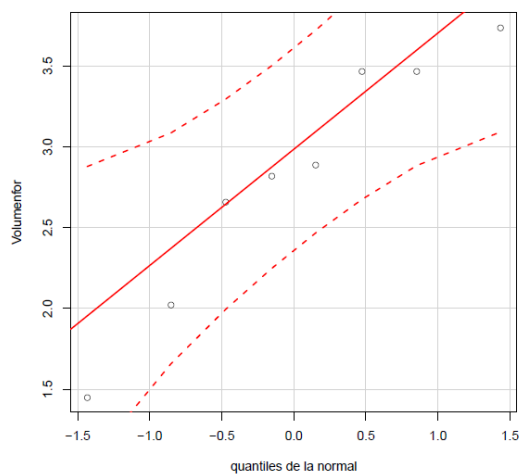
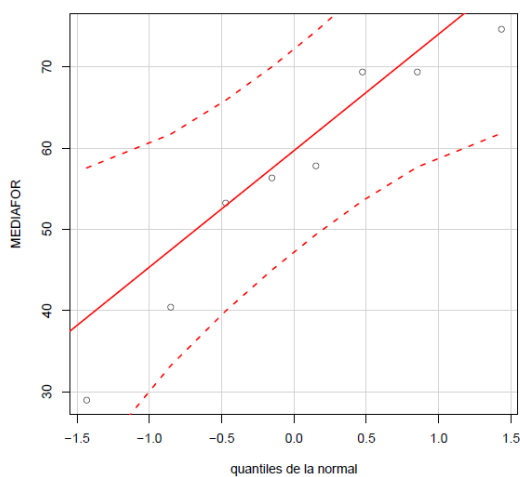
AREA CC			
	MEDIA	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	8.9383	3.8297	0.1895
SEXO	0.0391	0.0168	0.9089
EDAD/ SEXO	18.3724	7.8718	0.1070

VOLUMEN CC			
	MEDIA	DESV ESTANDAR	P VALOR (>F)
EDAD	0.0237	0.0018	0,9697
SEXO	0.1323	0.0103	0.9285
EDAD/ SEXO	8.4781	0.6581	0.5024



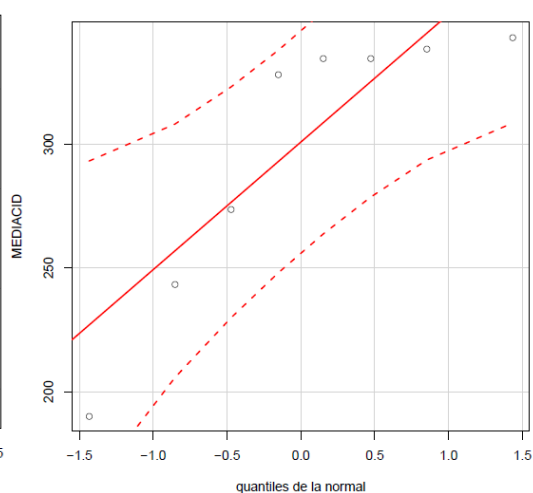
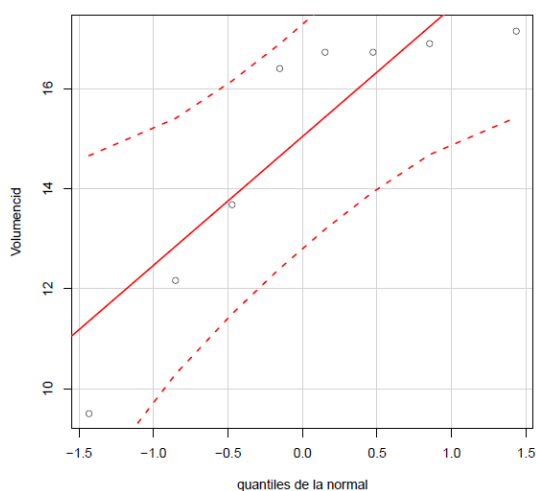
ÁREA CCD			
	MEDIA^{sq}	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	746,66	0,6077	0,5173
SEXO	1199,73	0,9764	0,4272
EDAD/ SEXO	10,31	0,0084	0,9354

VOLUMEN CCD			
	MEDIA^{sq}	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	1.86996	0.6088	0.5169
SEXO	3.00707	0.9790	0.4267
EDAD/ SEXO	0.02495	0.0081	0.9364



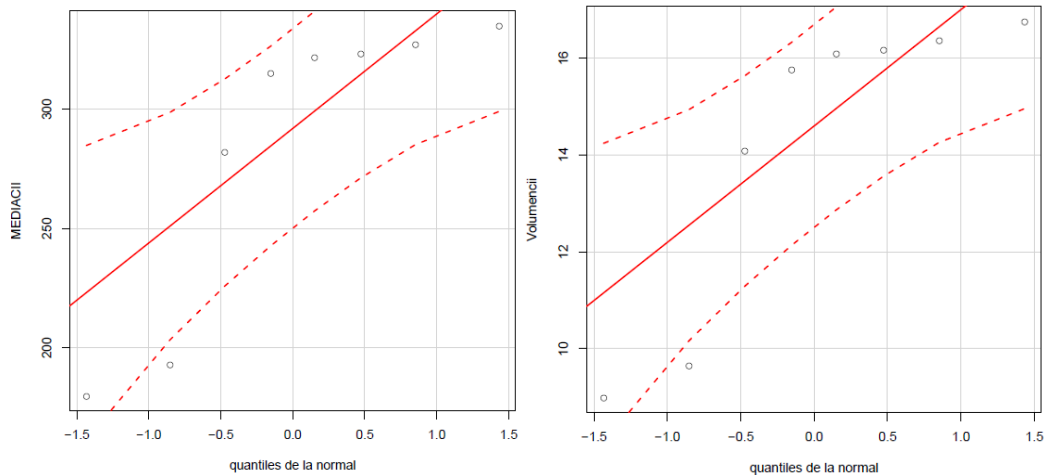
AREA FÓRNIX			
	MEDIA_{sq}	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	8.94	0.0419	0.8568
SEXO	160.03	0.7495	0.4779
EDAD/ SEXO	416.55	1.9509	0.2973

VOLUMEN FÓRNIX			
	MEDIA_{sq}	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	0.02217	0.0414	0.8577
SEXO	0.40174	0.7495	0.4779
EDAD/ SEXO	1.04202	1.9441	0.2979



AREA CID			
	MEDIA_{sq}	DES_V ESTANDAR	P VALOR (>F)
EDAD	3538.9	3.4435	0.20465
SEXO	10613.6	10.3274	0.08471
EDAD/ SEXO	1427.4	1.3889	0.35981

VOLUMEN CID			
	MEDIA_{sq}	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	8.8310	3.4378	0.20489
SEXO	26.5748	10.3451	0.08458
EDAD/ SEXO	3.5698	1.3897	0.35971



AREA CII			
	MEDIA_{sq}	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	2015.4	0.7729	0.4720
SEXO	14744.1	5.6542	0.1405
EDAD/ SEXO	1403.5	0.5382	0.5395

VOLUMEN CII			
	MEDIA_{sq}	F VALOR	P VALOR (>F)
EDAD	5.037	0.7720	0.4723
SEXO	36.850	5.6485	0.1406
EDAD/ SEXO	3.489	0.5348	0.5407

Dado que los puntos no están alineados en ninguna de las gráficas, no hay normalidad entre las medidas de las áreas según la edad, ni tampoco entre las medidas de los volúmenes, es decir, no hay significancia. Se corrobora con la siguiente tabla de análisis ANOVA, donde se observa que el p valor de cada una de las variables es p-valor >0,05.

Por lo que se concluye que en esta muestra no se puede observar una disminución de área y volumen significativa en el cuerpo caloso, el fórnix y la cápsula interna derecha e izquierda.

5-DISCUSIÓN

CAMBIOS REGIONALES DEL CEREBRO EN ADULTOS SANOS

El cerebro adulto normal sufre importantes cambios morfológicos a medida que envejece como se demuestra en estudios post mortem, donde se observa que el parénquima cerebral se retrae a medida que los ventrículos se agrandan (Walhovd et al., 2011). En nuestro estudio también observamos un aumento del tamaño de los ventrículos, aunque no se han cuantificado los cambios.

El envejecimiento se acompaña de atrofia de la sustancia gris, así como de la sustancia blanca, lo que deriva en la ampliación de los ventrículos y del líquido cefalorraquídeo (Ouda et al., 2015). Por ejemplo, se ha demostrado que el cuerpo calloso en los sujetos de edad avanzada presenta un adelgazamiento, que es causado por la expansión del espacio del líquido cefalorraquídeo (LCR), en lugar de por la atrofia relacionada con la edad (Profantet al., 2014).

Estudios clínicos y experimentales apoyan la idea de que el cuerpo calloso es una estructura de mucha importancia en el desarrollo y la conectividad cortical, de forma que el estudio de sus cambios relacionados con la edad pueden proporcionar información sobre el proceso de desarrollo global normal y patológico (Quintero-Gallego et al., 2003).

En nuestro análisis del cuerpo calloso también observamos un adelgazamiento que se refleja en una ligera disminución del área y del volumen del cuerpo calloso entre los 65 y 97 años.

Asimismo, se ha reseñado una atrofia significativa de la sustancia gris mediante el estudio de imágenes ponderadas en T1. Además, se ha descrito una mayor irregularidad de la sustancia blanca, ya que al atrofiarse la sustancia gris, la integridad de la sustancia blanca puede verse afectada debido tanto a la degeneración axonal como a la pérdida de mielina (Walhovd et al., 2011; Ouda et al., 2015).

Otros autores como Kodiweera et al., (2016) señalan que la sustancia blanca es sensible a la edad en regiones como la cápsula externa, la parte retrolenticular de la cápsula interna y el fascículo uncinado bilateral, siendo estos haces de fibras los más sensibles al envejecimiento, también se observan cambios significativos relacionados con la edad, que incluyen el cíngulo izquierdo y fórnix donde se subraya que poseen una alta sensibilidad al envejecimiento, mientras que la corona radiada era moderadamente sensible al envejecimiento. Estas regiones de la sustancia blanca cerebral se conectan con cortezas implicadas en la función cognitiva de niveles superiores. Las fibras de la sustancia blanca que conecta el cerebro izquierdo y derecho y la rodilla del cuerpo calloso, también fueron sensibles al envejecimiento (Kodiweera et al., 2016).

En la cápsula interna, nosotros observamos ligeras variaciones de los parámetros analizados y sin embargo, no se observan diferencias entre ambos hemisferios (derecho e izquierdo) donde el área y volumen prácticamente son casi iguales.

A diferencia de lo anteriormente señalado Walhovd et al., (2005) indicaron que al contrario que la sustancia gris, la sustancia blanca cortical muestra sólo cambios mínimos con el envejecimiento, con una tasa de reducción de aproximadamente el 2% por década.

En nuestros resultados tampoco apreciamos diferencias con el envejecimiento en el fórnix, aunque la zona medida se corresponde con los pilares anteriores, que es la zona más fácilmente delimitable en nuestros cortes.

Otras investigaciones sobre el envejecimiento del cerebro, basados esencialmente en estudios transversales, destacan verdaderos cambios respecto a la edad. En un estudio sobre las medidas longitudinales de los cambios en los volúmenes regionales del cerebro en adultos sanos durante cinco años (donde analizaron el promedio de las diferencias individuales, los cambios de volumen y los efectos de la edad, el sexo y la hipertensión), refieren que estructuras como el caudado, el cerebelo, el hipocampo y la corteza de asociación se redujeron sustancialmente, sin embargo, los cambios fueron mínimos en la corteza entorrinal y ninguno en la corteza visual primaria (Raz et al., 2005).

En otros trabajos realizados en el departamento donde se ha analizado las medidas de la longitud rostro caudal y dorso ventral de los hemisferios cerebrales en los mismos cerebros de edades comprendidas entre los 59 y 97 años, de ambos sexos, detectamos la presencia de variaciones en la longitud, entre el paciente más joven y el más anciano, con una disminución en el tamaño de ambos hemisferios cerebrales. En el hemisferio izquierdo, se registra un descenso de las medidas en el sexo masculino de 0,24% y de 0,35% en el sexo femenino. En el hemisferio derecho, en los hombres, esta reducción alcanza el 0,15% y de 0,3% en el caso de las mujeres.

Este mismo autor señala que las medidas longitudinales de retracción superan las estimaciones realizadas en los cortes transversales, donde observan que todas las regiones, excepto el lobulillo parietal inferior mostraron diferencias individuales. La reducción del hipocampo, la corteza entorrinal, la corteza temporal inferior y la sustancia blanca prefrontal aumentan con la edad. No obstante, no observaron diferencias relacionadas con el sexo. (Raz et al., 2005).

En relación con las diferencias individuales en los casos analizados en este trabajo, tenemos que señalar que las edades analizadas no eran las mismas en ambos sexos y que en nuestro caso el estudio se realizó en cortes coronales donde según el autor anteriormente citado refiere que las variaciones son menos ostensibles.

DIFERENCIAS RELACIONADAS CON EL SEXO

Por otro lado, las diferencias de sexo en la estructura y la función neural pueden estar relacionadas con diversos factores y causas. Los factores implicados que se han sugerido son: las hormonas, las características de personalidad que difiere entre sujetos masculinos y femeninos, el aprendizaje social que puede ser diferente según el sexo y diferentes factores relacionados con la evolución de los roles sexuales específicos (Sacher et al., 2012).

Numerosos estudios han demostrado un dimorfismo sexual del cuerpo calloso humano. Sin embargo, la cuestión sigue siendo si las diferencias sexuales en el tamaño del cerebro, que normalmente es mayor en los hombres que en las mujeres, o el sexo biológico explican las diferencias sexuales aparentes en la morfología del cuerpo calloso (Luders et al 2014)

Por otro lado, se ha examinado la presencia de diferencias de sexo en la estructura, función, y neuroquímica del cerebro humano mediante estudios anatómicos, donde se ha realizado el examen de la sustancia gris y blanca, la conectividad neuronal, y otros estudios de resonancia magnética funcional que examinaron las diferencias en la activación neuronal durante diversas tareas. Estos estudios estructurales revelaron que los hombres tienen volúmenes cerebrales más grandes que las mujeres, y las mujeres tienen en proporción una sustancia blanca más grande en comparación con los hombres. Las diferencias sexuales en la microestructura de la sustancia blanca se hallaban presentes en el cuerpo calloso y la corteza cingular, lo que sugiere diferencias en la mielinización entre el hombre y la mujer. Otros estudios han identificado diferencias de sexo en la conectividad nerviosa, donde se indica que los hombres presentan una conectividad más fuerte en el hemisferio derecho, mientras que las mujeres muestran una mayor conectividad en el hemisferio izquierdo (Sacher et al., 2013).

En el caso de las mujeres se ve un descenso del área y el volumen de la sustancia blanca con la edad en el cuerpo calloso, y de la cápsula interna, tanto derecha como izquierda. Mientras que en la zona dorsal del cuerpo calloso y en el fórnix no se aprecia esta disminución.

En el caso de los hombres no existe una disminución del área y del volumen de la sustancia blanca hasta los 78 años, donde se detecta una ligera diferencia tanto en el cuerpo calloso, como el fórnix y la cápsula interna derecha e izquierda.

CAMBIOS MORFOLÓGICOS DEL CEREBRO RELACIONADOS CON LA EDAD

Los cambios estructurales del cerebro relacionados con la edad pueden ser cuantificados mediante resonancia magnética funcional (RMF), en concreto las imágenes ponderadas T1 son ampliamente utilizadas para estudiar los cambios estructurales del envejecimiento normal del cerebro (Westlye et al., 2010)

Investigaciones recientes, sobre las interconexiones neuronales en 138 cerebros (grandes y pequeños) utilizando tractografía, señalan una interacción significativa entre el tamaño del cerebro y el tipo de conectividad. La conectividad estructural intrahemisférica es más fuerte en los cerebros más grandes, mientras que la conectividad interhemisférica aumenta sólo marginalmente en cerebros grandes en comparación con los más pequeños. Las diferencias en la conectividad interhemisférica e intrahemisférica son inducidos por el tamaño del cerebro y no por el género. Estos resultados también son compatibles con la idea de que en una región más asimétrica, es menor la densidad de las conexiones interhemisféricas, cuanto mayor sea la densidad de las conexiones intrahemisféricas. También se observó que el envejecimiento no influye en los parámetros de lateralidad. Y los resultados del examen de la sustancia blanca mostraron, en general, cambios

menos significativos que la sustancia gris, en relación al envejecimiento (Hänggi et al., 2014).

ENVEJECIMIENTO Y ACTIVIDAD MOTORA

La movilidad es crucial para un buen envejecimiento y se altera en muchos adultos mayores. Sabemos muy poco acerca de los cambios sutiles, subclínicos relacionados con la edad en el sistema nervioso central (SNC), que generan impedimentos en relación con la movilidad (Sorondetal., 2015).

Aproximadamente, el 35% de los adultos mayores de 70 años y la mayoría de los adultos mayores de 85 años tienen alteraciones de la marcha clínicamente diagnosticables. Estas pueden conducir a limitaciones de movilidad, que están asociados con la pérdida de la independencia, sustancialmente menor calidad de vida, el aumento del riesgo de caídas, la hospitalización y la muerte prematura. A pesar de la importancia para la salud pública de las alteraciones de la marcha y limitaciones de movilidad en nuestra creciente población de personas mayores, no tenemos una plena comprensión de los mecanismos subyacentes ni de las intervenciones basadas en pruebas adecuadas (Rosso et al., 2013).

Caminar se ha considerado tradicionalmente una función relativamente simple, que se ve afectada principalmente por lesiones de los sistemas periféricos o por neuropatologías en enfermedades manifiestas. (Rosso et al., 2013).

De igual forma, el envejecimiento saludable se asocia generalmente con la disminución de la actividad motora bimanual. Los movimientos coordinados de la mano son esenciales en muchas actividades de la vida diaria, cambios en el funcionamiento bimanual podrían amenazar la independencia funcional en personas de edad avanzada. Estudios previos han encontrado que la ejecución de los movimientos bimanuales se ralentiza como consecuencia del envejecimiento (Bernard y Seidler 2012).

Por otro lado, los cambios relacionados con la edad en la microestructura del cuerpo calloso (CC) pueden explicar disminuciones en el rendimiento motor asociado con el envejecimiento normal. Serbruyns et al., (2015) describe que los adultos mayores muestran déficits relacionados con la edad en todas las medidas de rendimiento motor. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones estructurales de las fibras del cuerpo calloso pueden ser reflejo de la disminución motorabimanual en el envejecimiento normal.

Estudios futuros de la edad asociada a la disminución de movilidad requieren equipos de investigadores que tengan un conocimiento básico de las técnicas de neuroimagen que evalúen la morfología, la estructura y la función, medidas sofisticadas de la marcha y la movilidad, y la gama de factores de riesgo de estas. No es posible hacer frente a un problema tan complejo con los enfoques de una sola disciplina.

Los programas y modelos de colaboraciones de campo transversal de formación multidisciplinarios deben implementarse para mover el campo hacia adelante. Se

necesitan estudios longitudinales, basados en la población que incluyan un amplio espectro de medidas de movilidad y puedan evaluar los modelos de predicción de trastornos de la marcha. La evaluación crítica y la aplicación de nuevas tecnologías en el estudio del cerebro (imágenes de resonancia magnética, espectroscopia de infrarrojo cercano funcional y tomografía por emisión positrones), la función muscular (biopsia y la resonancia magnética nuclear), y la función de las articulaciones y la patología (imágenes por resonancia magnética) puede proporcionar importantes avances en la prevención y tratamiento de las limitaciones de movilidad y la consiguiente incapacidad en los adultos mayores (Varma et al., 2016.)

Limitaciones

El inconveniente principal de este estudio ha sido la obtención y preparación del material utilizado, lo que se refleja en el bajo número de la muestra. Además, es importante señalar la dificultad de delimitación completa de las zonas analizadas.

6-CONCLUSIONES

1. Los parámetros medidos, área y volumen de las fibras del CC, CI y fórnix muestran una tendencia a presentar valores inferiores con el envejecimiento, lo que podría sugerir la presencia de un adelgazamiento de los tractos de fibras, que puede ser causado por la expansión del espacio del líquido cefalorraquídeo (LCR), en lugar de por la atrofia relacionada con la edad tal como señala Profantet al., (2014).
2. Los datos del análisis de los tractos de fibras de sustancia blanca que proyectan a distintas regiones de la corteza cerebral y a la medula evidencian que son sensibles al envejecimiento en adultos de avanzada edad, que podrían reflejar el efecto acumulativo de los cambios fisiológicos que ocurren en todo el cerebro.
3. Estos resultados sugieren que, además de los cambios en la sustancia gris descritos en sujetos de edad avanzada, también están presentes los cambios en la sustancia blanca.
4. No hemos observado alteración en la simetría en la CI con el envejecimiento en ambos hemisferios cerebrales, ni tampoco un dimorfismo sexual del cuerpo calloso.

7-BIBLIOGRAFÍA

1. Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W. Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2001; 99(1):63-8
2. Duane Haynes. Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas (4ª Edición, 2013) S.A. Elsevier
3. Forette F, Suex ML, Thijs L, Le Divenach A, Perol MB, Rigaud AS, et al. Detection of cerebral aging an absolute Med: predictive value of cognitive status. *Eur Neurol* 2002; 39(suppl 1):2- 6.
4. Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies *Hum Mapp cerebro*. 2012; 33 (8): 1987-2002.
5. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006; 32(3):989-94.
6. Kancho Mad A Neuropsychological index of aging-data from 9000 elderly people nippon. *Romenlgakkaiv Zasshi* 2001; 33(11):811- 51.
7. Kelly L. Davis, David J. Libon, Jonathan Nissanov, Stefan Skalina, Melissa Lamar & Douglas L. Chute. Neuropsychological assessment and volumetric magnetic resonance imaging of the corpus callosum in dementia. Poster presented at the National Academy of Neuropsychology Conference San Antonio, Texas 1999.
8. Kevin Jarbo, Timothy Verstynen Walter Schneider, In vivo quantification of global connectivity in the human corpus callosum. *Neuroimage*. 2012 Feb 1; 59(3):1988-96.
9. Oberlin, L. E., Verstynen, T. D., Burzynska, A. Z., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock-Heyman, L., Erickson, K. I. White matter microstructure mediates the relationship between cardiorespiratory fitness and spatial working memory in older adults. *NeuroImage* 2016; 131 (1): 91–101.
10. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701.
11. Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, White. *Neurociencia*. 5ª edición. Editorial médica Panamericana, 2016.
12. Simmonds DJ1, Hallquist MN2, Asato M3, Luna B4 Developmental stages and sex differences of white matter and behavioral development through adolescence: a longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study. *Neuroimage*. 2014 May 15; 92:356-68. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.044. Epub 2013 Dec 31.
13. Sorond FA, Cruz-Almeida Y, Clark DJ, Viswanathan A, Scherzer CR, De Jager P, Csiszar A, Laurienti PJ, Hausdorff JM, Chen WG, Ferrucci L, Rosano C, Studenski SA, Black SE, Lipsitz LA. Aging, the Central Nervous System, and

Mobility in Older Adults: Neural Mechanisms of Mobility Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Dec;70(12):1526-32. doi: 10.1093/geron/glv130. Epub 2015 Sep 18.

14. Tornese E. B. & Mazzoglio Y Nabar, M. J. Morfometría del cuerpo calloso y de los cuerpos mamilares en el alcoholismo por resonancia magnética. *Int. J. Morphol.*, 2013; 31(4):1233-1242.
15. Varma VR¹, Hausdorff JM², Studenski SA³, Rosano C⁴, Camicioli R⁵, Alexander NB⁶, Chen WG⁷, Lipsitz LA⁸, Carlson MC⁹. El envejecimiento, el Sistema Nervioso Central, y Movilidad en los adultos mayores: Intervenciones. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 6 de mayo pii: glw080.
16. Witelson, S. F. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. *Brain*, 1989; 112(3):799-835.
17. Xiong YY, Mok V. Age-related white matter changes. *J Aging Res*. 2011; 2011: 617927. 1-13
18. Xiong YY, Mok V. Age-related white matter changes. *J Aging Res*. 2011; 2011: 617927. 1-13.
19. Yap QJ, Teh I, Fusar-Poli P, Sum MY, Kuswanto C, Sim K. Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013; 120(9):1369-95.
20. Yulin Ge, Robert I. Grossman, James S. Babb, Marcie L. Rabin, Lois J. Mannon, and Dennis L. Kolson. Age-Related Total Gray Matter and White Matter Changes in Normal Adult Brain. Part I: Volumetric MR Imaging Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1327-1333, September 2002.
21. Bangert AS, Reuter-Lorenz PA, Walsh CM, Schachter AB, Seidler RD. Bimanual coordination and aging: neurobehavioral implications. *Neuropsychologia* 2010; 48(4):1165-1170
22. Berlucchi G. Frontal callosal disconnection syndromes. *Cortex* 2012; 48(1):36-45.
23. Bernard JA, Seidler RD. Hand dominance and age have interactive effects on motor cortical representations. *PLoS One* 2012; 7(9):e45443.
24. Hairi NN, Cumming RG, Naganathan V, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Creasey H, Waite LM, Seibel MJ, Sambrook PN. Loss of muscle strength, mass (sarcopenia), and quality (specific force) and its relationship with functional limitation and physical disability: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(11):2055-2062.
25. Hänggi, Jürgen; Fövényi, Laszlo; Liem, Franziskus; Meyer, Martin; Jäncke, Lutz. The hypothesis of neuronal interconnectivity as a function of brain size—a general organization principle of the human connectome. *Frontiers in Human Neuroscience, Front Hum Neurosci*. 2014; 11:8:915

26. Jarbo K, Verstynen T, Schneider W. In vivo quantification of global connectivity in the human corpus callosum. *Neuroimage* 2012; 59(3):1988–1996.
27. Kodiweera, C., Alexander AL, Harezlak J, McAllister TW, and Wu Y-CH. Age effects and sex differences in human brain white matter of young to middle-aged adults: A DTI, NODDI, and q-space study *NeuroImage* 2016;128: 180–192.
28. Kodiweera, C. Alexander Andrew L, Jaroslaw Harezlak, Thomas W. McAllister, Yu-Chien Wu. Age effects and sex differences in human brain white matter of young to middle-aged adults: A DTI, NODDI, and q-space study *NeuroImage* 2016;128: 180–192.
29. Luders EToga AW, Thompson PM. Why size matters: differences in brain volume account for apparent sex differences in callosal anatomy: the sexual dimorphism of the corpus callosum *Neuroimage*. 2014; 1;84:820-4.
30. Ouda L, Profant O and Syka J. Age-related changes in the central auditory system. *Cell Tissue Res*. 2015; 29.
31. Profant O, Koch AS, Balogova Z, Tinte Ra J, Hlinka J, Syka J. Diffusion tensor imaging and morphometry of the central auditory pathway and auditory cortex in aging. *Neuroscience*. 2014; 206: 87–97.
32. Quintero-Gallego Eliana Enrique Manuat, Elena Rodríguez, Javier Pérez-Santamaría, & Carlos M. Gómez. Desarrollo diferencial del cuerpo calloso en relación con el hemisferio cerebral. *Revista Española de Neuropsicología* 2003;5 (1):49-64.
33. Raz N, Lindenberger U, Rodriguez KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*. 2005; 15:1676-1689.
34. Rosso AL, A. Studenski SA, Wen Chen G, Aizenstein HJ J, Alexander NB, Bennett DA, Black SE, Camicioli R, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Hausdorff JM, Kaye J, Launer LJ, Lipsitz LA, Verghese J, and Rosano CJ. Gerontol A Aging, the Central Nervous System, and Mobility *BiolSci Med Sci*. 2013; 68(11): 1379–1386.
35. Sacher J, Neumann J, Okon-Singer H, Gotowiec S, Villringer A. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magnetic Resonance Imaging* 2013;31: 366–375.
36. Sacher J, Neumann J, Okon-Singer H, Gotowiec S, Villringer A. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging*. 2013; 31(3):366-75.
37. Serbruyns L., J. Gooijers, K. Caeyenberghs, R. L. Meesen, K. Cuyper H. M. Sisti A. Leemans Stephan P. Swinnen. Bimanual motor deficits in older adults predicted by diffusion tensor imaging metrics of corpus callosum subregions *Brain Struct Funct* (2015) 220:273–290.

38. Tirapu-Ustárroz Jr, Luna-Lario P, Hernáez-Goñi P, García-Suescun I. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. *Rev Neurol* 2011; 52 (12): 725-742.
39. Varma VR, Hausdorff JM, Studenski SA, Rosano C, Camicioli R, Alexander NB, Chen WG, Lipsitz LA, Carlson MC. Aging, the Central Nervous System, and Mobility in Older Adults: Interventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 May 6. pii: glw080.
40. Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A, Dale AM, Eilertsen DE, Quinn BT, Salat D, Makris N, Fischl B. Effects of age on volumes of cortex, whitematter and subcortical structures. *Neurobiol Aging*. 2005; 26(9):1261-70.
41. Walhovd KB, Westlye LT, Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Agartz, I., Salat, D.H., Greve, D.N., Fischl, B., Dale, A.M., Fjell, A.M. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol. Aging* 2011;32 (5), 916–932.
42. Westlye, L.T., Walhovd, K.B., Dale, A.M., Bjornerud, A., Due-Tonnessen, P., Engvig, A., Grydeland, H., Tamnes, C.K., Ostby, Y., Fjell, A.M., Life-span changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cereb. Cortex* 2010; 20 (9), 2055–2068.

AGRADECIMIENTOS

A Emilia M^a Carmona Calero, a Sergio Alexander Hernández Hernández y a Amalia Barreto Luis de la Guardia por su gran ayuda.