

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE PSICOLOGIA



**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION
INTRACRANEAL DE CLORPROMAZINA
EN RATAS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A

VICTOR CORRAL VERDUGO

MEXICO, D. F.

1981



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

25053.08
UNDM 43
1981
ej. 2

M.-34295

type. 732a

A:

Mis padres, Victor y Trinita

A:

Mis hermanos, Juan, Bertha, Miriam, Marco, Jesús, Mari y a Bianca

A:

Mis amigos

A:

Marta

L. 2443

A G R A D E C I M I E N T O S

A Jorge Palacios y César Varela, por su colaboración en la instrumentación del diseño y sus consejos, sin los cuales no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

A Paul Bach-y-Rita, David Woods y, de una manera especial, a Marianela García, por su ayuda en la reunión de los antecedentes de este trabajo y las consideraciones teóricas del mismo.

A Marcela Miranda, Herlinda Medrán, Carolina Escobar y Haroldo Elorza, por el trabajo de mecanografía y análisis estadístico, y

Al Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cancerología, - por su valiosa ayuda en el trabajo de Histología.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
CAPITULO I - EL SINDROME DE PARKINSON	
Etiología	3
Sintomatología.	4
Evolución y pronóstico.	5
Parkinsonismos.	5
Tratamiento	6
CAPITULO II - LAS BASES BIOQUIMICAS DEL MODELO EXPERIMENTAL DE PARKINSON	
Introducción e historia	8
Catecolaminas	10
a) Metabolismo	11
b) Almacenamiento.	13
c) Liberación.	14
Farmacología de las neuronas catecolaminérgicas	15
Localización de Norepinefrina y Dopamina en el sistema nervioso	16
a) Noradrenalina	17
b) Dopamina.	17
Efectos de los fármacos sobre las catecolaminas	19
Neurolépticos	20
Clasificación de neurolépticos.	22
Reserpina y derivados	22
Butirofenonas	23
Fenotiacinas.	24
Clorpromazina	25
Consideraciones generales	26
CAPITULO III - MODELOS EXPERIMENTALES DEL MAL DE PARKINSON	
CAPITULO IV - DISEÑO EXPERIMENTAL	
Método.	34
Sujetos	34
Procedimiento	35
Resultados.	37
CONCLUSIONES	41
DISCUSION.	56
BIBLIOGRAFIA	59

I N T R O D U C C I O N

La búsqueda de un modelo experimental que reproduzca las principales características del síndrome de Parkinson, representa uno de los mayores esfuerzos dentro de la Psicofisiología del daño cerebral.

Definiremos aquí un modelo como la consecución de la réplica de un proceso normal o alterado, con sus principales componentes, a nivel de laboratorio, mediante el uso de animales experimentales.

Al respecto del mal de Parkinson, este padecimiento en cuestión no cede satisfactoriamente al ser tratado con las terapias convencionales, lo cual ha dado lugar a clasificarlo como "incurable", hecho que sirve de impulso a la búsqueda anteriormente mencionada, la cual permitiría un conocimiento mayor de la fisiopatología del síndrome, así como del empleo de nuevas terapias distintas a las convencionales, las cuales permitiesen mayores posibilidades de recuperación a los pacientes con esta afección.

El modelo experimental del mal de Parkinson ha representado durante varios años un problema, dado que este muestra características bastante lejanas a las manifestaciones extrapiramidales observadas en los humanos.

El enfoque principal a esta aproximación ha consistido en intentar instaurar el modelo experimental de Parkinson con la administración de la neurotoxina 6-hidroxi-dopamina, y con la administración de sustancias neurolépticas, inyectadas estas últimas, ya sea intramuscular o intraperitonealmente. Los resultados resumidos en el capítulo III de esta tesis referentes al empleo de estas técnicas no fueron del todo satisfactorias.

La utilización de una distinta vía de administración de una sustancia

neuroléptica: (la administración intracraneal) por Corral-Verdugo en colaboración con Palacios-Venegas y Varela-Romero, en un experimento piloto, produjo como resultados la instauración de signos extrapiramidales en los organismos tratados, hecho que motivó la búsqueda de una réplica con medidas más rigurosas a las empleadas en el experimento piloto, que constituye la porción central de esta tesis.

El presente trabajo incluye, en el tratamiento de este problema: un capítulo concerniente a la enfermedad de Parkinson, su sintomatología, etiología, diagnóstico y tratamiento, entre otros puntos relacionados a su descripción como "modelo natural".

El capítulo segundo se avoca al estudio del metabolismo de las aminas biogénicas, en especial de la dopamina y su relación con el mal de Parkinson, además de la posibilidad de instauración del modelo medicamentoso, con la administración de sustancias neurolépticas, incluyendo una clasificación de estas y las bases bioquímicas del problema abordado.

El capítulo III consiste en una revisión de los trabajos antecedentes al modelo experimental, buscando sus resultados principales y la utilidad de los datos arrojados por ellos, haciendo hincapié en los modelos de Ungerstedt y col. (1968, 1971, 1973, 1974), y el diseño precursor de la investigación de esta tesis.

El capítulo IV describe el diseño experimental de nuestro trabajo, método y resultados, y una última porción comprende la discusión referente a los hallazgos de esta investigación y una recapitulación de los hallazgos de investigaciones similares, con sus posibles implicaciones en el desarrollo de sistemas de tratamiento del padecimiento abordado.

CAPITULO I

EL SINDROME DE PARKINSON

El mal de Parkinson o parálisis agitante, es un trastorno extrapiramidal de etiología desconocida, con carácter incurable relacionado a lesiones atróficas en las células del cuerpo estriado, globus pallidus y sustancia nigra (Agid y col., 1973).

La manifestación de este padecimiento se produce en la etapa presenil y obedece a causas endógenas, debiendo ser distinguido de manifestaciones -- parkinsonianas, producidas por causas exógenas, las cuales, si bien son bastante similares, no encajan dentro de la denominación de Enfermedad de Parkinson verdadera, (Pons y Farrera, 1976), tales parkinsonismos, sus manifestaciones y causas serán revisados a grandes rasgos en el presente capítulo.

Para el estudio del mal de Parkinson, el presente capítulo hará una revisión que considerará los principales aspectos del padecimiento: su etiología, Anatomía patológica, Fisiopatología, Sintomatología, y los tipos de tratamiento utilizados en la actualidad.

ETIOLOGIA

La enfermedad de Parkinson afecta a ambos sexos, todas las razas, sin un aparente factor hereditario (Yahr, 1972). Debe su aparición a lesiones atróficas especialmente localizadas en el globus Pallidus y la sustancia nigra (Fuxe, 1978), en correlación con bajas en la concentración del neurotransmisor denominado dopamina, distinguiéndose de los "parkinsonismos", los cuales obedecen a causas que pueden ser determinadas como intoxicaciones, infec-

ciones, etc., en contraste al mal de Parkinson verdadero, cuya esencia íntima es desconocida, o sea, sin etiología precisada (Yahr, 1972, Pons y Farrera, - 1976).

SINTOMATOLOGIA

El inicio del padecimiento es difícil de precisar, aunque en ocasiones puede ser provocado o puesto de manifiesto por una emoción súbita o traumatismo (Pons y Farrera, 1976), aunque no sean estos factores etiológicos del mal.

Los principales signos del padecimiento son : La rigidez, la akinesia, y el temblor (Steg, 1961; Barbeau, 1972), acompañados por otros que a continuación se describen:

a) BRADICINESIA DE LAS MANOS, incluyendo la escritura, o sea, la lentificación del movimiento en tareas finas, además de la tendencia a permanecer en inmovilidad (akinesia).

b) RIGIDEZ manifiesta, sobre todo en los hombros y la nuca, aunque -- también afecta a los miembros y la cara.

c) POSTURA INAPROPIADA, la cual se caracteriza, en las etapas más avanzadas del mal, por la inclinación de la cabeza hacia adelante (por más de 15 cms.), las manos levantadas por encima de la cadera, una fuerte flexión de la mano con indicios de extensión falángica y flexión de la rodilla.

d) FALTA DE BALANCEO DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES.

e) MARCHA CON PASOS ENTRECORTADOS, menores de 7.5 cms., en las etapas más avanzadas del mal. En esta condiciones los pacientes se vuelven sobre sí mismos muy lentamente.

f) TEMBLOR, con manifestaciones en condiciones de reposo, de una amplitud que en ocasiones sobrepasa los 10 cms., el cual se manifiesta constante y en vigilia.

g) FACIES rígidas, boca abierta (0.6 cms. o más), con aparición eventual de sialorrea intensa.

h) SEBORREA

i) LENGUAJE CON RONQUERA MANIFIESTA Y VOZ DEBIL

j) TOTAL DEPENDENCIA DEL PROJIMO para vestirse, alimentarse y andar, - visible en padecimientos avanzados (Escobedo, 1972; Nava Segura, 1979).

Se ha intentado explicar el origen de los tres signos principales: Temblor, Rigidez y Akinesia. Al respecto del primero, se ha dirigido la atención a la actividad de ciertas motoneuronas en el cuerno anterior de la médula espinal, las cuales emiten movimientos espontáneos con impulsos sincrónicos, siendo estos, según Mundinger (1975, los responsables del temblor, el cual, en condiciones normales, es inhibido por la actividad del tracto strio-nigro-retículo-espinal. Una falla similar proveniente de la disrupción en la actividad inhibitoria del locus niger, provocaría la aparición de la rigidez, la cual podría manifestarse como efecto de un incremento en la actividad fusiomotora, y, además de las motoneuronas alfa (Evarts, 1976). Por último, se postula que la instauración del estado akinético es un efecto de disturbios en el metabolismo de las catecolaminas (Mundinger, 1975; Uriarte, 1978).

EVOLUCION Y PRONOSTICO

Como ya se especificó, la enfermedad del Parkinson es incurable hasta la fecha, su evolución es progresiva y en ocasiones los pacientes alcanzan edades avanzadas (Pons y Farrera, 1976).

PARKINSONISMOS

Mencionaremos brevemente algunas manifestaciones patológicas de carácter motor extrapiramidal parecidas a la enfermedad genuina de Parkinson, de acuerdo con Pons y Farrera (1976):

PARKINSONISMO POSTENCEFALITICO: Aparece en edad más temprana al mal genuino, teniendo como antecedente un proceso encefalítico. Presenta algunas diferencias en cuanto a signos en relación al mal de Parkinson verdadero como hiperkinesias distintas al temblor, mioclonías y mirada fija prolongada hacia un lado (Pons y Farrera, 1976; Nava Segura, 1979; Von Economo, 1932).

PARALISIS PSEUDOBULBAR: Por lo regular aparece después de los sesenta años, se debe a desintegración senil o arteriosclerosis y se distingue del Parkinson genuino por la "rigidez arteriosclerótica", aparición de risa, llanto espasmódico y trastornos de deglución, entre otros signos (Pons y Farrera, 1976).

SINDROMES PARKINSONIANOS TOXICOS: Deben su origen a diferentes causas como intoxicación por óxido de carbono, sulfuro de carbón, plomo, arsénico, etc., o ingestión de medicamentos como la Clorpromazina, Reserpina, etc. (Andeñ, 1976; Nyback y Sedval, 1976; Uriarte, 1978), al respecto de la acción de estas sustancias se hablará más extensamente en el siguiente capítulo.

TRATAMIENTO

En la actualidad se utilizan preferencialmente tres tipos de sistemas de rehabilitación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: La terapia Física, la cirugía estereotáxica y, en mayor número de veces, el tratamiento medicamentoso.

La terapia física se ha utilizado como coadyuvante de otros sistemas de rehabilitación y consiste, a grandes rasgos, en ejercicios activos, en el sentido contrario a las actitudes anómalas, movilizaciones pasivas, preferencialmente las articulaciones, y por último, terapéutica ocupacional (Pons y Farrera, 1976).

La cirugía estereotáxica se avoca a la utilización de esta técnica con el fin de producir disrupción de algunos centros como el núcleo central de relevo en el Pallidum, el Tálamo y Subtálamo, desconectando el sistema neuronal en disturbio (Mundinger, 1979; Negrin, 1961; Cooper, 1974). El temblor y la rigidez son los signos mayormente afectados con la utilización de la cirugía estereotáxica, aunque no logran la recuperación total. La akinesia no sufre modificaciones (Pons y Farrera, 1976), y en términos generales, no produce recuperación en todos los casos (Perlmutter, 1966).

La aproximación más utilizada en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson consiste en la terapia medicamentosa con el fin de disminuir algunos signos de este desorden.

La utilización de fármacos anticolinérgicos y antihistamínicos comprendió los primeros intentos en el tratamiento medicamentoso del síndrome de Parkinson, dado su efecto central de compensar el desbalance entre dopamina y acetilcolina encontrado en el mal (Snyder, 1976; Uriarte, 1978).

En los años recientes, la utilización de L-Dopa, un precursor de la dopamina y la melatonina, sustancias que se encuentran disminuidas en el mal de Parkinson (Rubio, 1972; Anton, 1975) ha reportado mejoras más notables al respecto de las aproximaciones terapéuticas arriba mencionada y en términos generales es menos peligrosa por los efectos secundarios que produce en confrontación a los sistemas quirúrgicos estereotáxicos (Siliceo, 1972; Negrin, 1976). Sin embargo, su utilización no es completamente eficaz, siendo, por lo general, sus efectos paliativos del mal, en lugar de verdaderos removedores de los signos patológicos. (Rubio, 1972; Escobedo, 1972; Brailovsky, 1980).

No existe, por lo tanto, un sistema eficaz de tratamiento de la enfermedad del Parkinson.

C A P I T U L O I I

LAS BASES BIOQUIMICAS DEL MODELO EXPERIMENTAL DE PARKINSON

Con la introducción a la terapéutica de la clorpromazina (CPZ) en --- 1952, se inicia una nueva era dentro del campo de la farmacología. Este medicamento, administrado a pacientes esquizofrénicos y maníacos, produjo como resultado una mejoría en su cuadro clínico. A partir de entonces se inicia una serie de descubrimientos que llevan a la aplicación sistemática de psicofármacos, en especial: los antidepresivos, los tranquilizantes menores y -- los neurolépticos.

El término "Neuroléptico" fué definido por Delay, 1954), con el cual denotaba a aquel medicamento capaz de producir lentitud psicomotriz, indiferencia emocional, mejoría en los síntomas psicóticos y parkinsonismo (rigidez, akinesia y temblor, principalmente); Delay englobó tales efectos como - "síndrome neuroléptico".

La Clorpromazina, un derivado de la fenotiacina, fué sintetizada por Charpentier en 1952, en la búsqueda de potencializadores de sustancias anestésicas. (Goodman y Gilman, 1974). La fenotiacina había sido sintetizada - en 1883 y utilizada primeramente como antihelmíntico, antiséptico e insecticida en 1934. A fines de los años 30's, se descubrió que la prometacina, un derivado fenotiacínico poseía cualidades antihistamínicas y acción sedante. En 1950 se probó la prometacina para tratar la agitación motora, pero sin -- mucho éxito, siendo empleada después en la anestesia clínica como potencia--

lizador, por el cirujano francés Laborit (Goodman y Gilman, 1974).

En 1953, Courvoisier y col. describieron un gran número de acciones -ejercidas por la CPZ: gangliolítica, adrenolítica, antifibrilatoria, anti-edema, antipirética, antichoque, anticonvulsiva y antiemética, además se descubrió que aumentaba la actividad de varios analgésicos y depresores del sistema nervioso central.

Delay y Deniker (1952) hicieron el primer informe sobre el tratamiento de enfermedades mentales con CPZ. En 1953 Lehmann y Hanrahan publicaron el uso de CPZ en el tratamiento de la excitación psicomotora y en estados maníacos, después se lanzó el fármaco al mercado en E.E.U.U. En estudios clínicos se advirtió que su acción más importante se encontraba en el tratamiento de estados psicóticos, y desde entonces se usó principalmente en psiquiatría. (Goodman y Gilman, 1974).

Posterior al hallazgo producido por el uso de CPZ, fué el encontrado con la administración de reserpina (RSP), una sustancia proveniente de la planta *Rawolfia serpentina*, arbusto trepador indígena de la India y países vecinos, la cual era aplicada en el tratamiento de la psicosis y la hipertensión, según una publicación hindú hecha por Sen y Bose en 1932. En 1955 Vakil describió en una revista médica occidental los efectos antihipertensivos de la sustancia, y en 1954 Kline informó que la *Rawolfia* o la RSP eran útiles en el tratamiento de los pacientes psicóticos (Goodman y Gilman, 1974).

Posteriormente, la afinidad de las sustancias derivadas del tioxanteno, llevó a la utilización de estos compuestos a la aplicación clínica y a la de laboratorio (Peterson, 1958), y, después, de las butirofenonas (Jenssen, --- 1958).

La observación inicial sobre el efecto de los NLP a la conducta, llevó a la formulación de la teoría bioquímica de actividad de estos compues--

tos a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC).

Concorde a esta formulación, los NLP actúan a estos niveles bloqueando aminas cerebrales, en especial la dopamina (DO), impidiendo que estas sustancias alcancen a su receptor en la membrana postsináptica por medio de un bloqueo a estos últimos. Una alteración de este tipo produce los signos característicos del síndrome parkinsoniano (Maggi y Col., 1977).

La comprensión de los efectos de una sustancia neuroléptica será facilitada con el entendimiento de la actividad de las sustancias sobre las cuales estos fármacos actúan: Las catecolaminas.

CATECOLAMINAS

Divididas principalmente en tres grupos: Dopamina (DO), Noradrenalina (NA) y Adrenalina (AD). Estas sustancias son compuestos orgánicos formados de un catecol (dihidroxibenceno) y un grupo amino, distribuyéndose principalmente de la siguiente manera: la NA se localiza en los tejidos con alta innervación simpática, constituyéndose en neurotransmisor periférico de las fibras vasomotoras adrenérgicas, además de ser neurotransmisor central cuyas mayores concentraciones se localizan preferentemente en la sustancia gris y de manera especial en el Locus coeruleus (Fuxe, 1978).

La DO que constituye por sí sola más del 50% del contenido total de catecolaminas, se ubica en mayores concentraciones en el Núcleo Caudado, el Putamen, el Cuerpo Estriado y el tubérculo olfatorio (Moore y Bloom, 1978).

La epinefrina parece formarse en mayores concentraciones en el bulbo y el Tubérculo Olfatorio, tomando como evidencia las cantidades sustanciales de feniletanolamina -N- metiltransferasa, enzima que cataliza la formación de adrenalina (Cooper, Bloom & Roth, 1977).

Las catecolaminas son consideradas neurotransmisores, aunque hasta la fecha ha sido difícil demostrar los requerimientos especificados para una sus

tancia como posible neurotransmisor, entre ellas las mayores son: la demostración de la liberación de la sustancia y en comparar los efectos postsinápticos de la estimulación presináptica y los obtenidos por la aplicación del transmisor al receptor postsináptico (Cooper, Bloom y Roth, 1977).

METABOLISMO

El metabolismo de las catecolaminas parte derivándose del aminoácido tirosina, para seguir dos vías principales: la primera de ellas lleva a la síntesis de adrenalina, teniendo como precursor a la noradrenalina, y la segunda, formando epinefrina a partir del precursor sinefrina (Barbeau, 1972; Cooper, - Bloom & Roth, 1977). Las enzimas catalizadoras de estas síntesis son:

- Tirosohidroxilasa
- Descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos
- Dopamina-b-oxidasa
- Feniletanolamina-N-metiltransferasa
- Enzimas formadora de catecoles (Mc Geer y McGeer, 1975).

En la primera vía, la enzima tirosohidroxilasa hidroxila (agrega un -- compuesto HO) a la tirosina, formando la dihidroxifenilalanina (DOPA).

La tirosohidroxilasa presenta un grado elevado de especificidad para su sustrato, oxida solamente al aminoácido L-tirosina, y en muy pequeño grado, a la L-fenilalanina. Su actividad es de 100 a 1000 veces inferior a la de la dopadecarboxilasa y a la de la dopamina-b-oxidasa, constituyendo al parecer la etapa limitante de la velocidad en la formación de NA y DO en el cerebro.

Tras la hidroxilación de la tirosina y su conversión de Dopa, esta última es descarboxilada (segregación de CO_2), por dopadecarboxilasa, formando dopamina (Bartholini y col, 1972; Bachelard, 1974).

Mediante la enzima dopamina-b-oxidasa, la dopamina se oxida para formar la noradrenalina (Bartholini y col, 1972; Bachelard, 1974). La dopamina-b-oxi-

dasa "in vitro" ha demostrado activar además de la DO, sobre cualquier feniletanolamina y feniletilamina correspondientes como tiramina-octopamina, alfa - metildopamina-alfametilnorepinefrina, formando metabolitos que pueden reemplazar a la NE en terminaciones noradrenérgicas, constituyéndose en "neurotransmisores falsos".

La enzima feniletanolamina-N-metiltransferaza cataliza la formación de adrenalina a partir de noradrenalina (Ashcroft, 1969; Bartholini, 1972; Cooper y col, 1977). Esta enzima se encuentra casi por completo en la médula adrenal, aunque también en muy bajas concentraciones, en el corazón y el cerebro de los mamíferos. En la médula adrenal encuentra muy poca especificidad para su sustrato, actuando sobre toda una serie de aminas beta-hidroxiladas.

La segunda vía, expuesta a grandes rasgos, se inicia con la formación de la tiramina, a partir de la tirosina, bajo la actuación de la descarboxilasa en los aminoácidos aromáticos (Cooper, Bloom y col., 1977).

La tiramina es oxidada seguidamente por la dopamina-beta-oxidasa, formando octopamina (Cooper y col., 1977).

La octopamina puede formar, ya sea sinefrina con la actuación de la enzima feniletanolamina transferasa o NE por medio de la enzima formadora de catecoles (EFC) (Cooper y col., 1977).

La EFC cataliza la formación de adrenalina, a partir de sinefrina (Cooper y col., 1977).

Las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecol-o-metil-transferasa (COMT) son, principalmente, las sustancias que degradan a estos neurotransmisores (Ashcroft, 1968; Bartholini y col., 1972).

La MAO convierte las catecolaminas en aldehídos correspondientes, los cuales son metabolizados con rapidez, casi siempre por oxidación (aldehído-dehidrogenasa) convirtiéndose en ácidos. La mono amino oxidasa se localiza --

fundamentalmente en la membrana exterior de las mitocondrias, pero su mayor - concentración es extraneuronal, aunque es la MAO del interior de la célula la principal responsable, según parece, del metabolismo de las catecolaminas.

La enzima catecol-o-metiltransferasa se encuentra en el citoplasma de la mayoría de los tejidos de los animales (en particular en el riñón e hígado) en el Sistema Nervioso Central y órganos de inervación simpática.

Esta enzima cataliza la transferencia de los grupos metilos de la ---- s-adenosil-metionina, al grupo m-hidroxilo de las catecolaminas (Cooper y col, 1977).

La monoaminoxidasa actúa sobre la DO en el espacio intersticial, cuando esta no alcanza su receptor en el bofon postsináptico, transformándola en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) (Ashcroft, 1969; Cooper, Bloom y Roth, - 1977).

El DOPAC es metabolizado por la COMT formando el metabolito principal de la dopamina: el ácido homovanílico (HVA), (Ashcroft, 1968).

Por otro lado, la noradrenalina es metabolizada por la MAO, formando - el ácido 3,4 dihidroximandélico, y éste, a su vez, es afectado por la COMT, - dando lugar al metabolito ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA), (Ashcroft, 1968).

ALMACENAMIENTO

Las catecolaminas se encuentran almacenadas en vesículas las cuales -- contienen ATP en una relación molar, catecolaminas/ATP de aproximadamente 4:1 (Cooper, Bloom y Roth, 1977). Estas vesículas presentan las siguientes pro-- piedades (según Cooper, Bloom y Roth, 1977):

- 1.- Una membrana limitante externa las envuelve.
- 2.- Con la fijación adecuada, mestran al microscopio electrónico un -- centro denso a los electrones.

- 3.- En su interior contienen a la enzima dopamina-b-oxidasa.
- 4.- Contienen catecolaminas y ATP en concentraciones elevadas.
- 5.- Contienen a la proteína soluble cromogranina, al parecer involucrada en el proceso de almacenamiento.
- 6.- Poseen ATPasa que depende del Mg^{++} y del Ca^{++}

Algunas de las funciones de estas vesículas son: combinar y almacenar a la NE retardando su difusión fuera de la neurona y protegerla de la MAO intraneuronal, servir su depósito o almacén de neurotransmisores, oxidar a la DO y a la NE y captar a la DO del citoplasma, protegiéndola de la MAO.

La formación de estas vesículas se considera que ocurre en el cuerpo neuronal, dado que en los axones o terminaciones nerviosas solo ocurre la biosíntesis de proteínas contenidas en las vesículas en mínima cantidad, y además, después del vaciado de la NE por RSP, las aminos aparecen primero en el interior del citoplasma perinuclear de la neurona (Cooper, Bloom y Roth, - 1977).

LIBERACION

La liberación del neurotransmisor parece seguir un proceso de exocitosis; tras la llegada del impulso nervioso a la terminal presináptica, se produce un cambio en la combinación de las proteínas de la membrana, alterando su permeabilidad al Ca^{++} y a otros iones, los cuales pasan al interior de la célula. El influjo de Ca^{++} es el principal estímulo para la movilización de catecolaminas; las vesículas que contienen a estas sustancias se ponen en contacto con la membrana presináptica, para vaciarse y soltar al neurotransmisor al espacio sináptico (Fuxe, 1978).

Se han realizado estudios en vivo de medición o liberación de dopamina mediante la utilización de microelectrodos polarográficos en fibra de carbono,

en diferentes situaciones experimentales (Gonon y col., 1978), en algunas estructuras, como la substancia nigra (Nielloun y col., 1977).

La excitotoxicidad representa un problema como modelo explicativo, dado que se liberan además proteínas en la terminal nerviosa, sería necesario que ocurrieran elevadas tasas de flujo axonal para reponer las proteínas perdidas por la excitotoxicidad, a menos que existiese un mecanismo de recaptación de proteínas. Este mecanismo existe para la recuperación de catecolaminas, después de que son liberadas por las vesículas, ante una estimulación apropiada.

Estudios in vivo demuestran que la norepinefrina inyectada intravenosa, en dosis muy bajas, es metabolizada por la COMT y la MAO en un 40 a 60% del total administrado en porciones nerviosas periféricas, mientras que el restante es inactivado por la recaptura de los tejidos; se ha demostrado además que esta recuperación es un proceso activo que requiere de energía (Ashcroft, 1968).

FARMACOLOGIA DE LAS NEURONAS CATECOLAMINÉRGICAS

Se ha encontrado una relación directa entre la actividad del SNC y la capacidad sintetizadora de los neurotransmisores (Schlehuberg y col., 1975). La posibilidad de afectar a cualquiera de los pasos dentro de la vía biosintetizadora de catecolaminas ha sido estudiada, y al parecer los hallazgos más relevantes son:

1.- Las neuronas adrenérgicas captan al aminoácido tirosina, el cual es transportado. No se conocen agentes farmacológicos que impidan la captación -- (Cooper y col., 1977).

2.- La etapa de conversión de tirosina a DOPA es la más importante para la manipulación farmacológica, dada la velocidad limitante impuesta en esta fase. La alfa-metil-p-tirosina es un inhibidor efectivo de la tirosinhidroxilasa (Crow y Gilbe, 1974). Se ha utilizado en el tratamiento de feocromocitomas y de hipertensión arterial (Cooper y col., 1977).

3 y 4.- Dopa descarboxilasa y dopamina-b-oxidasa. Existen inhibidores potentes de estas enzimas, pero no son eficaces en vivo.

5.- Degradación por la MAO. Los inhibidores de la monoaminoxidasa - (IMAO) bloquean la desaminación oxidativa de las catecolaminas, incrementándolas. Estos medicamentos - entre ellos la fenelcina y la isocarboxida - se emplean en el tratamiento de la depresión. Los IMAO también inactivan a otras enzimas (Uriarte, 1978).

6.- Almacenamiento. La RSP, derivados y análogos de este compuesto, - son utilizados en esta fase. Tales sustancias actúan liberando a las aminas de sus vesículas, las cuales son degradadas por la MAO (Bartholini y col., -- 1972).

7.- Liberación. Se propone que las anfetaminas actúan a este nivel, - incrementando la liberación de catecolaminas, con lo cual se aumenta la canti-- dad de neurotransmisores disponibles para el encuentro con los receptores --- postsinápticos (Cooper y col., 1972).

8.- Recaptación. La desimipramina, la amitriptilina, y de más antide-- presivos tricíclicos (AT), inhiben la recaptura, con lo cual proporcionan más aminas a los receptores, potenciando la transmisión adrenérgica (Uriarte, --- 1978), el mismo mecanismo se presenta ante la administración de cocaína (Coo-- per y col, 1977).

9.- Degradación por la COMT. Esta enzima puede ser inhibida por piro-- galol o derivados de la tropolona. En la mayor parte de los tejidos con iner-- veración simpática, no produce potenciación significativa del impulso nervioso, aunque sí en el tejido vascular, que conduce a la prolongación significativa - de la respuesta ante la estimulación nerviosa. (Cooper y col., 1977).

LOCALIZACION DE NOREPINEFRINA Y DOPAMINA EN EL S.N.C.

Mediante la utilización de métodos histoquímicos que no serán descritos

en esta revisión, debido a que no se utilizaron en el estudio, tema de esta tesis, se ha tenido conocimiento de la distribución de noradrenalina y dopamina a niveles del sistema nervioso central.

NORADRENALINA

La NE se encuentra en las neuronas que se originan en los cuerpos celulares de la protuberancia y el bulbo raquídeo, las cuales establecen conexiones monosinápticas por medio de vías ascendentes a la corteza cerebral, al sistema límbico o hipotálamo, y vías descendentes por medio de conexiones monosinápticas con toda la médula espinal (Cooper y col., 1977).

En el locus coeruleus se han descrito neuronas noradrenérgicas, las cuales son responsables de la inervación de las cortezas cerebelosa y cerebral, y del hipocampo (Donovan, 1970; Bachelord, 1975; Ögren y Fuxe, 1975). Las células del locus coeruleus dan nacimiento a la vía ascendente hacia el cerebro, llamada vía dorsal y la vía lateral hacia el cerebelo. La vía dorsal se compone principalmente de fibras no cruzadas. Las fibras que proceden del locus coeruleus se proyectan directamente en forma de vía monosináptica, con un núcleo de relevo interpuesto, hacia muchas regiones del cerebro, en especial del diencefalo y telencefalo, entre las que se encuentran el hipotálamo, el hipocampo y la corteza cerebral. Las fibras finas de la vía lateral transcurren a través del pedúnculo cerebelar superior ipsilateral y se dirigen hacia todas las porciones de la corteza cerebelar (Noback y Demarest, 1980).

DOPAMINA

La dopamina se encuentra especialmente en tres sistemas bien definidos en el encéfalo de la rata:

1.- La zona compacta de la sustancia nigra, de donde se envían proyecciones, principalmente al neostriado (Niollon y col., 1976; Fuxe, 1978, Or----

mond, 1978). Estas vías ascienden al subtálamo, pasando entre las fibras de la cápsula interna, para terminar en su mayor parte en el putamen, aunque -- otras llegan al caudado y al pálido. Por su disposición entre las fibras capsulares, las fibras nigroestriadas son llamadas haz en peine (López Antúnez, 1979).

2.- Los cuerpos neuronales dopaminérgicos del sistema mesolímbico, los cuales se colocan al dorso del núcleo interpeduncular, en el área ventral del techo, inervando al núcleo accumbens y a los tubérculos olfatorios (Ormond y col., 1978; Fuxe, 1978; Cools, 1975). Los axones que parten de esta vía dopaminérgica atraviesan el segmento mesencefálico para ascender con las neuronas nigrostriatales. El tracto principal continúa rostralmente dentro del complejo de fibras del cerebro medio anterior arrojando un segundo grupo de fibras dentro del núcleo septal y el núcleo intersticial de la estria terminalis. - Otro grupo de fibras abandona el sistema del cerebro medio anterior para inervar los tubérculos olfatorios (Moore y Bloom, 1978).

3.- Un tercer sistema es el tuberoinfundibular, en el núcleo arqueado del hipotálamo, inervando en su mayoría a la capa externa de la eminencia media.

Los axones de esta vía se proyectan ventralmente a través de núcleo arqueado, prosiguiendo medialmente a la zona pálida de la eminencia media. - La porción anterior del núcleo arqueado proyecta hacia la parte intermedia de la pituitaria; en esta porción los axones continúan hacia la eminencia media y atraviesan el tallo de la pituitaria para alcanzar el lóbulo neurointermedio (Moore y Bloom, 1978). Este sistema es insensible a la acción destructura de la 6-hidroxidopamina, la cual ha demostrado efectos degenerativos sobre las neuronas de los dos primeros sistemas dopaminérgicos (Ormond, 1978; Fuxe, 1978).

Las neuronas noradrenérgicas al parecer actúan en el SNC en funciones co

mo el sueño, emociones, regulación de la temperatura, regulación de las funciones neuroendócrinas y quizá desempeñen un papel en el campo del aprendizaje (Ashcroft, 1978; Ögren y Fuxe, 1975; Cooper y col., 1977; Thompson, 1978).

Las neuronas dopaminérgicas poseen funciones más claramente definidas entre las que se cuentan la función motora, la regulación homeostática de ingestión de agua y comida (Phillips y Nikaido, 1975). Las neuronas infundibulares poseen un control hipotálamo hipofisiario; la función del sistema dopaminérgico mesolímbico es desconocida, aunque posiblemente podría desempeñar un papel en las funciones mentales (Randrup y col., 1975).

EFFECTOS DE LOS FARMACOS SOBRE LAS CATECOLAMINAS

Los fármacos actúan a nivel de las neuronas catecolaminérgicas, a grandes rasgos, de la siguiente manera:

TRANQUILIZANTES MAYORES (NLP).- Estos medicamentos actúan sobre las aminas, ya sea vaciándolas de sus vesículas (RSP) o inhibiendo la función dopaminérgica por un proceso actualmente desconocido, en el caso de las fenotiacinas y butirofenonas (Maggi y col., 1976; Argiolas, 1979).

ESTIMULANTES.- Los compuestos de este tipo, como las anfetaminas, potencian la actividad de las catecolaminas, ya sea por un incremento en su liberación o por un bloqueo de la recaptura (Snyder, 1976).

ANTIDEPRESORES.- Estos fármacos, divididos en inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (AT), antidepresivos tetracíclicos y otros (doxepin), actúan, en el caso de los IMAO, inhibiendo a la monoaminooxidasa, y con ello facilitando la actuación de las catecolaminas en las sinapsis; y en el caso de los AT, impidiendo la recaptura de los neurotransmisores, logrando con ésto también una mayor activación. (Randrup y col., 1975; Snyder, 1976).

NEUROLEPTICOS

En términos generales, un NLP o tranquilizante mayor, era definido en base a sus propiedades terapéuticas y a su capacidad de producir el síndrome neuroléptico (Delay, 1954), estableciéndose una relación que asignaba a mayor trastorno motor producido, mayor potencia antipsicótica del fármaco. Sin embargo, ésta relación fué echada a tierra con el descubrimiento de la clozapina, un NLP sin efecto extrapiramidal (Argiolas y col., 1979), hecho que estableció la necesidad de una redefinición del término "neuroléptico", el cual incluye la posibilidad de alteración o no modificación de la actividad extrapiramidal (Uriarte, 1978).

Se han observado por lo menos tres tipos de actividad de los NLP sobre la conducta:

a) Las acciones sedativas y antimaníacas, observadas con notoriedad con la administración de compuestos alifáticos, tipo clorpromazina.

b) Las acciones reductoras de actividad psicótica, producidas por todas esta familia de psicofármacos, y

c) Las acciones desinhibidoras, características de la actividad de los compuestos piperacínicos, tipo proclorperacina, que producen un máximo de hiperkinesia, aparte de las acciones desinhibidoras (Deniker, 1972).

La observación inicial sobre el efecto de estos fármacos a la conducta (síndrome neuroléptico), llevó a la formulación de la teoría bioquímica de la actividad de estos compuestos a nivel del sistema nervioso central. Las NLP actúan a estos niveles sobre las aminas cerebrales, en especial sobre la dopamina, quizá impidiendo que estas sustancias alcancen a su receptor en la membrana postsináptica, por medio de un bloqueo a éstos, o vaciándolas de las vesículas que las contienen. Una alteración de este tipo produce los signos característicos del síndrome de Parkinson (Nybäck y Sedvall, 1976; Engel y Ahle-

nius, 1975).

La administración de neurolépticos afecta, de manera diferencial, a dos sistemas que, por sus concentraciones de D₀, se colocan entre los más importantes: por un lado, el sistema mesolímbico, y, por otro, el nigro-neostriado -- (Andén, 1976). A nivel del sistema mesolímbico, un NLP actuaría como antipsicótico, tomando como base la teoría que postula que la dopamina, en conjunción con otras aminas cerebrales, se encuentra involucrada en este tipo de afecciones de la conducta, y el hecho de que esta sustancia se concentra de manera -- significativa en el sistema límbico, el cual se ve también involucrado en los padecimientos psicóticos (Crow y Gillbe, 1974)

A otro nivel, los NLP tienen efectos sobre la relación hipotálamo-hipófisis, los cuales se manifiestan como un incremento en la secreción de prolactina. La administración de un NLP en alguna porción del sistema nigro-neostriado produce, a su vez, la aparición de signos extrapiramidales característicos del síndrome parkinsoniano, tales como rigidez, akinesia, temblor, etc. (Andén, 1976; Frederickson y Richelson, 1979).

Se ha planteado, desde hace mucho tiempo, que los NLP bloquean la recepción de D₀ en la membrana postsináptica; estos antagonistas ocupan los sitios de los receptores, sin causar su activación, y de aquí que los efectores permanezcan inactivos (Richelson, 1980). En estas condiciones, el fenómeno de recambio se ve incrementado seriamente, en el cual, al liberarse las vesículas -- que contienen el neurotransmisor, no encuentran la membrana postsináptica, --- siendo metabolizadas en el medio intercelular, ya sea por la MAO o la COMT. -- La carencia de dopamina dispara un incremento de la cantidad de neurotransmisor, que al ser liberado es destruido nuevamente por la MAO o la COMT, ante la imposibilidad de alcanzar los receptores (Nybäck, Wiesel y Sedvall, 1973). El incremento en la producción de la amina produce, al ser degradada, grandes can

tidades de su metabolito, el HVA (Andén, 1976; Nieoullon, 1977, Maggi y Col, - 1977). A fechas más recientes se ha hipotetizado la existencia de un mecanismo distinto al expuesto líneas arriba, para la actuación de los NLP sobre la - DO y su recambio, el cual incluye la postulación de la existencia de "autore--ceptores" - receptores de DO en el propio cuerpo celular - (García y col, ---- 1978; Argiola y col., 1979, Skirboll y col., 1979), aunque, de cualquier manera, para nuestros intereses, el hecho fundamental estriba en el conocimiento - de la acción bloqueadora de los NLP sobre los mecanismos de regulación dopami--nérica.

Estas evidencias, en conjunción con otras más, revisadas en el capítulo III, sientan las bases de los mecanismos de acción de los NLP sobre las sinápsis dopaminérgicas, y con éstas, sus efectos conductuales, en relación al síndrome de Parkinson, motivo de nuestro estudio.

CLASIFICACION DE NEUROLEPTICOS

Los NLP en la actualidad pueden agruparse en cuatro grandes familias:

- 1.- Reserpina y derivados
- 2.- Derivados del tioxanteno
- 3.- Butirofenonas
- 4.- Fenotiacinas

La RSP es el principal alcaloide de la rawolfia, y el más potente; sus principales efectos son: el sedante, tranquilizante e hipotensor marcado. Produce efectos colaterales similares a los de los NLP de otras familias químicas, aunque los efectos extrapiramidales no son tan marcados (Uriarte, 1978).

El mecanismo de acción de esta sustancia, y drogas similares, parece consistir en una interferencia en el proceso de acumulación de las aminas contenidas en las terminales presinápticas, vaciando a estas sustancias de las vesículas que las contienen, mientras que el HVA, metabolito de la DO y el --

ácido 5-hidroxiindolacético, el principal metabolito de la serotonina, tienden a incrementarse, como resultado de la acción de las enzimas MAO y COMT sobre la dopamina y la 5-HTP (Bartholini y col., 1972).

Los derivados del tioxanteno poseen mecanismos de acción, efectividad clínica y contraindicaciones similares a los derivados de la fenotiacina, por lo cual solo serán mencionados aquí.

Las fenotiacinas y butirofenonas, al ser administradas a diferentes organismos, producen elevadas concentraciones de HVA en el sistema nigroestriado, sin embargo, contra lo que pudiera pensarse, los niveles de DO no se ven alterados (Argiolas, 1979).

El mecanismo de acción de estas drogas parece ser el de bloque a los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Mediante el mecanismo de Recambio, ya explicado anteriormente, las concentraciones de DO no se ven afectadas, probablemente debido a una activación de los NLP de este tipo sobre la tiro-sinhidroxilasa, o un mecanismo de acción de los receptores a los estimuladores (Maggi y col., 1977, Argiolas y col., 1979).

La naturaleza de este mecanismo parece ser de índole colinérgico. La administración de sustancias anticolinérgicas, como la escopolamina, la atropina y el ditrán, intraperitoneal, antagonizan el aumento de HVA producido en el cuerpo estriado por la acción de los NLP. Por otra parte, la atropina reduce el aumento de HVA, sin modificar las concentraciones de DO, lo cual indica una reducción del recambio de la catecolamina (Snyder, 1976).

Todo esto hace suponer que es un mecanismo colinérgico el que estimula la actividad de las neuronas nigro-neostriatales en el fenómeno de recambio (Nybäck, Wiesell y Sedvall, 1973; Snyder, 1976). Aún más, la administración intraventricular de atropina provoca un aumento del HVA en los núcleos de la base, sin modificar la concentración de DO cerebral, sin que ésta sea efecto

de la inhibición de la Recaptura de la DO a nivel de las sinápsis del cuerpo estriado, ya que la inyección de la droga en el cuerpo estriado no modifica - las concentraciones de HVA o DO, sugiriendo un segundo mecanismo colinérgico: una inhibición que regula la actividad de las neuronas nigro-neostriatales, - de tal manera que ambos sistemas (uno inhibidor y otro estimulador) regulan - el recambio de la dopamina en las neuronas del sistema nigroestriado (Ny--- bäck, Wiesell y Sedvall, 1973; Cooper, Bloom y Roth, 1973).

Las butirofenonas, más específicamente son compuestos que producen mar- cados efectos extrapiramidales, en conjunción con una efectividad terapéutica bastante elevada (Maggi y col., 1977). Esta última característica, y la esca- sa producción de efectos colaterales, explican la preferencia en el uso de es- tos fármacos en el tratamiento psiquiátrico (Uriarte, 1978).

Al respecto de los efectos colaterales de las butirofenonas, se pueden producir los siguientes: sedación, trastornos hepáticos, hipotensión arterial, taquicardia, alteraciones hemáticas y dermatitis. Los efectos colaterales -- más frecuentes son los extrapiramidales. Algunos medicamentos de esta fami-- lia, entre los más conocidos son el haloperidol, el penfluridol, el pimozide y la pipamperona-fluoropipamida.

FENOTIACINAS

En base a la clasificación química, los derivados fenotiacínicos se di- viden en:

- a) Compuestos con cadena alifática,
- b) Derivados fenotiacínicos con cadena piperidínica, y
- c) Derivados fenotiacínicos con cadena piperacínica (Pöldinger y Schmid- lin, 1966).

Los compuestos con cadena alifática son los derivados de este grupo, - que presentan mayor sedación, hipotensión, dermatitis y convulsiones, que el

resto de la familia. Son utilizados sobre todo en brotes psicóticos agudos, acompañados de agresividad, agitación y trastornos del sueño. Entre estos -- compuestos, se encuentran la Acepromacina, la levomepromacina y la clorpromazina, entre otros.

Los derivados fenotiacínicos con cadena piperidínica presentan, con su administración, la mayor patología retiniana como efecto colateral, cuando - se administran en grandes cantidades y por tiempo prolongado. Se utilizan, - sobre todo, en tratamientos crónicos o en psicosis con pocos síntomas productivos. Son fármacos de este grupo: la periacicina, la pipiotiacina y la tioridacina.

Los derivados piperacínicos poseen una acción más rápida que las fenotiacinas de cadena alifática, aunque menos potente. Se utilizan principalmente en el tratamiento de esquizofrénicos crónicos (terapia de sostén), produciendo efectos extrapiramidales con mayor frecuencia, en comparación a los demás compuestos fenotiacínicos. Son medicamentos de este tipo: el decanoato y clorhidrato de fulfenacina, la perfenacina y la tioproperacina (Uriarte, 1978)

CLORPROMAZINA

La clorpromazina es un compuesto fenotiacínico con cadena alifática, - sintetizado por Charpentier en 1950, es el primer NLP en utilizarse y uno de los más potentes.

La CPZ tiene marcados efectos directos en el cerebro, su aplicación -- produce una aceleración en la síntesis de D0 y además, un incremento en el recambio de esta amina (Nybäck y Sedvall, 1976).

Su uso en la actualidad es cada vez más disminuido, debido a su gran - poder de producción de signos colaterales, entre los cuales presenta: agranulocitosis, ictericia, fotosensibilidad, hipotensión arterial, estados confusionales y además los signos extrapiramidales, los cuales pueden controlarse

con un anticolinérgico (Uriarte, 1978).

CONSIDERACIONES GENERALES

En resumen: La administración de una sustancia NLP provocará, además - de los efectos terapéuticos requeridos, la aparición de signos extrapiramida-- les como efecto colateral, en ocasiones sumamente marcados, quizá debido a una interferencia en la regulación de la actividad motora, mediada por las neuro-- nas dopaminérgicas del sistema nigro-neostriado dentro de un desbalance acetyl colínico-dopaminérgico.

A nivel de laboratorio, el uso de estas sustancias (NLP) es útil como - parte de un modelo explicativo del síndrome de Parkinson, por una parte, y como coadyuvante en la formulación de modelos teóricos de otros padecimientos como la esquizofrenia y la manía; los cuales sientan las bases en la búsqueda de métodos efectivos de control en la recuperación de las funciones normales interrumpidas en tales afecciones.

C A P I T U L O I I I

MODELOS EXPERIMENTALES DEL MAL DE PARKINSON

Según Rosenzweig (1980), los modelos son ampliamente utilizados en investigación científica, y en especial los modelos animales se usan frecuentemente en el estudio de los procesos patológicos, y también los de la conducta normal.

A menudo el valor de estos modelos es aceptado implícitamente, es decir, tienen valoración intrínseca. Aunque, recientemente un gran número de investigaciones han mostrado intereses explícitos ligados al desarrollo de éstos.

En este campo, un modelo experimental consiste en la consecución de la réplica en animales de laboratorio de los principales signos o características de un desorden nervioso en cuestión, logrado con el uso de procedimientos experimentales.

La mayoría de los capítulos en varios de los libros más recientes avocados al área de recuperación de funciones, están basados en investigación con animales (Walsh y Greenouh, 1976; Finger, 1978; Bach-y-Rita, 1980; Walsh, 1981), aunque el uso de los modelos no es tan novedoso. Franz a principios de siglo (1902) combinó el método de ablación localizada con el método de estudio del aprendizaje animal, que, por esas fechas, había desarrollado Thorndike, en la búsqueda de la localización de las regiones del cerebro que fuesen responsables del aprendizaje y la memoria. Siendo Karl Lashley un graduado, colaboró con Franz en esta área, la cual continuó por su parte, poste

riormente (Rosenzweig, 1980).

Prosiguiendo con la investigación iniciada por Franz y Lashley, muchos investigadores han utilizado sujetos animales para estudiar como las lesiones cerebrales afectan al aprendizaje, la memoria y también el efecto de la aplicación de programas de entrenamiento sobre la minimización o el abatimiento de las disfunciones debidas a lesiones cerebrales.

Hablando de los intereses explícitos ligados al desarrollo de los modelos animales, al respecto de los modelos del mal de Parkinson, estos intereses se centran en la observación de los mecanismos de respuesta de los organismos ante el daño y, en especial, sirven de base para la implementación de sistemas de rehabilitación.

El estudio con autopsia de pacientes parkinsonianos ha demostrado lesiones en la zona compacta de la substancia nigra y en el Locus Coeruleus. Ha quedado bien establecido que estas áreas son ricas en dopamina, y que la deficiencia de dopamina estriatal puede explicar varias de las características del síndrome de Parkinson (Hornykiewicz, 1966).

Andén y col., (1964) demostraron la existencia de un sistema dopaminérgico en animales, el cual aparece cualitativamente similar al humano. Así, la instauración de modelos animales del síndrome parkinsoniano se han encaminado a la disrupción de las vías dopaminérgicas nigroestriatales, ya sea por medios quirúrgicos, por intervención eléctrica o química, lesionando estas vías o mediante la administración de sustancias bloqueadoras de la D₀; con esto, una de las tendencias en la instauración del modelo experimental de la afección antes mencionada, ha consistido en la administración de NLP a organismos animales buscando la réplica del modelo natural.

Los resultados de lesiones ablativas en animales han arrojado resultados controversiales. Carpentier y McMasters (1964) realizaron lesiones este-

reotáxicas extensas en la sustancia nigro de monos Rhesus y fallaron en su intento de producir diskinesia o rigidez.

Las lesiones bilaterales en la porción caudal o media del hipotálamo - en gatos, producen akinesia severa, con o sin alteración en los niveles de conciencia. Las lesiones en el globus pallidus, también producen akinesia -- (Poirier, 1975).

La disrupción de la regulación dopaminérgica por medios químicos, ha consistido en la utilización, sobre todo de la neuro toxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA), la cual, inyectada vía intracerebral, produce akinesia (Ranje y Ungerstedt, 1976). Esta aparece también reportada en combinación de afagia y adipsia (Ungerstedt, 1971), y producción de pasos entrecortados similares a los del parkinsonismo humano (Schallert y col., 1978), ambos casos estudiados en ratas.

Se han realizado intentos para producir temblor con lesiones en el --- área tegmental ventromedial del cerebro medio, atribuible a la interrupción - de vías eferentes de la sustancia negra.

Poinier (1976), mediante este procedimiento, produjo un temblor postural de 4 a 7 ciclos por segundo.

La estimulación del cerebro medio y el tegmento posterior en gatos, -- también produjo temblor, pudiendo ser incrementada la amplitud de este si además se producen lesiones en la sustancia negra (Folkerts y Spiegel, 1953).

Coyle y Snyder, en 1969-1970, lograron la producción de temblor en ratones, con la administración de oxtremorina (Snyder, 1976).

Los animales con lesiones unilaterales en la sustancia negra no reproducen los signos del parkinsonismo humano. Estos organismos no desarrollan temblor y muestran poca hipokinesia. De esta forma, este diseño provee un modelo experimental útil para el estudio de los efectos de algunas drogas sobre -

el cuerpo estriado, sin embargo, debe existir precaución al interpretar las implicaciones de estos experimentos al parkinsonismo humano (Tyler & Tyler, 1978).

Por estos medios, la producción del síndrome completo no aparece, quizá debido al desarrollo de un poderoso mecanismo compensatorio a nivel bioquímico con su correspondiente mecanismo conductual.

Ranje y Ungerstedt (1977) mencionan, al respecto, que la depleción dopaminérgica produce, como efecto lateral, un incremento en la liberación de DO, el cual impide la instauración de signos conductuales marcados, del tipo de afecciones extrapiramidales, pero solo si la depleción de este neurotransmisor se ve afectada de manera que produzca un 5% de decremento de DO con respecto a sus niveles control.

Los niveles de dopamina decrementados por debajo de 1-2% con respecto al control, facilitan, por otro lado, la instauración de signos extrapiramidales.

El componente conductual de este mecanismo compensatorio bioquímico podría ser explicado por el trabajo de Varela Romero (1979) en el cual se describe una pérdida inicial en las conductas de ingestión de líquidos y alimentos y del peso corporal, tras la administración de un NLP, seguida de una recuperación de estas funciones, las cuales, al parecer, contrarrestan los efectos parkinsonianos del fármaco inducido, a pesar de continuar con la administración de éste.

El mismo Ungerstedt y col., en 1974) reporta la iniciación de mecanismos compensatorios con un paradigma sencillo: Colocando ratas en un laberinto de 4 paredes llenas con agua, se fuerza a éstas a nadar para sobrevivir. Al final del laberinto se encuentra un punto de elección en solo una de las rutas colocadas en éste, el cual conduce a la superficie. Bajo estas condiciones, los animales tratados con altas dosis de espiroperidol (un neuroléptico)

logran una ejecución tan buena como las ratas control. Así los animales parecen ser capaces de compensar en un alto grado el bloqueo dopaminérgico, bajo situaciones de stress.

Este autor ha denominado esta conducta "kinesia paradójica", misma que es observada en el trabajo de Varela Romero, en el cual dosis altas de Clorpromazina (15 mg./Kg.), por día, producen motilidad incrementada paradójica.

Como contraparte de estos datos, se conoce, desde hace tiempo, que la administración de agonistas de la dopamina produce configuraciones conductuales que pueden englobarse bajo el término de "motilidad" (Fuxe, 1978).

La inducción de 2 amino 6, 7 dihidroxi 1, 2, 3, 4, tetrahidronaftaleno (ADTN), un análogo cíclico de la DO, produce, por ejemplo, un efecto pronunciado y duradero de actividad locomotriz (Elkhawad y Woodruff, 1976), de igual manera que la administración de apomorfina o DOPA, las cuales producen respuestas olfativas y de lamido, aparte de una actividad motora incrementada (Fuxe, 1978).

Siendo la dopamina el neurotransmisor involucrado en la iniciación de conductas apetitivas (Phillips y Nikaido, 1977), y la regulación motora, la administración de un bloqueador dopaminérgico trae como consecuencia la disminución o el abatimiento de tales actividades; básicamente se produce akinesia afagia y adipsia, si el bloqueo logra características agudas (Ungerstedt, 1971; Corral-Verdugo, 1979). La diferencia entre los sistemas de producción de estos signos se refleja en los efectos producidos. La iniciación de mecanismos compensatorios se observa claramente con la administración de NLP, i.p. o i.m.

La administración de 6-hidroxidopamina, proporciona un sistema agudo de instauración de akinesia, afagia y adipsia, de la misma manera que la administración de un NLP intracraneal. (Ungerstedt, 1974; Varela-Romero, en pre-

sa.

En un experimento piloto, Corral-Verdugo, en colaboración con Palacios Venegas y Varela-Romero, trataron tres ratas albinas de la cepa Wistar, con CPZ, administrada por tres distintas vías, intraperitoneal, intramuscular e intracraneal.

La administración intracraneal requirió de la construcción de una cánula de 3 mms. de profundidad, la cual se colocó en la porción superior del cuerpo estriado.

La comparación de los efectos de la droga dadas las tres vías de administración, se hizo en base a las siguientes variables:

- a) Movimiento.- Registrado en términos de respuestas categorizadas.
- b) Peso.- Como medida de la ingestión de líquidos y alimentos.
- c) Reflejos.- Como medida complementaria.

Los resultados mostraron que la administración i.p. o i.m. de la droga no afectaba los niveles control de ninguna de las variables en medición, quizá en base al desarrollo de un mecanismo compensatorio observado en la ingestión de líquidos y alimentos y el desarrollo de la actividad locomotriz (Kinesia paradójica).

En contraste, la administración de CPZ al cuerpo estriado produjo akinesia, afagia, adipsia y rigidez.

Las deficiencias de este trabajo se pueden resumir en falta de medidas objetivas de la producción de signos conductuales y en la cantidad de CPZ administrada (5 microlitros) en una concentración de 5 mgs./ml. en conjunción con el tiempo de administración (sesiones diarias durante tres días, lo cual trajo como consecuencia la muerte de los organismos tratados, producto de una acentuada afagia y adipsia. A este respecto, Ungerstedt (1973) reporta dificultades en el mantenimiento de sus sujetos tratados con la denervación bila-

teral dopaminérgica, la cual produce un cuadro muy similar al parkinsonismo humano, solo que a muy corto plazo, pues los animales mueren en pocos días -- (3 a 5) después de la intervención.

En conclusión, no se ha reportado hasta la fecha la producción de un modelo experimental que reproduzca por entero las características del mal de Parkinson. Los trabajos a este respecto muestran solo signos aislados y aunque si bien es cierto un investigador (Ungerstedt, 1975), reporta un modelo bastante aproximado, sus animales no sobrevivieron, lo cual invalida los resultados, pues el parkinsonismo, por sí solo, no es una causa de muerte.

C A P I T U L O I V

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION INTRACRANEAL DE CLORPROMAZINA EN RATAS

A fin de contrastar los efectos que la administración de la clorpromazina intracraneal tendría sobre dos diferentes sistemas dentro del encéfalo, se procedió a inyectar este neuroléptico a organismos experimentales. La medición de tales efectos se realizó en el registro de conductas apetitivas, peso y de respuestas categorizadas.

SUJETOS

Se utilizaron siete ratas macho de la cepa Wistar albino, con un peso promedio de 425 grs. y tres meses de edad. Tres ratas constituyeron el grupo control, las cuales fueron registradas diariamente, sin ninguna intervención adicional. El resto de los animales recibió la administración intracraneal de CPZ.

Todos los animales permanecieron en cajas individuales dentro del bioterio de la Facultad de Psicología de la UNAM.

MATERIAL

Se contruyó una cámara silente, con medidas de 80 x 60 x 50 cms., de madera, cubierta con dos capas de cartón y algodón de 8 cms. de espesor, ---- equipada con una ventana de vidrio polarizado de 10 x 8 cms., con el fin de - realizar las observaciones a los animales, las cuales serían clasificadas posu

teriormente en respuestas categorizadas.

Se requirió de una balanza Zenith, con 2 Kgs. de capacidad, para las mediciones de peso e ingestión de alimentos, además de dispensadores de agua graduados para la medición del líquido bebido por los organismos experimentales.

Se utilizó también un aparato estereotáxico David Kopf, de una torre, en las sesiones de cirugía, al cual se le montaban cánulas construidas con je ringas de acero inoxidable número 22, por las cuales se introdujo la CPZ al encéfalo. Se construyó una cánula fija al cráneo, de tres milímetros de longitud, apropiada a las coordenadas de localización del cuerpo estriado en su porción superior, y de la corteza parietal adyacente, en sus porciones profundas. Una segunda cánula, con dimensiones similares (diferencia de 0.5 mls., más grande), se utilizó para inyectar la CPZ, esta última cánula se unía a una micropipeta graduada, por medio de la cual se controló la cantidad del fármaco administrado.

Fué necesario, además, el uso de material y sustancias quirúrgicas convencionales. Este material era colocado en un esterilizador Caisa, modelo 12-27, antes de la sesión quirúrgica.

PROCEDIMIENTO

Los animales fueron distribuidos en las siguientes tres condiciones experimentales:

- 1.- Grupo con administración de CPZ al cuerpo estriado (GCE)
- 2.- Grupo con administración de CPZ a corteza parietal (GCP)
- 3.- Grupo control (GC)

Todos los animales pasaron por una condición de LINEA BASE, consistente en la medición diaria de peso, ingestión de líquidos, ingestión de alimentos y observación de respuestas categorizadas. Esta observación se llevaba a

cabo colocando a los animales en las cámaras silentes, durante un periodo -- diario de observación de 20 minutos y registro de respuestas conductuales es pecíficas, anotadas en términos de incidencia de aparición. Las respuestas categorizadas incluían la descripción de patrones conductuales globales (Reposo, marcha, etc.), y segmentos de éstos, en base a respuestas de los miembros y la cabeza (reposo con apoyo en cuatro miembros, apoyo en miembros pos teriores con respuestas olfativas, etc.). Este periodo de registro se llevó a cabo a la misma hora (11 a.m.) durante todo el experimento. La línea base también consistió en la observación cotidiana del estado de salud de los sujetos experimentales - revisión de la piel, ojos, oídos, etc., - y se consti tuyó en un periodo de habituación a la manipulación, por parte del investiga dor.

La segunda fase consistió en la INTERVENCION QUIRURGICA ESTEREOTAXICA para los grupos GCE y GCP. La cirugía se llevó a cabo de la siguiente mane ra:

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

Los animales eran pesados y anestesiados con ketamina, en una dosis - de 10 mgs/kg., para posteriormente ser rasurados y montados en el aparato es tereotáxico, el cual consiste en una serie de barras biceladas en la escala de Vernier. Las barras proporcionan coordenadas de localización antero-pos terior, lateral y profundidad con respecto al denominado "punto cero" del -- cráneo de la rata, ubicado en la unión de las cisuras bregma y medial del crá neo, a partir del cual se localizó la estructura requerida para la interven ción buscada.

Posteriormente se dejó al descubierto la corteza del animal, trepanan do el hueso con un taladro dental en la porción superior de la estructura - encefálica a intervenir; tras ésto, se colocó la cánula fija, cuyo extremo -

se ubicó en las coordenadas Anteroposterior: 0.0, Lateral: 3.0, y profundidad: 3.0, correspondientes a la porción superior del cuerpo estriado, para el grupo GCE; y las coordenadas Anteroposterior: 0.0, lateral: 4.5 y profundidad: 3.0, de la corteza parietal, para el grupo GCP, según las referencias del Atlas estereotáxico de James Skinner (1975). La cánula quedó fijada al cráneo con un casco de acrílico, reforzado con tornillos de acero inoxidable de 0.5 cms.

Los animales fueron retirados del aparato estereotáxico previa administración intramuscular de un antibiótico (Penicilina), pasaron a un periodo de recuperación postoperatorio durante una semana.

A partir de este periodo, los animales de los grupos GCE y GCP recibieron dos dosis de 2 microlitros en concentración de 5 mgs/ml., espaciadas por un día, de CPZ, en un tiempo de inducción de dos minutos, lo cual constituyó la FASE DE INTERVENCION EXPERIMENTAL. Después de la segunda administración se continuaron los registros especificados para la condición de línea base, para todos los organismos experimentales en estudio, durante cinco semanas.

La última fase consistió en un SEGUIMIENTO, en el cual se observaron y registraron los efectos del NLP durante dos semanas, tras lo cual los animales de los grupos GCE y GCP fueron sacrificados y perfundidos, para efectuar posteriormente los análisis de localización de las cánulas en el encéfalo, mediante cortes histológicos, los cuales muestran la ubicación de éstas en la porción superior del cuerpo estriado para los sujetos del GCE y las profundidades de la corteza parietal para el GCP. No se localiza lesión macroscópica a estos niveles.

RESULTADOS

Se clasificaron resultados en los siguientes registros:

- a) Ingestión de líquidos y alimento
- b) peso, y
- c) respuestas categorizadas

Estas últimas fueron graficadas en base a sus promedios de incidencia de aparición por semana, es decir, se elaboró una gráfica de las medias (\bar{X}) semanales de las RC, a fin de contrastar diferencias antes de la inyección - de CPZ y después de ésta.

Se elaboró un análisis estadístico de todas las medidas contempladas en el estudio; este análisis consistió en el empleo de la t de Student, al - nivel de confianza de 0.05, para establecer diferencias significativas entre los registros de las dos semanas de línea base y las dos semanas posteriores a la administración de fármaco.

De acuerdo a esto, el primero grupo, el cual recibió la administra--- ción de CPZ al cuerpo estriado, varió en su ingestión de alimento, agua y -- además en su peso corporal, mostrando un decremento en dichas medidas des--- pués de la inyección de CPZ (figs. 1, 2 y 3). El análisis estadístico mues- tra diferencias significativas en la ingestión de alimento, antes y después de la administración del fármaco. Sin embargo, el sujeto 2 del GCE no mues- tra variación significativa en el peso, y en el sujeto 1 del mismo grupo, no se observa una diferencia radical en la ingestión de líquidos, entre su lí- nea base y la situación experimental (Ver hoja de análisis estadístico).

En el grupo que recibió CPZ intracraneal en la corteza parietal, se - observa un decremento inicial en la ingestión de líquidos, alimento y en el peso, durante la primera semana posterior a la administración de la droga, - tras la cual se registra una recuperación que sobrepasa incluso, en cierto - punto, los valores de la línea base. (Figs. 1, 2 y 3). No existen, sin em- bargo, diferencias significativas en estas tres mediciones, a excepción del

sujeto 2 de este grupo, el cual mostró una notoria pérdida en la ingestión de líquido (Ver hoja de análisis estadístico).

El grupo control no muestra variaciones significativas al respecto de estas tres medidas. (Figs., 1, 2 y 3, y hoja de análisis estadístico).

En el seguimiento, el grupo GCE muestra cierta recuperación de los valores registrados tras la novena semana, posterior a la primera administración de CPZ; los cuales se igualan a los de la línea base, en la onceava semana, a excepción de la ingestión de alimento (Fig. 2).

RESPUESTAS CATEGORIZADAS

Se categorizaron respuestas en base a la observación en la cámara silente. Se promedió el tiempo total de observación y se graficaron las principales RC en términos del porcentaje semanal de incidencia de aparición, a lo largo de las condiciones experimentales.

Tales respuestas fueron:

a) MARCHA. Describe el desplazamiento del animal con pasos alternados, sin modificaciones en la motilidad.

b) APOYO EN PATAS POSTERIORES CON RESPUESTAS OLFATIVAS. Refiere una postura erguida en exploración, en la cual los miembros anteriores se mantienen en extensión o flexión, ya sea en contacto con una de las paredes de la caja de observación, o sin tenerlo. Se presentan movimientos laterales de tronco.

c) REPOSO CON APOYO EN PATAS POSTERIORES Y TEMBLOR. Indica la aparición de temblor en el tronco y en los miembros - el cual no fué parametrizado en términos de amplitud o frecuencia - en una condición de reposo, en la que el animal mantienen contacto en el piso, con los miembros posteriores y la porción inferior dorsal del tronco, mientras los miembros anteriores se mantienen en estado de flexión, en contacto con la porción superior del tronco y la

cabeza.

d) REPOSO CON APOYO EN PATAS POSTERIORES. Similar a la RC anterior, - a excepción de la presentación de temblor.

e) REPOSO CON APOYO EN PATAS POSTERIORES Y RASCADO AL CUERPO. Similar a las dos anteriores, con la inclusión de una respuesta de acicalamiento.

f) REPOSO EN CUATRO PATAS SIN CONTACTO-VIENTRE-SUELO. Describe la ausencia de desplazamiento en una postura que implica el apoyo de todo el cuerpo, basado en las cuatro extremidades, las cuales soportan el peso del tronco y la cabeza.

g) REPOSO EN CONTACTO-VIENTRE-SUELO. En estas condiciones los cuatro miembros no brindan el apoyo al cuerpo, siendo el vientre de los animales, la porción que soporta el peso, en contacto con el piso de la cámara de observación.

h) TEMBLOR EN CABEZA. Al igual que en la RC d), esta condición no fué parametrizada en términos de amplitud y frecuencia. El signo aparecía en la cabeza, sólo en condiciones de reposo.

i) REPOSO CON APOYO EN PATA POSTERIORES Y FLEXION DE MIEMBRO ANTERIOR IZQUIERDO. La condición de reposo es similar a la de la RC c), la variante - es un signo de flexión constante de la extremidad anterior izquierda.

La línea base muestra predominancia en respuestas de actividad (Marcha y apoyo en patas posteriores con respuestas olfativas), para todos los sujetos, incluidos los organismos que recibieron CPZ en el cuerpo estriado. (Figs. de la 4 a la 8, hoja de análisis estadístico), contrastando con la fase de intervención experimental, en la que estos sujetos del GCE muestran un decremento de actividad. Se observa cierta recuperación en el periodo de seguimiento (Figs. 4 y 5).

A pesar de la administración intracraneal, los animales que recibieron

CPZ en la corteza parietal, desarrollaron actividad en la fase de inter--
cción experimental, caracterizado por marcha y respuestas de olfateo, entre --
otras. Se observó temblor en la cabeza en este grupo, apareciendo cuando --
los animales permanecían en reposo (Figs. 6 y 7). Sin embargo, este signo -
no fué estadísticamente significativo.

El grupo control tampoco varió marcadamente sus respuestas categoriza--
das a lo largo de todo el experimento (Figs. 8, 9 y 10).

El análisis estadístico muestra diferencias significativas en la RC -
de Marcha en el GCE, más no en los otros grupos, a excepción del sujeto 2 --
del GCP. La otra respuesta, que implicaba motilidad: "apoyo en patas poste--
riores con respuestas olfativas", es significativamente diferente en el suje--
to 2 del GCE y en el sujeto 2 del GCP, y no lo es en los sujetos restantes -
del estudio.

En las respuestas de reposo, no se observan diferencias significati--
vas dado este análisis, tales conductas se repartieron difusamente entre to--
dos los sujetos.

De igual manera, las RC que incluían temblor no muestran diferencias
estadísticamente significativas, para ninguno de los animales del experimento
(Ver hoja de análisis estadístico).

CONCLUSIONES

A partir de nuestros datos y los reportes de investigación en el campo
de los modelos experimentales de Parkinson, podemos concluir lo siguiente:

a) No existe, hasta la fecha, un modelo experimental que reproduzca --
por entero las características del síndrome en cuestión; los reportes mencio--
nan solo la producción de signos aislados.

b) El método utilizado en este estudio deberá perfeccionarse de manera

que garantice la instauración de un cuadro agudo y crónico (Ver sección de -- discusión), de la misma forma, cualquier intento, por diversos medios, debe -- garantizar estos fines.

c) Los resultados de este estudio muestran algunos datos significati-- vos, pero otros no lo son. En la búsqueda del modelo en cuestión, es neces-- ario mostrar el cuadro entero, o al menos una aproximación bastante significa-- tiva.

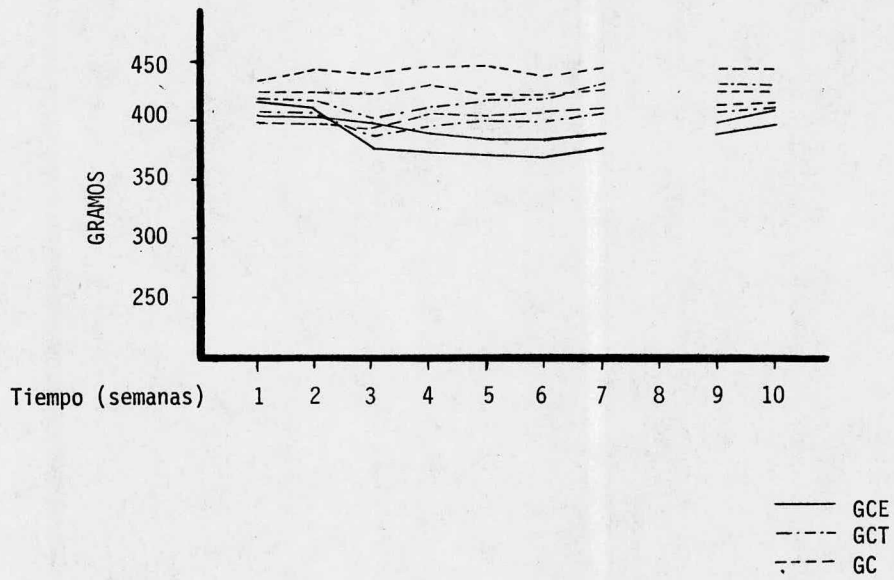


FIGURA 1: PESO

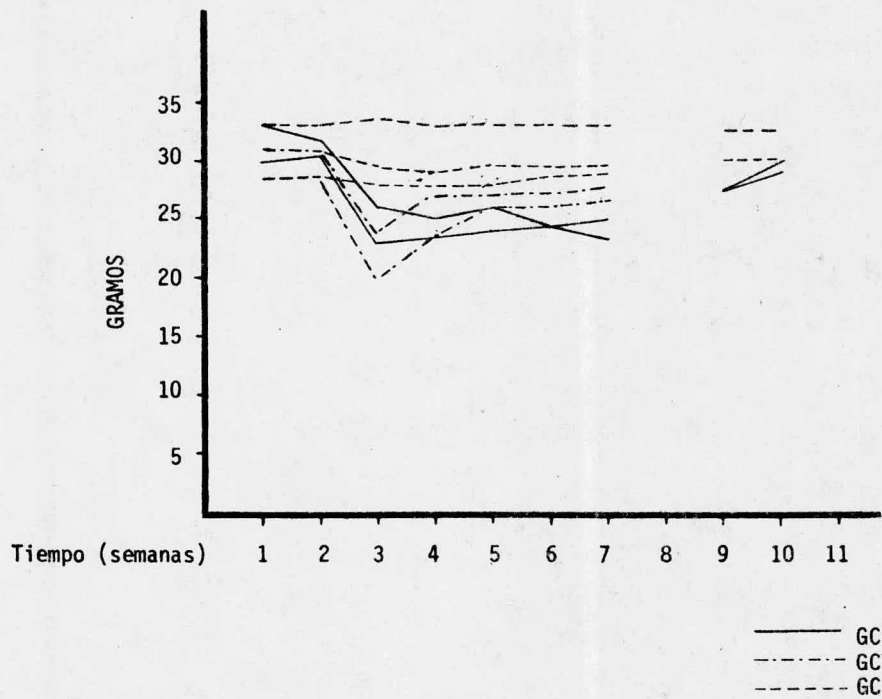


FIGURA 2: INGESTION DE ALIMENTO

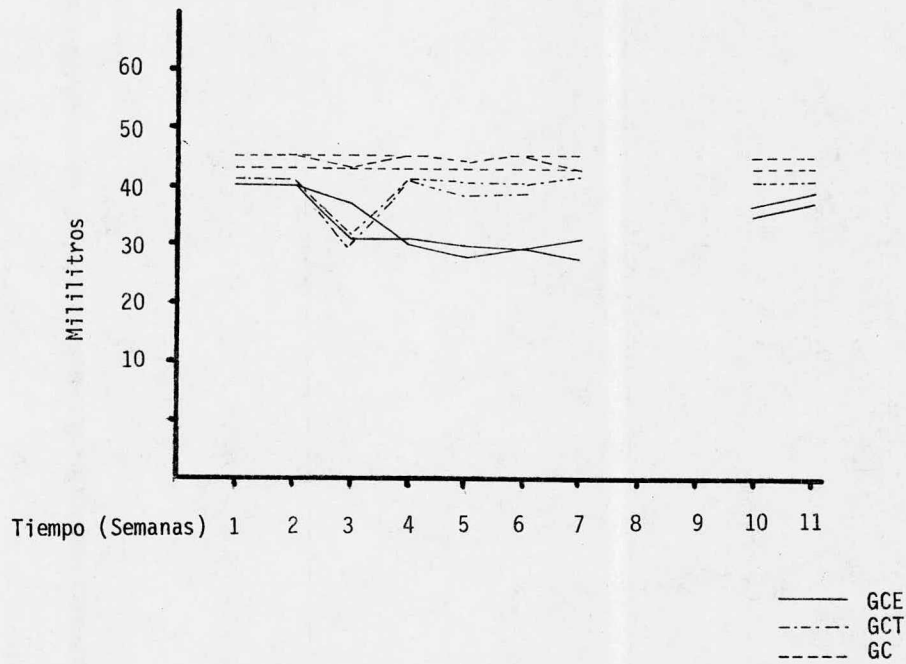


FIGURA 3: INGESTION DE LIQUIDO

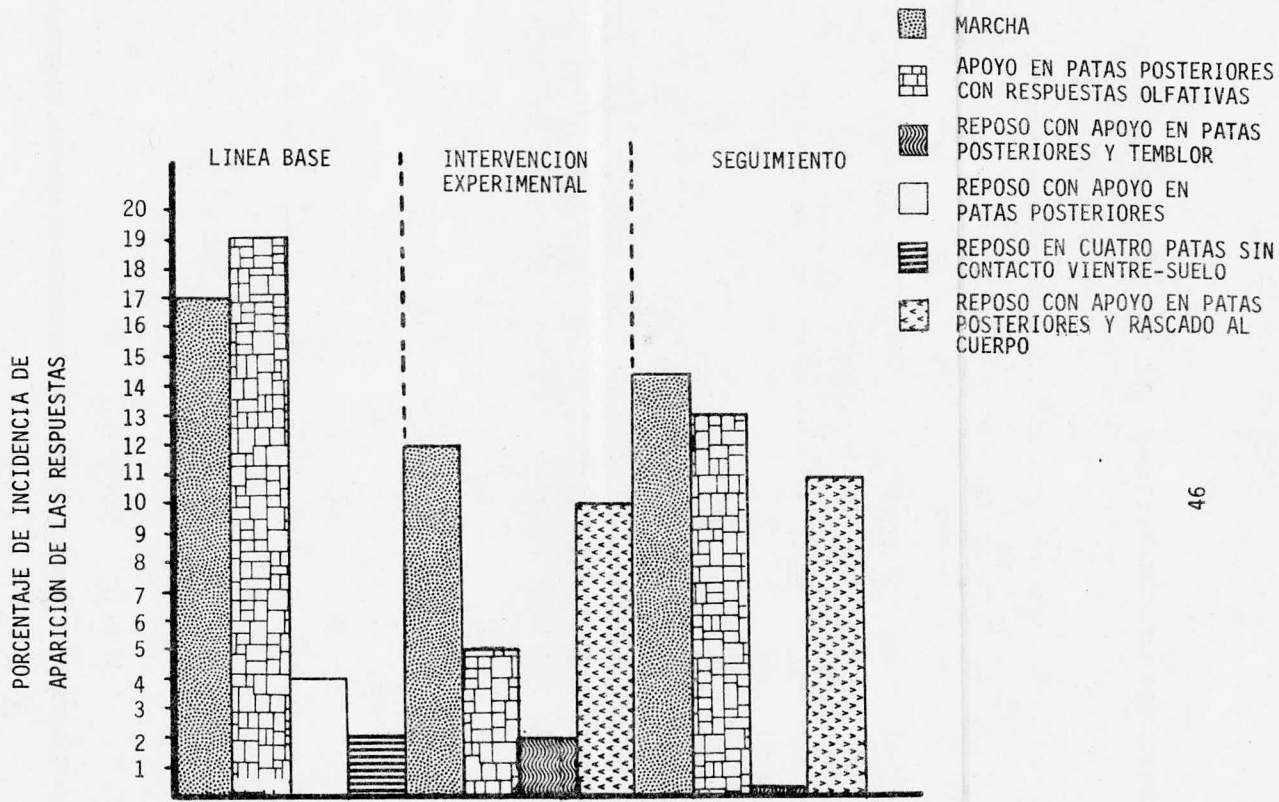


FIGURA 4: ADMINISTRACION DE CPZ AL CUERPO ESTRIADO (S1)

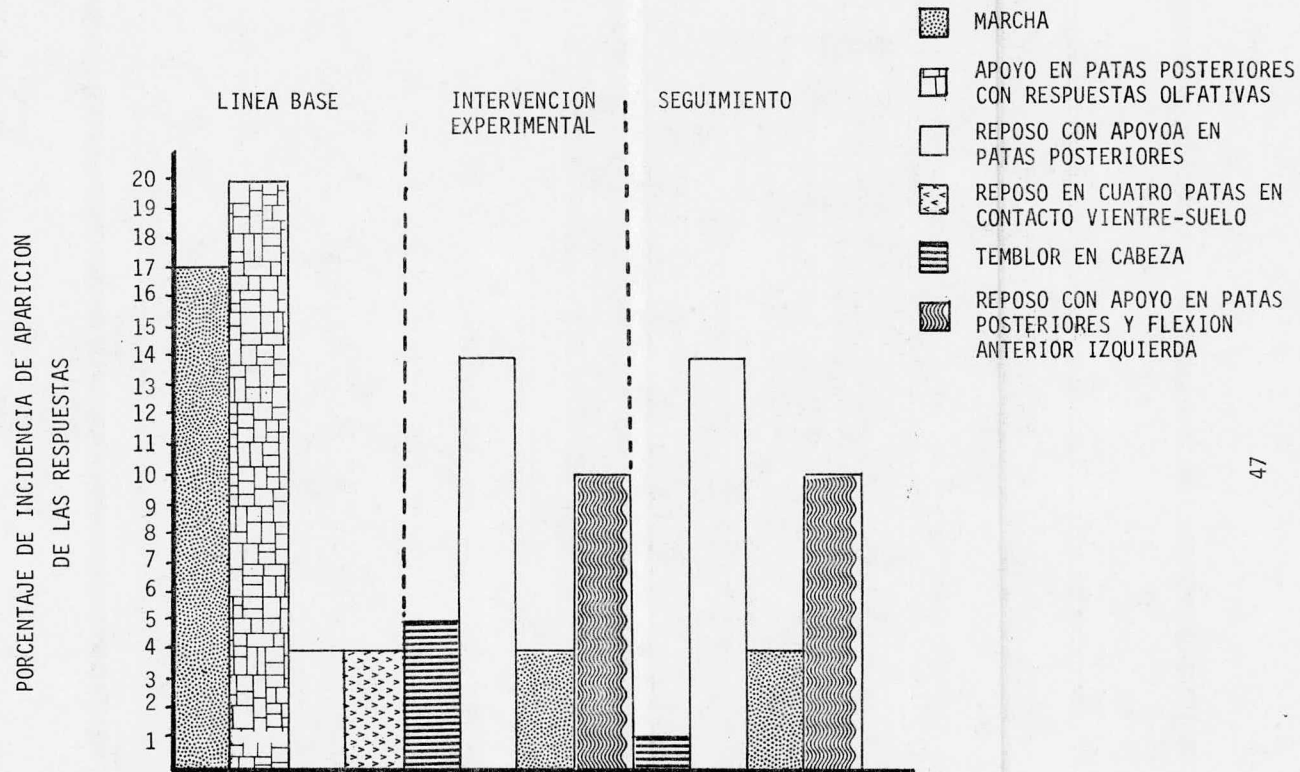


FIGURA 5: ADMINISTRACION DE CPZ AL CUERPO ESTRIADO (S2)

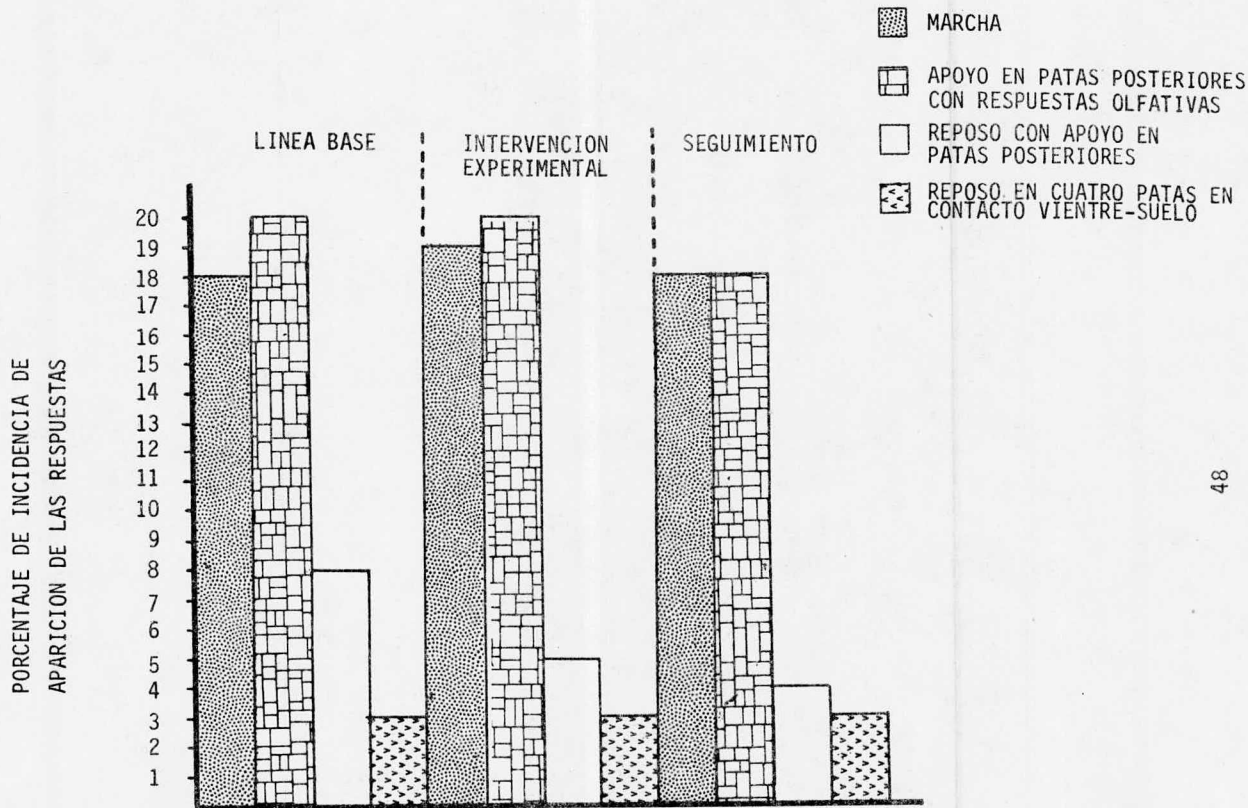


FIGURA 6: ADMINISTRACION DE CPZ A LA CORTEZA TEMPORAL (S1)

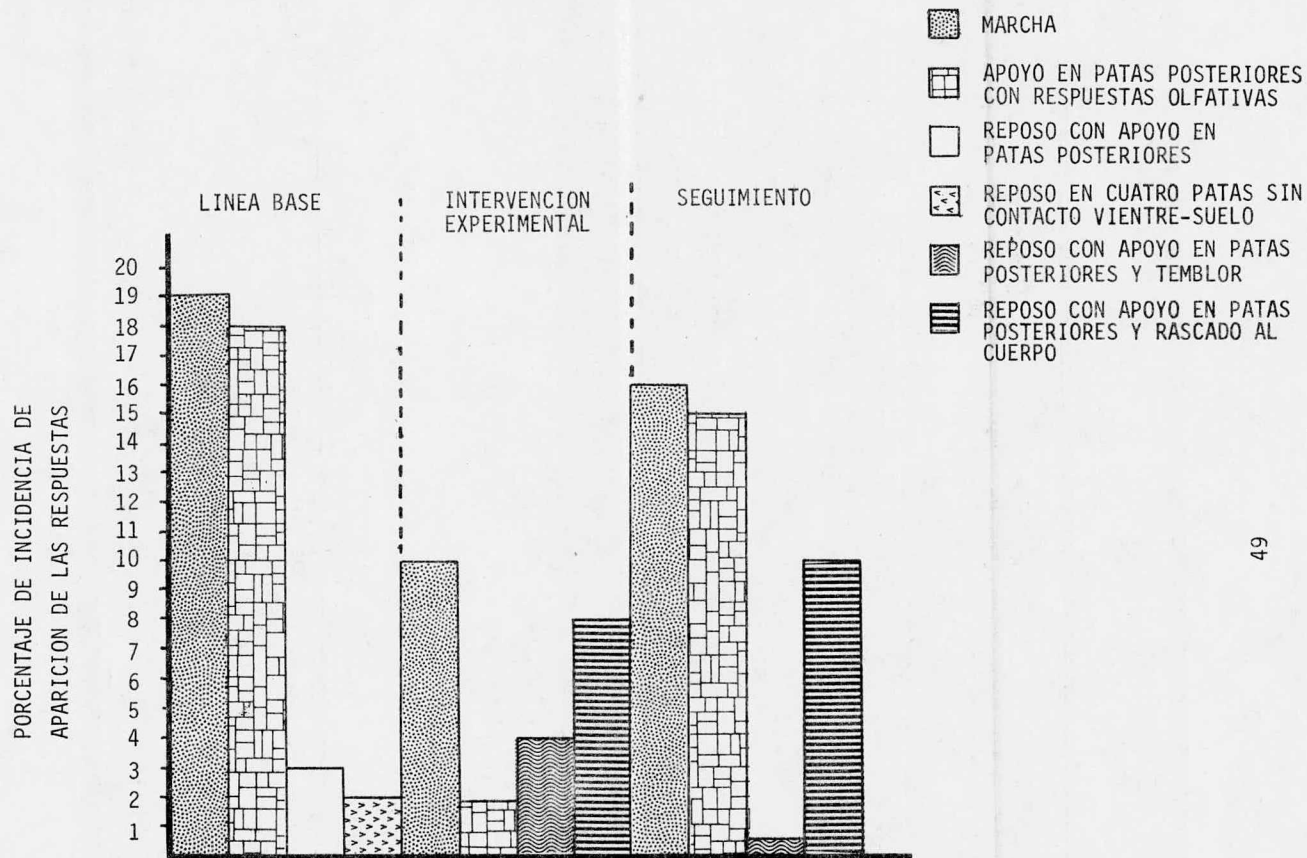


FIGURA 7: ADMINISTRACION DE CPZ A LA CORTEZA TEMPORAL (S2)

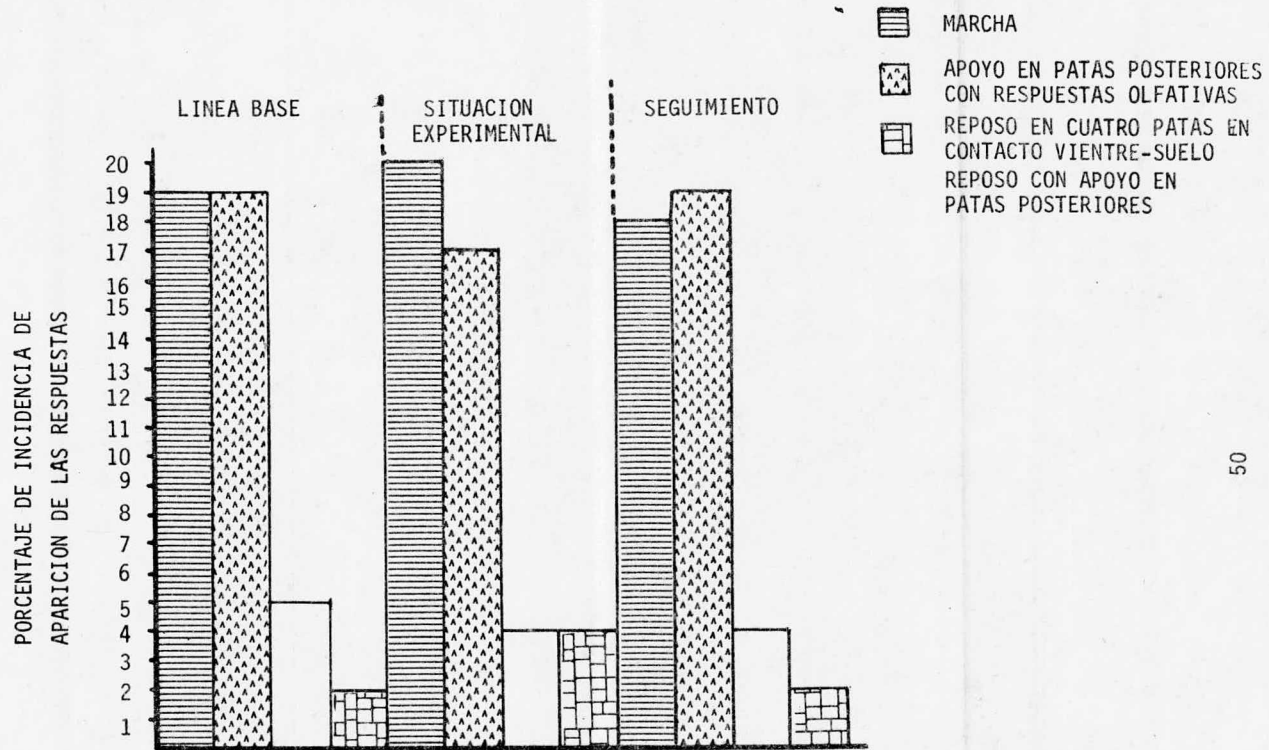


FIGURA 8: CONTROL 1

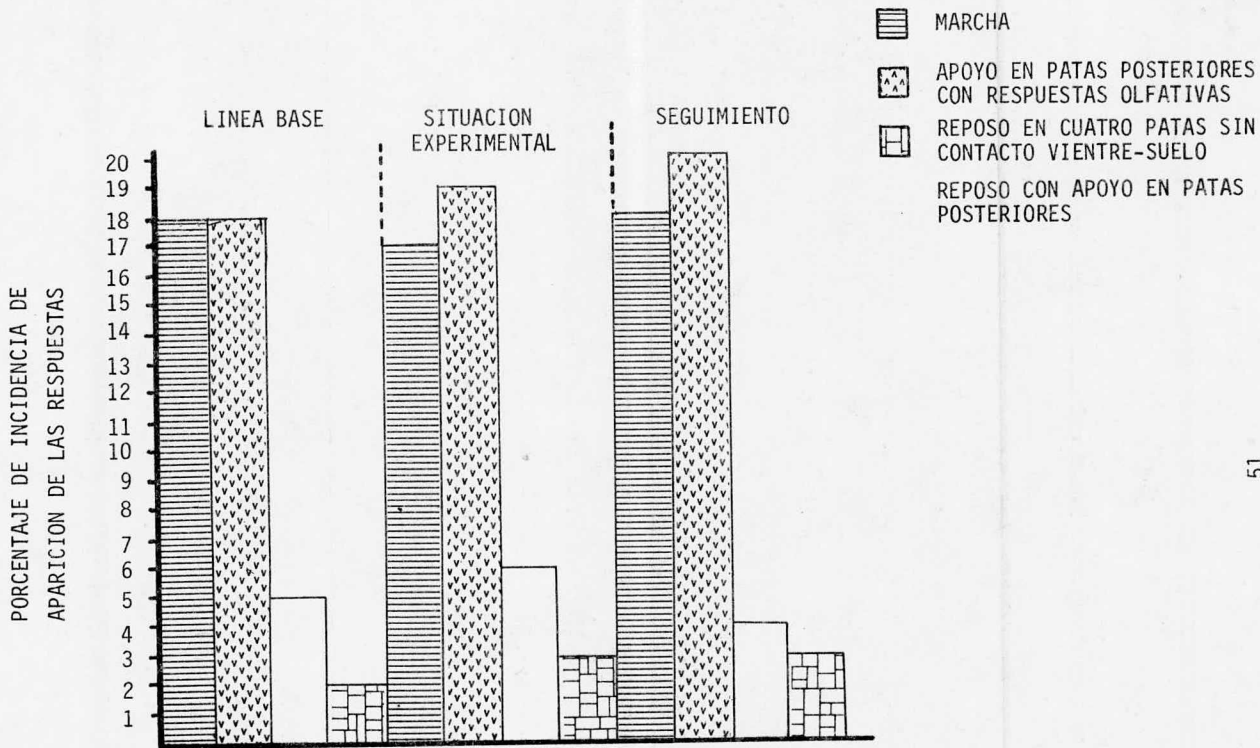


FIGURA 9: CONTROL 2

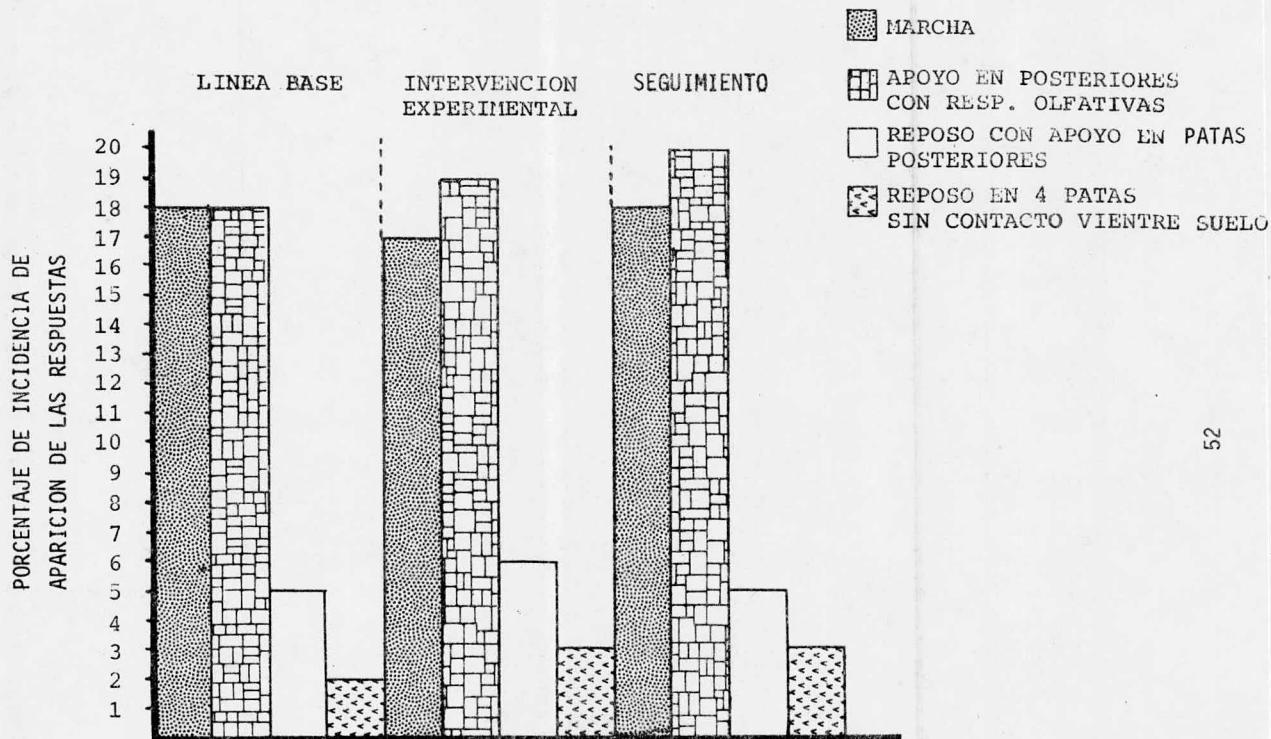


FIGURA 10: CONTROL 3

ANALISIS ESTADISTICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE MEDIDAS DE LINEA

BASE Y SITUACION EXPERIMENTAL*

\bar{X} lb = Media de Línea Base.

\bar{X} se = Media de situación experimental.

T = T de Student

N.S. = No significativo

Categoría conductual: PESO.

Sujeto	\bar{X} lb	\bar{X} se	diferencia en %	P**
GCE 1	423,5	348,5	-17,70	37,5
GCE 2.	405,0	374,0	- 7,65	N.S.
GCP 1.	445.5	415.0	- 6,84	N.S.
GCP 2.	414.0	380.0	- 8,2	N.S.
GC 1.	474.0	476,5	- 0,52	N.S.
GC 2.	450,0	452,5	0,55	N.S.
GC 3.	401,0	400.0	- 0.02	N.S.

Categoría conductual: INGESTION DE ALIMENTO

GCE 1.	31,75	25.25	-20,47	13.0
GCE 2.	31.74	25.25	-20.47	13.0
GCP 1.	31,0	25,0	-19.35	N.S.
GCP 2.	28,50	21.50	-24,56	N.S.
GC 1.	32.0	32.25	0.78	N.S.
GC 2.	30.25	29.75	- 1.65	N.S.
GC 3.	28.50	28.0	- 1.75	N.S.

Categoría conductual: INGESTION DE LIQUIDOS

GCE 1.	50	41,5	-17.00	N.S.
GCE 2.	50	40.5	-19.00	19.0
GCP 1.	50	45.0	-10.00	N.S.
GCP 2.	50	45.5	- 9.00	N.S.
GC 1.	55	55.0	0	N.S.
GC 2.	55	54.0	- 1.8	N.S.
GC 3.	53	53,0	0	N.S.

* t de student

** Valores, dos colas

ANALISIS ESTADISTICO

HOJA 2

Categoría conductual: MARCHA

Sujeto	\bar{X} 1b	\bar{X} se	Diferencia en %	P
GCE 1.	18.0	11.5	-36.11	13.0
GCE 2.	17.0	3.5	-79.41	27.0
GCP 1.	18.0	20.0	11.11	N.S.
GCP 2.	18.5	10.0	-45.94	18.0
GC 1.	18.0	19.0	5.5	N.S.
GC 2.	18.0	17.0	- 5.5	N.S.
GC 3.	18.0	18.0	0	N.S.

Categoría conductual: APOYO EN PATAS POSTERIORES CON RESPUESTAS OLFATIVAS

GCE 1.	19.0	3.5	-84.0	N.S.
GCE 2.	20.0	0		14.18
GCP 1.	20.0	21.0	5.0	N.S.
GCP 2.	18.0	0.5	-97.22	35.00
GC 1.	20.0	20.0	0	N.S.
GC 2.	18.0	19.0	5.0	N.S.
GC 3.	18.0	19.0	5.0	N.S.

Categoría conductual: REPOSO CON APOYO EN PATAS POSTERIORES

GCE 1.	3.0	0		N.S.
GCE 2.	4.0	12.0		N.S.
GCP 1.	4.0	12.0		N.S.
GCP 2.	3.0	0		N.S.
GC 1.	5.0	6.0	20.0	N.S.
GC 2.	5.0	5.5	10.0	N.S.
GC 3.	5.0	6.0	20.0	N.S.

Categoría conductual: REPOSO EN CUATRO PATAS SIN CONTACTO VIENTRE-SUELO

GCE 1.	2.0	0		N.S.
GCE 2.				
GCP 1.	2.0	0		N.S.
GCP 2.				
GC 1.	2.0	2.0	0	N.S.
GC 2.	2.0	2.0	0	N.S.
GC 3.	2.0	2.0	0	N.S.

ANALISIS ESTADISTICO

HOJA 3

Categoría conductual: REPOSO CON APOYO EN PATAS POSTERIORES Y TEMBLOR

Sujeto	\bar{X} 1b	\bar{X} se	Diferencia en %	P.
GCE 1.	0	2.0		N.S.
GCE 2.				
GCP 1.	0.0	4.5		N.S.
GCP 2.				
GC 1.				
GC 2.				
GC 3.				

Categoría conductual: REPOSO CON APOYO EN PATAS POSTERIORES Y FLEXION DE LA EXTREMIDAD ANTERIOR IZQUIERDA

GCE 1.				
GCE 2.	0	9.5		N.S.
GCP 1.				
GCP 2.				
GC 1.				
GC 2.				
GC 3.				

Categoría conductual: TEMBLOR EN CABEZA

GCE 1.				
GCE 2.	0	5.5		N.S.
GCP 1.				
GCP 2.				
GC 1.				
GC 2.				
GC 3.				

D I S C U S I O N

Se han desarrollado una gran variedad de modelos animales en un intento de reproducir las características observadas en el mal de Parkinson humano. Estos modelos han aportado datos nuevos e importantes en la ubicación de los sitios anatómicos relacionados a los signos clínicos del síndrome, y en gran medida, han comunicado datos en relación a los mecanismos intrínsecos de los organismos ante el daño o la alteración funcional, incluyendo indicios que nos hacen suponer plasticidad neural, además de los trabajos que nos hablan de plasticidad funcional en el desarrollo de los modelos. Tales evidencias fundamentan bases terapéuticas en el tratamiento del mal de Parkinson (Ungerstedt, 1974), las cuales, sin embargo, deben objetivizarse, y de aquí la importancia de proseguir los estudios de esta área.

En este estudio no podemos concluir que nuestros resultados nos llevaron a instaurar el modelo experimental de Parkinson. Hay, sin embargo, ciertos datos que debemos analizar:

Encontramos un decremento de peso y de conductas apetitivas que podrían ser efecto de la administración del fármaco al cuerpo estriado. Estas respuestas no fueron diferentes significativamente en los grupos CPE y el control.

En lo que respecta a la marcha, encontramos un efecto similar que podría catalogarse como "hipokinesia" en la situación experimental del GCE; y en el grupo GCP, ciertos indicios de compensación ante la administración del NLP. Por lo que respecta a las otras medidas, las respuestas de reposo se presentaron muy dispersas y no fueron significativas. Un indicio de contracción flexora se presentó en el grupo CGE, sin embargo, tampoco fué significativo, lo mismo se puede mencionar para el temblor observado.

Además, las respuestas producidas pudieron ser efecto del volúmen de la droga administrado. Este problema podría solucionarse administrando intra cranealmente la misma cantidad de líquido en solución salina al grupo control, para mayor seguridad de los efectos provocados.

En el presente trabajo se reportan los efectos de la aplicación unilateral del fármaco en el cuerpo estriado. Sería interesante observar los cambios producto de la aplicación bilateral, como medida más aguda de instauración de un posible desorden.

Otra mejora en la búsqueda futura del modelo sería el hecho de auxiliarse con el uso de mediciones electromiográficas para identificar cambios en la contracción muscular, ya sea rigidez o flacidez, si ésta se logra, y, además, el desarrollo de parámetros de descripción conductual más finos.

En últimas fechas, las investigaciones de la interrelación de los factores orgánicos ante el daño, con las variables ambientales, ha enfatizado la importancia de estas variables ante el daño cerebral (Greenough, 1977; Finger, 1978; Moore, 1980, Rosenzweig, 1980, Bach-y-Rita, 1980, Walsh, 1981), en el cual podemos incluir el mal de Parkinson.

Siguiendo esta línea de interrelación de las variables ambientales con el daño cerebral, muy recientemente corrimos un experimento piloto (datos no reportados), en el cual observamos los efectos de la administración de CPZ sobre ratas restringidas de movimiento, las cuales eran colocadas en cajas, en donde se dificultaba la motilidad, permitiendo sólo el acceso al agua y al alimento, al introducir a los organismos en las cajas. Cinco animales conformaron el grupo control y cinco el grupo experimental. Los primeros recibieron la administración intraperitoneal de CPZ en dosis diarias de 25 mgs./kg. durante dos semanas; el grupo experimental se sometió también a esta condición y además fué colocado en cajas de restricción durante el mismo periodo.

Los resultados consistieron en la producción de respuestas motoras anómalas - en los sujetos del grupo experimental, como marcha a pasos entrecortados, akinesia, bradicinesia y pérdida de apoyos en una barra de prueba.

De los resultados de nuestra experiencia, se podrían aprovechar algunas observaciones hechas en los organismos tratados.

Al parecer el movimiento desempeña un papel de singular importancia en la recuperación de la función perdida; los trabajos de Ungerstedt y col. --- (1974), en la descripción de la kinesia paradójica, los de Varela-Romero y -- col. (en prensa), en los mecanismos compensatorios, en especial el incremento en la motilidad, y las observaciones de la porción central de esta tesis, en - la que se describen aparición de temblor en reposo y desaparición de éste ante el movimiento, dan un indicativo de la importancia de la respuesta mencionada, en conjunción con otros aspectos como la evitación de la deprivación -- sensorial, los manejos ambientales, y el uso de sistemas de rehabilitación en trastornos neuromusculares, que podrían, en un futuro próximo, constituir la opción más avanzada en el tratamiento del mal de Parkinson.

Se requiere en estos momentos de más estudios al respecto, y, muy probablemente, la implementación de estos sistemas terapéuticos nos brinde el -- uso de los modelos.

R E F E R E N C I A S

- Andén, N.E., Carlsson, A., Dahlstrom, A., et al. Demonstrations and Mapping out of Nigrostriatal Dopamine Neurons. Life Science, 3: 523-530, - 1964.
- Andén, N.E. The Interaction of Neuroleptic Drugs with Striatal and Limbic - Dopaminergic Mechanisms. Acta Physiologica Scan. 220: 217-225. 1976.
- Aghajanian, F., Bunney, B. Central Dopaminergic Neurons: Neurophysiological Identification and Responses to Drugs. Front. in Catec. Res. Pergamon Press, N.Y., Pp. 643-648. 1973.
- Antón, F. Las bases metabólicas de la acción de la melatonina sobre la enfermedad de Parkinson. Rev. del Instituto Nacional de Neur. 9: 1-2. 1975.
- Argiolas, A., Fadda, F., Melis M., Gessa, G. Haloperidol Increases Dopac in the Substantia Nigra but not in the Ventral Tegmental Area. Life. Sci. 24: 2279-2284. 1979.
- Arbuthnot, G.W. Studies on the Interactions Between the Substantia Nigra -- and the Neostriatum. Adv. in Bioch.Psychofarm. 19:235-248. 1978.
- Agid, Y., Javoy, F., Glowinsky, J. Dopaminergic Neurons after Partial Destruction of the Nigro-Striatal Dopaminergic System in the Rat. New -- Biol. 245: 150-151. 1973.
- Aschcroft, G.W. Studies in Cerebral Amines Metabolism. Proy. Roy. Soc. Med. 62: 1109-1101. 1969.
- Bachelord, S. Brain Biochemistry, Chapman and Hall, 150-151. 1975.
- Bach-y-Rita, P. Brain Plasticity as a Basic for Therapeutic Procedures, en Bach-y-Rita (ed.) Recovery of Function: Theoretical Considerations - for Brain Injury Rehabilitation. Hans Huber Publ., Viena, 225-263,

1980.

- Barbeau, A. Role of Dopamine in the Nervous System. Proc. 3rd. Int. Congr. -- Neuro-Genetics and Neuro-Ophthalm. Brussels, 1970. Monograf. Human Gene tics. 6: 114-136, Karger, Basel. 1972
- Barnett. A., Goldstein, J. Head-Turning induced by Electrical Estimulation - of the Caudate Nucleus and its Antagonism by Antiparkinson Drugs. J. Phar. and Exp. Ther. 194 - 2: 296-302. 1975.
- Barr, M. El sistema nervioso humano. Un punto de vista anatómico. Harper y - Row Latinoamericana, México: 181-191. 1973.
- Bartholini, R., Tissot, R., Pletscher, A. Modifications de la función dopa- minérgique par des drugues neurotropes. Conf. Psych. 9: 77-196. 1972.
- Boisser, J.R. Toxicité des médicaments neurotropes. Conf. Psych. 9: 123-145. 1972.
- Brailowsky, S. Neuropharmacological Aspects of Brain Plasticity. En Bach-y- Rita (ed): Recovery of Function: Theoretical Considerations for Brain Injury Rehabilitation. Univ. Park Press, Baltimore. 187-224. 1980.
- Brozosky, T., Brown, R., Rosvold, H.E., Goldman, P.S. Cognitive Deficit --- caused by Regional Depletion of Dopamine in Prefrontal Cortex of Rhe- sus Monkey. Sci. 205: 929-931. 1972.
- Carpentier, M.B., McMasters, R.E. Lesions on the Substantia Nigra in the -- Rhesus Monkey. Efferent Fiber Degeneration and Behavioral Observa---- tions. Am. Jour. Anat. 114: 293-312. 1964.
- Cools, A.R. Chemical and Electrical Stimulation of the Caudate Nucleus in - Freely Moving Cats; The Role of Dopamine. Br. Res. 58: 437-451. --- 1973.
- Cooper, J., Bloom, F., Roth, R. Las bases bioquímicas de la neurofarmacolo- gía. Edit. El Manual Moderno, México, 1977.

- Corral-Verdugo, V., Palacios-Venegas, J., Varela-Romero, C. Administración in tracraneal, Intraperitoneal e intramuscular de clorpromazina en ratas. Efectos comparados en una tentativa de inducción del mal de Parkinson experimental Memoria del II Congreso Mexicano de Psicología, (en --- prensa).
- Crow, T.J., Gillbe, P. Brain Dopamine and Behavior. Journal Psychiat. Res. 2: 163-172. 1974.
- Darley, F.L., Brown, J.R., Swenson, W.M. Language Changes After Neurosurge-ry for Parkinsonism. Br. and Lang. 2: 65-69, 1975.
- Delay, J., Boissier, J.R., Deniker, P., et al. Troubles Biochimiques Cere-braux et Maladies Mentales. A Propos de la "Pink Spot". L'Enceph. 58, 4: 360-376. 1969.
- Delay, J., Deniker, P. Caracteristiques Psycho-Physiologiques des Medica---ments Neuroleptiques. En Psychotropic Drugs, Elsevier, Amsterdam: -- 1957. Pp. 485-150.
- Delay, J., Thillier, J. Psychiatrie Experimentale et Psycho-Pharmacologie. Sem. des Hosp. 32,62: 1-7, 1957.
- Donovan, B.T. Mammalian Neuroendocrinology. McGraw-Hill, USA, p. 360, 1970.
- Dray, A., Gonye, T. J., Dakley, N.R. Caudate Stimulation and Substantia Ni-gra Activity in the Rat. J. Physiol. 259: 825-849. 1976.
- Escobedo, F. Valoración clínica de la L-Dopa con un grupo de parkinsonianos. Rev. Inst. Nal de Neurol. 6, 4: 8-13, 1972.
- Farge, D. Familles chimiques des produits psychotropes. Conf. Psych. 9: 31 -53, 1972.
- Farreras Valenti P. Medicina interna, Edit. Marfna, México, 1978.
- Finger, S (Ed.) Recovery from Brain Damage. Plenum Press, USA, p. 423, 1978.
- Finger, S. Lesion Momentum and Behavior. En Finger, (ed). Recovery from Brain

- Damage. Plenum Press, USA. Pp. 135-165. 1978.
- Fuxe, K. The Position of Dopamine Among the Biogenic Amines with Neurotransmitter Function. Tri. 17, 1: 1978.
- Galey, D., Simon, H., Le Moal M. Behavioral Effects of Lesions in the A10 Dopaminergic Area of the Rat. Br. Res. 12: 83-97. 1977.
- García-Muñoz, M., Nicolau, N.M., Tilloch, I.F. y col. Feed-back Loop or Output Pathway in Striato-Nigral Fibres? Nat. 265, 559a: 363-365, 1977.
- Guyotat, J. Recherche sur L'action Psychodynamique de Certain Medicaments Psychotropes (Neuroleptiques-Antidepreurs). Conf. Psych. 9: 207-228, -- 1972.
- Gonon, F., Cespuglio, R., Ponchon, J. et al. Neurochemie: Mesure Electrochimique Continue de Dopamine Realisee in vivo dans le Neostriatum du Rat. C.R. Acad. Sc. Paris. 286: 1203-1206. 1978.
- Grossman, S.P. A Textbook of Physiological Psychology. John Wiley & Sons, -- USA. 254-256. 1967.
- Gardos, G., Cole, J.P. Overview: Public Health Issues in Tardive Dyskinesia. Am. J. Psychology. 137: 776-781. 1980.
- Goodman, L., Gillman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Interamericana, México. Sección 2: 132-146. 1974.
- Hardy, T.L., Bertrand, G., Thompson, C.J. The Position and Organization of Motor Fibers in the Internal Capsule Found During Stereotactic Surgery. - Appl. Neurophysiology. 42: 160-170. 1979.
- Harrison (Ed.) y col. Medicina interna. Prensa Médica Mexicana. Cap. 22: 135-145. 1978.
- Hermann, H. Fondements Theoriques et Modeles Explicatifs de L'Action des Psychotropes. Conf. Psych. 9: 160-170. 1972.
- HornyKiewicz, O. Dopamine and Brain Function. Pharmacol. Rev. 18: 952-964. 1966.
- Jenssen, P.A.J. First International Pharmacological Meeting. Estocolmo, 225-25 aout. 7: 371, 1961.
- Kline, N.S Ann. of the New York Acad. of Sci. 59: 107-132. 1954.
- Lara Tapia, H., Ramírez de Lara, L. Un estudio sobre las alteraciones iatrogénicas en pacientes con enfermedad de Parkinson. Rev. Med. ISSSTE. 2,1: 35-41. 1979.
- Lambert, P.A. Sur quelques perspectives en psychopharmacologie. Conf. Psych. 9: 229-243. 1972.

- Lee, T., Seeman, P. Elevation of Brain Neuroleptic/Dopamine Receptors in Schizophrenia. Am. Journ. Psychiatry. 137: 191-197. 1980.
- López Antúñez. Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. Limusa, México. 1979
- Luccheli, A., Guidotti, A., Costa, E. Striatal Content Ca^{2+} Dependent Regulator Protein and Dopaminergic Receptor Function. Br. Res. 155: 130-135. 1978.
- Maggi, A., Cattabeni, F., Bruno, F., Racagni, G. Haloperidol and Clozapine: -- Specificity of Action on Gaba in the Nigro-Striatal System. Br. Res. 155: 130-135. 1978.
- Markham, C.H. The Choreoathetoid Movement Disorder Induced by Levodopa. En: Monoamines et Noyaux Gris Centraux. Ajuriaguerra y Gauthier (Eds.) -- Goerg et Mason, Génova y París. 485-490. 1971.
- Monnier, M. Effets Psychotropes Activateurs et Modérateurs des Acides Aminées, des Amines Biogènes et des "Releasing Factors" Hypothalamiques. Conf. Psych. 9: 55-75. 1972.
- Moore, J. Neuroanatomical Considerations Relating to Recovery of Functions -- Following Brain Injury. En Bach-y-Rita (ed): Recovery of Function: Theoretical Considerations for Brain Injury Rehabilitation. Univ. Park. Press. Baltimore, 9-90. 1980.
- Mc Geer, P.L., Mc Geer, E.G. Enzymes Associated with Metabolism of Catecholamines, Acetylcholine and Gaba in Human Controls and Patients with Parkinson's Disease and Huntington Chorea. Of. Neurochemistry. 26: 65-76. 1976.
- Mc Geer, P.L., Mc Geer, E.G. The Control of the Movement by the Brain. T.N.S. November: 3-4. 1980.
- Miles, C.A., Evars, E.V. Concepts of Motor Organization. Ann. Rev. Psychol. 30: 62-327. 1979.
- Martin, W.E. L-Dopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Rep. Med. 1,11: 13-17. 1970.
- Moleman, P., Versluis, D.J., Bruinvels, J. Is Morphine-Catalepsy Related to Activation of Dopaminergic Neurons? Psychopharm. 60: 35-39. 1978.
- Moore, R.Y., Bloom, R. Central Catecholamine Neuron System. Anatomy and Physiology of the Dopamine Systems. Ann. Rev. Neuroscience 1: 129-169. 1978.
- Mundinger, F. Actual Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Dyskinesia. The Occipital Approach to Deep Cerebral Structures. Rev. Inst. Nal. de

Neurol. 9:1-2. 1975.

- Nava Segura. Neuroanatomía funcional. Impresiones Modernas. México. Pp. 161. 1976.
- Negrin, J. Neurosurgical Treatment of Parkinson's Disease and Dyskinesia. IX Congreso Lat. Am. de Neurocirugía Mexicana. Pp. 661. 1961.
- Nieoullon, A., Cheramy, A., Leviel, V., Glowinsky, J. Effects of the Unilateral Nigral Application of Dopaminergic Drugs on the in vivo Release of Dopamine in the Two Caudate Nuclei of the Cat. Eur. J. Pharm. 53: 289-296. 1979.
- Nieoullon, A., Cheramy, A., Glowinsky, J. An Adaptation of the Push-Pull Cannula Method to Study the in vivo Release of (³H) Tyrosine in the Cat -- Caudate Nucleus: Effects of Various Physical and Pharmacological Treatments. J. Neuropharm. 28: 819-829. 1979.
- Noback, C., Demarest, R. Sistema nervioso humano. Fundamentos de Neurobiología. McGraw Hill, México, Pp. 211. 1980.
- Nybäck, H., Sedvall G. Effects of Neuroleptics on Striatal Dopamine Synthesized from ¹⁴C-Tyrosine. Pharmac. Ther. B. 2: 49-63. 1976.
- Nybäck, H., Wiesel, F.A., Sedvall, G. Receptor Regulation of Dopamine Turnover. Front. in Cat. Res. 601-604. 1973.
- Ormond, D.L., Van Hartesveldt, C. Functional Development of Dopamine Receptors in the Rat Forebrain. Pharmac. Bioch. and Behav. 10: 855-860. -- 1979.
- Otero-Siliceo E. Efectos secundarios aparecidos durante la administración de L-Dopa en un ensayo doble ciego. Rev. Inst. Nal. de Neurol. 6,4: 14-17 1972.
- Palacios-Venegas, J.J., Corral-Verdugo, V., Miranda-Rodríguez, M., Varela-Romero, C. Modelos experimentales de daño cerebral. Ac. Psic. Mex. (En -- prensa).
- Perlow, M., Hoffer, B., Seiger, A., Olson, L., Wyatt, R.J. Brain Grafts Reduce Motor Abnormalities produced by Destruction of Nigrostriatal Dopamine System. Sci. 204: 643-646. 1979.
- Petersen, P.V., Lassen, N., Holm, T., Kopf, R., Møller, I. Arzneim Forsch. 8: 395. 1958.
- Phillips, A.G., Nikaido, R.S. Disruption of Brain Stimulation - Induced feeding by Dopamine Receptor Blockade. Nat. 258: 750-751. 1975.
- Perlmutter, I. Application of, and Results in the Use of the Fairman Stereo-

- tactic Technique in the Surgical Treatment of Extrapiramidal Disorders. IX Congr. Lat. Am. de Neurol. Pp. 667. 1961.
- Pöldinger, W., Schmidlin, Index Psychopharmacorum. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart. Pp. 29-37. 1966.
- Pons, A.D., Farreras, Valenti P. Enfermedad de Parkinson o parálisis agitante y síndromes parkinsonianos rigidoacínéticos. Enfermedades del Sistema Nervioso Extrapiramidal. Cap. 9: 627-642. Salvat, México. 1976.
- Ranje, C., Ungerstedt, U. Discriminative and Motor Performance in Rats after Interference with Dopamine Neurotransmission with Spiroperidol. Eur. J. Pharmac. 43: 39-46. 1977.
- Ranje, C., Ungerstedt, U. High Correlation between Number of Dopamine Cells, Dopamine Levels and Motor Performance. Br. Res. 134: 83-93. 1977.
- Richelson, E. Neuroleptics and Neurotransmitter Receptors. Psychiatr. Ann. 10, 11: 21-40. 1980.
- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L. Effects of Differential Environments on Brain Weights and Enzyme Activities in Gerbils, Rats and Mice. Dev. Psychobiol. 2: 87-95. 1969.
- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L. Cerebral Changes in Rats Exposed Individually to an Enriched Environment. J. Comp. Physiol. Psychol. 80: 304-313, 1972.
- Rosenzweig, M.R. Animal Models for Effects of Brain Lesions and for Rehabilitation. En Bach-y-Rita (ed.) Recovery of Function: Theoretical Considerations for Brain Injury Rehabilitation. Hans Huber Publisher. 127-172. 1980.
- Rubio, F. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-Dopa. Rev. Inst. Nal. de Neurol. 6,4: 5,7. 1972.
- Schlehuber, C., Segal, D., Spooner, C. Alterations in Neostriatum Tyrosine -- Hydroxylase Activity and Behavior Induced by Electrical Stimulation of the Substantia Nigra. Br. Res. 91: 341-347. 1975.
- Schallert, T., Wishaw, I., Ramírez, V., Teitelbaum, P. Compulsive, Abnormal - Walking Caused by Anticholinergics in Akinetic, 6-Hydroxydopamine-Treated Rats. Science 199: 1461-1463. 1978.
- Schallert, R., Ryck, M., Wishaw, I., Ramírez, V., Teitelbaum, P. Excessive -- Bracing Reactins and Their Control by Atropins and L-Dopa in an Animal Analog of Parkinsonism. Exper. Neurol. 64: 33-43, 1979.
- Schallert, T., Wishaw, I., De Rick, M., Teitelbaum, P. The Postures of Catecholamine Depletion Catalepsy: Their Possible Adaptative Value in Ther-

- mo Regulation. Phys. and B. 21: 817-820. 1978.
- Schallert, T., Wishaw, I., Ramírez, V., Teitelbaum, P. 6-Hydroxydopamine and Anticholinergic Drugs. Science 202: 1215-1217. 1978.
- Simon, P., Boissier, J.R. Prevision Chez L'animal des Effets Psychotropes --- d'une Nouvelle Substance. Conf. Psych. 9: 107-121. 1972.
- Skinner, J.E. Neurociencia. Manual de Laboratorio. Trillas, México. P. 235. 1975.
- Skirboll, L.R., Grace, A.A., Bunney, P.S. Dopamine Auto- and Postsynaptic Receptors: Electrophysiological Evidence for Differential Sensitivity to Dopamine Agonists. Science. 206: 80-82, 1979.
- Snyder, S.S. Action of Anticholinergic Drugs on Striatal Dopamine. Pharmac. Ther. B. 2: 65-70. 1976.
- Steg, G. Efferent Muscle Control Innervation and Rigidity. Acta. Physiol. Scand 61: 1-53. 1964.
- Stawars, R.J. et al. On the Significance of the Increase in Homovanillic Acid (HVA) caused by Antipsychotic Drugs in Corpus Striatum and Limbic Fore--brain. Psychopharmacology. 43(2): 125-130. 1975.
- Tyler, R., Tyler, K. Animal Models (Parkinson Disease) En Tyler & Dawson (Eds) Current Neurology. Cap. 6 Houghton Mifflin, Profesional Publ. Pp. 142- - 165. 1978.
- Thompson, R. Fundamentos de Psicología Fisiológica. Trillas, México. Pp. 476-493. 1978.
- Teitelbaum, P., Wolgin, D., De Rick, M., Marin, O. Bandage Backfall Reation: Occurs in Infancy, Hypothalamic Damage and Catalepsy. Proc. Natl. Acad. Sci. 73,9: 3311-3314. 1976.
- Ungerstedt, U. 6-Hydroxydopamine Induced Degeneration of Central Monoamine Neurons. Eur. J. Pharmacol. 5: 107-110. 1968.
- Ungerstedt, U., Avemo, A., Avemo, E., et al. Animal Models of Parkinsonism. -- Adv. Neurol. 3: 257-271. 1973.
- Ungerstedt, U., Ljunberg, T., Steg, G. Behavioral Physiological and Neurochemical Changes after 6-Hydroxydopamine-induced degeneration of the Nigro- - striatal Dopamine System. Acta Physiol. Scand. (Suppl. 367) 82: 69-93. 1971.
- Ungerstedt, U. Postsynaptic Supersensitivity after 6-Hydroxydopamine Induced Degeneration of the Nigro-Striatal Dopamine System. Adv. Neurol. 5: --- 421-426. 1974.

- Harte, V. Psicofarmacología. Trillas, 1978.
- Prela-Romero, C., Palacios-Venegas, J.J., Corral-Verdugo, V. Mecanismos compensatorios en la búsqueda de un modelo experimental de Parkinson con administración de una sustancia neuroléptica en ratas. Memorias II -- Congreso Mexicano de Psicología. En prensa.
- Don Economo, C. Encefalitis letárgica, sus secuelas y su tratamiento. Espasa-Calpe. Madrid. 173-190. 1932.
- Malsh, R. Effects of Environmental Complexity and Deprivation on Brain Anatomy and Histology. A Review. Intern. J. Neuroscience 12: 33-51. 1981.

Ur
Va

V.

k

TESIS EN UN DIA

Tesis por computadora

consultamos sin compromiso
presupuestos gratis

Odontología 57 Local 2-A
Tel. 548-33-44