

8  
2y 11232



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
I. M. S. S.

**TRANSPLANTE NEURONAL**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN  
NEUROCIRUGIA  
P R E S E N T A :  
DR. SERGIO MORAN MARTINEZ

*Sergio Moran Martinez*



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1990



## **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 está 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.

## **INDICE**

## **PAGINA**

INTRODUCCION

1

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

2

CONSIDERACIONES TECNICAS

4

REGION HIPOCAMPAL

9

REGION HIPOTALAMO-HIPOFISIARIA

10

SISTEMA NIGROESTRIAL

13

MEDULA ESPINAL Y NERVIOS PERIFERICOS

16

TRANSPOSICION DE EPIPLON

18

MATERIAL Y METODOS

20

DISCUSION

22

CONCLUSIONES

23

BIBLIOGRAFIA

25

## 1 INTRODUCCION

### TRANSPLANTE NEURONAL

El origen de la vida, así como la muerte son misterios que el hombre siempre ha tratado de conocer y en algunos casos de manejar.

La prolongación de la vida, de las funciones del organismo y la reposición de órganos y tejidos ha sido también un apasionante misterio e incansante búsqueda de la humanidad.

Desde tiempos inmemoriales se ha conocido a través de la mitología y la historia de los diferentes pueblos de nuestro mundo, de la creación de seres con funciones y poderes que sobrepasan aún en nuestros días su complejidad y funcionamiento por ejemplo: El golem, Frankenstein, etc.

Al mismo tiempo el hombre ya ha logrado en nuestros días, reemplazar órganos, corazón, cornea, piel, etc. Y además de suplir funciones con aparatos por ejemplo: marcapasos, lentes intraoculares, prótesis artificiales para miembros, bombas de infusión continua, etc.

Aunque ha habido fracasos, estos han servido únicamente para aumentar el interés de la investigación e incrementar las posibilidades de éxito. El transplante de tejidos y órganos aún permanece siendo un campo virgen para la llegada de nuevos investigadores y técnicas quirúrgicas, además de los recursos necesarios para la investigación.

El transplante neuronal, transplante al cerebro y a la médula espinal así como a nervio periférico y la transposición de epiplon para revascularizar zonas isquémicas, se han efectuado desde hace casi un siglo, desde los primeros trabajos del Dr. Santiago Ramón y Cajal, y hasta la actualidad, y aunque los resultados que se han obtenido no son lo suficientemente satisfactorios, hay bases para afirmar que con mayor investigación y esfuerzo, así como de la mejor selección de los pacientes, se obtendrán mejores resultados.

El transplante al cerebro y a la médula espinal, órganos que siempre se han considerado irreparables, están tomando cada día mayor importancia para la investigación y aplicación clínica.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El trasplante neuronal en sus diferentes campos, cerebral y espinal además del trasplante de nervio periférico, se ha realizado desde la centuria pasada.

Reconociendo la capacidad regeneradora de que es capaz el nervio periférico al ser seccionado, Santiago Ramón y Cajal en 1890 (60), realizó el implante de nervio periférico y ganglio al cerebro con el fin de poder transferir estas propiedades al cerebro, posterior a este experimento el concluyó que la capacidad regenerativa del nervio dependía de su medio ambiente intrínseco. Al mismo tiempo Thompson (60), describió el trasplante de tejido cerebral maduro a gatos y perros.

Ya en este siglo Ranson, el exitoso trasplante de ganglio espinal en el cerebro de una rata 1914 (60). Van Tiesenhausen en pollos (60) y Willis en ratas (60). Aunque sin observar sobrevivencia del trasplante.

Dunn en 1916 reportó el trasplante de corteza con éxito de una rata a otra (60). En 1940 Le Gross Clarck demostró sobrevivencia de tejido fetal de conejo transplantado a otro conejo de 6 semanas de edad, permaneciendo viable y con algunos datos de diferenciación.

Hasta esos momentos, el trasplante neuronal sólo tuvo implicaciones meramente experimentales y con la finalidad de demostrar la sobrevivencia pero pocas posibilidades habia de demostrar conexiones anatómicas y mucho menos electrofisiológicas, sin contar que no se vislumbraba la posibilidad de aplicación clínica.

En la década de los 40', 50', y 60' decayó el interés por este campo destacandose solo los trabajos de Greene, que demostró sobrevivencia de tejido fetal a dos años. (60) White intento en la década de los 60' el trasplante de torso en forma completa en monos (60).

No es sino hasta la década de 60' y 70' cuando Bjorklund y Stenevi y colaboradores utilizando nuevas técnicas tanto en microscopía como quirúrgicas, demostraron que las neuronas fetales transplantadas podrían crecer y reconstruir áreas lesionadas dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), Olson en 1972 también reportó el trasplante con éxito de tejido neuronal a la cámara anterior del ojo.

A partir de ese momento muchos otros investigadores reiniciaron el camino del trasplante de tejido nervioso, realizando múltiples avances en técnicas quirúrgicas de laboratorio, tanto morfológicas como funcionales,

de procesamiento de tejidos y cultivos, así como aplicación clínica.

Se llegó en 1981 a la utilización clínica de estos experimentos ( 4 ) con el trasplante de médula adrenal mediante técnica estereotáxica a núcleo caudado.

Posterior a este intento se realizaron múltiples trabajos que han revolucionado las teorías a cerca de la Enfermedad de Parkinson.

Gracias a los avances en las técnicas, se ha logrado comprobar la sobrevivencia del tejido, su maduración, conexión, interacción y funcionalidad con el huésped.

Es en estos momentos el amplio horizonte que se vislumbra en el campo del trasplante neuronal: Enfermedad de Parkinson, Alzheimer, enfermedades degenerativas, genéticas, neoplásicas y de causa traumática que ocasionen la pérdida de tejido neuronal, además de alteraciones endocrinas de hipófisis e hipotálamo. ( 21, 37, 52, 53 )

Mención aparte merece la transposición de epiplon a zonas isquémicas, que ha comprobado experimentalmente su utilidad para revascularizar estas zonas o bien para ayudar a sobrevivir al trasplante en mejores condiciones.

Se revisarán los diferentes sitios, aplicaciones clínicas que se han logrado en el trasplante neuronal, además de tratar de conocer interrogantes acerca de su funcionamiento y de la manera de mejorarlos, se mencionarán las técnicas de laboratorio que nos permitan corroborar los resultados, además de conocer las mejores condiciones que deben tener el tejido transplantado y el receptor.

### CONSIDERACIONES TECNICAS

Para corroborar que los trasplantes tengan viabilidad funcionamiento y que han sido exitosos, existen varias técnicas tanto morfológicas como funcionales.

#### TECNICAS MORFOLOGICAS

Dentro de las técnicas para demostrar el crecimiento y restauración de vías o áreas lesionadas, la microscopía de luz es de las primeras y más importantes, ya que demuestra el aumento de volumen en el sitio transplantado, las características celulares y de crecimiento, la tinción de hematoxilina y eosina es básica para estos propósitos, fácil de aplicar y económica.

Se debe tener en cuenta que no solo el crecimiento del tejido sino también las probables conexiones que tenga con el tejido normal debe ser estudiado, creándose para esto técnicas, como la de mielina y neurofibrillas que demuestran la unión del trasplante con el huésped, la rabano fuerte peroxidasa, azul verdadero, amarillo nuclear, tinciones que pueden identificar el origen de los axones cercanos al trasplante, se usan también marcadores retrógrados y anterógrados para una veracidad mayor de la unión de los tejidos como la autoradiografía, que nos permite además tener la certeza del origen de las prolongaciones axonales.

Estas técnicas han sido utilizadas por Schonfeld y Katzman ( 60 ), -- Dass y Alltman, marcando las células con  $^3\text{H}$  leucina y  $^3\text{H}$  Timidina para comprobar crecimiento, migración, diferenciación y viabilidad de las células injertadas en diferentes partes del cerebro.

Se ha utilizado para medir el consumo de glucosa por las células  $^{14}\text{C}$ -Dexosiglucosa en injertos de sustancia nigra. ( 60 )

La inmunohistoquímica nos sirve para reconocer células y sustancias específicas, tanto neurotransmisores como sus metabolitos finales, demostrando dentro del tejido huésped células productoras de dopamina y seguir su camino y posible conexión que realice.

Técnicas que han sido utilizadas para comprobar los trasplantes de tejido cromafín maduro y embrionario en cerebros previamente lesionados, el restaurar las vías afectadas, como la nigroestriada, una de las más estudiadas hasta el momento.

Otra técnica que se utiliza es la microcopia electrónica que nos ayuda a tener mayor exactitud en comprobar la unión e interconexión del transplante y el huésped. Lund y Cols, demostraron bajo esta técnica sinapsis entre retina y el tejido transplantado. (42) Boehhe demostró conexión de implante de tallo cerebral a giro dentado (60).

Pappas reportó funciones presinápticas y postsinápticas entre el injerto y la sustancia gris periacueductal. El microscopio electrónico puede ser utilizado en forma conjunta con las técnicas antes mencionadas.

#### TECNICAS FISIOLÓGICAS

Así como es necesario comprobar las conexiones sinápticas morfológicamente también es necesario comprobarlas funcionalmente, aunque aquí el arsenal es menor al mencionado anteriormente.

Los potenciales evocados, nos puede medir la conductividad de los trasplantes o del injerto y su interconexión, pero puede tener alteraciones ya que es la suma de las actividades eléctricas que se realizan por lo que pudiera medir también las conexiones colaterales o ramas recurrentes que pudiera tener el huésped.

Otros de los estudios fisiológicos que se pueden realizar son los de comportamiento, dentro de los cuales podemos mencionar: A las alteraciones que ocasiona la lesión con hidroxidopamina, en el huésped afectado y que son rotación ipsilateral al lado lesionado, el cual mejora o se reduce posteriormente al trasplante de sustancia fetal.

Los cambios de comportamiento que se ocasionan posterior al trasplante de tejido embrionario en ratas añosas, las cuales no son capaces de realizar recorridos en laberintos y que posterior al trasplante aumenta su capacidad de aprendizaje, los ocasionados, al lesionar áreas específicas del hipotálamo, provocando aumento del apetito y de peso, el cual se revierte posterior al trasplante de sustancia fetal hipotálamica al área lesionada.

Los injertos fetales hipotalámicos, han demostrado ser efectivos en los animales con deficiencias congénitas endocrinas como hipogonadismo y diabetes insípida.

Los niveles hormonales posteriores al trasplante, medidos en sangre son también una forma de corroborar los cambios conductuales o funcionales que ocasiona el trasplante.

La mejoría que manifiestan ratas añosas, con alteraciones semejantes a la enfermedad de Parkinson y que mejoran posterior al trasplante de sustancia fetal mesencefálica o trasplante adrenal autologo a el nucleo caudado y las que se han manifestado, posterior al trasplante tanto adrenal autologo y fetal de sustancia nigra en humanos con enfermedad de Parkinson, son pruebas fehacientes de la funcionalidad del trasplante. - - Y aunque aun quedan muchas interrogantes por resolver, los caminos avanzados son importantes y nos llevarán a la meta final.

Existen condiciones que se deben tener también en cuenta para el éxito del trasplante los cuales mencionaremos a continuación.

#### **SITIO DEL TRASPLANTE**

En un principio la localización del trasplante no tuvo importancia ya que la finalidad era solamente comprobar la viabilidad de un tejido o trasplante en el cerebro, pero posteriormente y con el avance de las investigaciones se ha hecho necesario la localización exacta y colocación del injerto en el sitio adecuado.

Se han realizado los implantes a regionintracerebral, camara anterior del ojo ( 2 ) cerebelo, medula espinal, ventriculos, etc.

Se han realizado con éxito trasplantes a región intraventricular, pensando qu el LCR pudiera actuar como medio nutriente, pero se ha comprobado que las sustancias ahí circulante no son suficientes . Se prefiere también este sitio porque además las sustancias producidas por el implante pueden difundirse a través del líquido cefalorraquídeo.

Roseisten (51) reportó con éxito el trasplante de ganglio cervical superior a ventriculo cerebral en ratas, demostrando crecimiento del trasplante y diferenciación del tejido, observando además que las celulas ganglionares retrocedieron a estadios primarios "celulas precursoras", además de hacer conexión vascular con el huésped y provocando alteración en el crecimiento normal del cerebelo de la rata.

Además se ha sugerido que la colocación del implante en el sistema ventricular la lesión directa al parénquima cerebral evitando con esto -- una serie de eventos que se ocasionan con la lesión directa al cerebro.

Aunque otros autores creen que es necesaria la lesión para iniciar la cascada de eventos que se realizan para el éxito del trasplante.

Oblinger (45), demostró la sobrevivencia y crecimiento del trasplante de tejido embrionario a cerebelo de ratas neonatales, con integración al huésped.

Dass (15), ha comprobado también la exitosa operación del trasplante de tejido embrionario de rata, a región frontal del cerebro y cerebelo de rata adulta, comprobando sobrevivencia, crecimiento, diferenciación e integración a la arquitectura celular normal del huésped, encontrando aferencias y eferencias. No hubo comportamiento anormal de los animales.

Hasta el momento tampoco se ha demostrado el crecimiento anormal del implante, como proliferación tumoral, ni otra lesión invasiva.

Lundl (53), también reportó la sobrevivencia del trasplante y la conexión con el huésped, transplantando fragmentos de colículo superior fetal a rata recién nacida, comprobando además la potencialidad que tiene el sistema nervioso central de recrear nuevamente las condiciones en el trasplante que hagan que este se adapte a su nuevo sitio obteniendo la configuración y citoarquitectura normal del huésped.

Se ha reportado del trasplante de tejido mesencefálico y tectal a ratas neonatales en región extraparenquimatosa, observando algunas células sobrevivientes pero de generación paulatina hasta llegar a la necrosis total del tejido (16).

Se supone también que un "lecho" rico en vascularidad es lo que nos ayuda a mantener vivo el trasplante. Lundl (53) realizó trasplante de células de colículo y retinianas a región occipital creando, previamente un lecho por medio de técnica de aspiración, observando buena viabilidad del trasplante y reinervación de la zona previamente lesionada.

Este punto también ha creado controversia, suponiendo que la zona lesionada actúa como desencadenante a la producción de factores tróficos (factor de crecimiento neuronal) los cuales se han identificado como: bombesina, vip, etc., que supuestamente ayudan al tejido transplantado a sobrevivir.

Otro sitio al que se ha realizado trasplante neuronal es la médula espinal (46) aunque aquí los resultados no sean tan espectaculares como los observados en el cerebro.

## EDAD DEL DONADOR Y HUESPED

Aunque se han obtenido buenos resultados con el trasplante de tejido cerebral, espinal y de médula suprarrenal adulta, se ha observado una mayoría de éxitos con el trasplante de sustancia fetal.

Debemos considerar que es importante que para cada tipo de lesión o área lesionada el trasplante debe ser de una edad determinada, precidida a aquella en la que se observa mayor crecimiento y diferenciación del tejido deseado. Das (20) y Das y Pallas (20) realizaron trasplantes de tejido embrionario de cerebelo con edad de 15 a 21 días de desarrollo a ratas de 10 días de vida, observando mejor viabilidad y crecimiento en los transplantes de 15 días.

Se ha observado que el mayor éxito en el trasplante de células de - tallo cerebral y médula espinal se logra con trasplantes fetales de 15 y 17 días de gestación, de 20 a 22 días para trasplantes hipocámpales.

Y aunque también se haya logrado buenos resultados con trasplantes con tejido de mayor desarrollo como lo reportó, Takura y Cols. (36) al transplantar ganglio cervical superior a corteza parietal, encontrando 4 semanas pos - terior al trasplante células catecolaminérgicas viables en el huésped por medio de inmunofluorescencia.

Para el tejido huésped aunque sería ideal el trasplante a huésped fetal sabemos que esto es prácticamente imposible, ya que la mayoría de nuestros - pacientes no son de edad fetal, sino todo lo contrario por el momento el trasplante neuronal a sistema nervioso central que se ha realizado, ha sido a pacientes con edad avanzada. Se toma también en cuenta la edad que pudie - ra tener células cultivadas o manejadas a través de ingeniería genética, lo que en un momento nos evitaría la necesidad de utilizar tejido fetal.

## PREPARACION DEL TEJIDO

Hasta el momento la técnica utilizada de trasplante, es la de la sim-ple extracción del tejido y su colocación inmediata en forma de bloques, ya sea por medio de craniotomía y/o estereotaxia.

Plunkett (49) realizó con éxito el trasplante de células marcadas a cerebro de primates, recuperando posteriormente células con un promedio de viabilidad del 87.2%.

Ha habido esfuerzos para la realización de obtención de un tejido para trasplante, que sea lo mas puro posible (41), para pacientes a los que se -

les aplicara trasplante de medula adrenal a nucleo caudado para enfermedad de Parkinson.

La obtención de células cultivadas, para alteraciones y zonas específicas como pudiera ser: a medula espinal, region hipotalamica etc.

Células amitóticas usadas por Gash ( 25 ) en implantes de células amitóticas de neuroblastoma a monos, demostrando sobrevivencia y crecimiento, sin evidencia de crecimiento tumoral.

La preparación que se realiza en el paciente con enfermedad de Parkinson transplantando medula adrenal y nervio periferico, para la formación de factor de crecimiento neuronal ( 38, 57 ).

Dentro de las areas que han tenido mayor campo de investigación y/o aplicación clínica son las siguientes.

### HIPOCAMPO

Esta zona ha recibido gran atención dado el gran número de vías aferentes como eferentes que pueden ser estudiadas.

Se han desarrollado modelos de investigación con lesión de las vías septohipocampales, temporoamónicas y tectohipocampales. Se ha reportado el éxito en la viabilidad y reconstrucción de vías previamente lesionadas dopaminérgicas y serotoninérgicas. (56) (9)

Bjorklund (8), demostró la habilidad de regeneración de los axones y a establecer y reproducir patrones y características del huésped, con implantes de tallo cerebral fetal a varias localizaciones de las vías perforantes dorsales del hipocampo.

También reportó (9) la viabilidad y reinervación de vías colinérgicas previamente lesionadas, con trasplantes de región septal fetal obteniendo por medio de técnicas para demostrar, la acción de la acetilcolinesterasa, la viabilidad del 85% de las células, y de características similares al huésped, además de crear una nueva lesión en el área transplantada para "disparar" una vez mas el estímulo de regeneración que se supone, cuando existe una lesión.

Beebe y cols. (6) demostraron la interconexión por medio de microscopía electrónica e inmunohistoquímica e inmunofluorescencia de vías serotoninérgicas posterior al trasplante a 1.5 y 3 meses, conexiones -- hacia los botones, espinas y dendritas neuronales.

Trow (83) demostró que posterior a la lesión de las regiones de la fimbria y fornix bilateral hubo alteración en el comportamiento al realizar con deficiencia un recorrido en el laberinto, y posteriormente al -- trasplante de tejido septal fetal en un lecho previamente preparado en la región hipotalámica anterior, hubo mejoría en un tiempo determinado, pudiendo realizar con mejoría el recorrido del laberinto, también realizó potenciales evocado previos a la lesión y posterior al trasplante observando similitud entre estos dos grupos los transplantados y los previos a la lesión.

Gage y cols. (60) han transplantado células en suspensión de región septal fetal a ratas añosas observando posterior a esto mejoría en el -- aprendizaje comparado al grupo control no transplantado.

Trabajos similares han sido realizados por Table y colaboradores pero con trasplantes en la región frontal con tejido frontal fetal.

Así como estos estudios existen otros que apoyan (6, 8, 9, 56.) la viabilidad, crecimiento, incorporación y funcionalidad del trasplante de tejido fetal a animales edades y sitios, lo que en un momento dado pudiera tener aplicación clínica en pacientes con lesiones de estas vías o en -- alteraciones del comportamiento por disfunción en la bioquímica de los -- neurotransmisores sin olvidar que también la posibilidad de utilización -- de células cultivadas o manejadas genéticamente, futuros estudios y aplicaciones clínicas en el hombre están por realizarse.

#### REGION HIPOTALAMO-HIPOFISIARIA

Esta área también ha recibido una gran atención dada la facilidad y múltiples métodos con que se cuenta para medir la eficacia de los trasplantes, además de la numerosa gama de patología que se presenta en esta zona.

En un principio el abordaje a esta área y los trasplantes que se hicieron fueron con el fin de demostrar la viabilidad y conexión existente entre la hipófisis y el hipotálamo. Hallaz y Hallaz y colaboradores demostraron la eficacia del trasplante de tejido hipofisiario en la región media hipotalámica al producir secreción de hormona gonadotrópica -- al nivel normal, aumento del tamaño de los ovarios y estructura y función tiroidea, suprarrenal, normal, en ratas con hipofisectomía y posterior trasplante como ya lo hemos mencionado a la región media hipotalámica. (34)

Stenevi transplantó hipotálamo fetal de 16 - 18 días dentro de la región coroidea por encima de la región colicular, encontrando características morfológicas y neuroquímicas que semejaron a la región normal, incluso llegando a recordar a la región tuberoinfundibular, se encontró positividad para factor liberador de prolactina somatotatina, por medio de técnicas de inmunohistoquímica, se encontró además receptores estrogénicos medidos por medio de autorradiografía <sup>3H</sup> estradiol en el tejido transplantado.

El desarrollo del comportamiento sexual y los caracteres sexuales - también ha sido investigado, conociendo que la región preóptica es parte fundamental de estas funciones.

Se ha transplantado tejido del área preóptica, por medio de estereotaxia a región preóptica del huésped, comprobando la viabilidad del injerto en un 85%-100%, con aumento de las elevaciones de estrógenos y de la respuesta sexual.

Krieger y colaboradores (39) reportaron mejoría posterior al transplante de región fetal preóptica a la misma región en ratones con deficiencia congénita de hormona gonadotrófica por deficiencia de su factor liberador. Sacrificando a los animales a los dos meses del transplante y observando fibras positivas para factor liberador de hormona gonadotrófica, capilares que se dirigían hacia la eminencia media, además de encontrar aumento del tamaño testicular y espermatogénesis en 7 de 8 animales.

Gash y Sladeck (26) reportaron el éxito de transplante de neuronas de vaso presina fetales, a ratas adultas, Brattleboro con diabetes insipida.

La mejoría se observó en forma rápida 3-4 días posterior al transplante con disminución de la poliuria y polidipsia, identificando además la vasopresina en la porción anterior del hipotálamo por medio de inmunohistoquímica y radioinmunoensayo, encontrando además células magnocelulares con tinción positiva para vasopresina, y aunque no se demostró la conexión neuronal con el huésped, la mejoría que se obtuvo se explica por independencia funcional del transplante.

Se han reportado los éxitos en transplantes de tejido hipotalámico fetal en el día 16, a ratas con lesiones en la porción ventromedial - - ocasionando hiperfagia y aumento de peso, posterior al transplante se - -

observo disminución del apetito y del aumento de peso, observada de 4-12 semanas posteriores al trasplante, se demostró también por medio de inmunohistoquímica neuronas y prolongaciones neuronales que infiltran y rodean al parenquima hipotalámico. (18)

Así como existe una gran variedad de trabajos que nos comprueban el éxito del trasplante a este sitio (3,13,58), con lo que se abre un campo muy importante para la aplicación clínica, en paciente con deficiencias hormonales específicas y generales, hipopituitarismo y alteraciones hipotalámicas. El trasplante de tejido fetal y/o células cultivadas podrán mejorar el pronóstico de pacientes con: Diabetes insípida, deficiencias gonadotróficas, hipotiroidismos, alteraciones hipotalámicas como en la regulación del calor y saciedad, etc.

## SISTEMA NIGROESTRIAL

Este sistema es uno de los que más se han estudiado con gran cantidad de trabajos de investigación además de ser uno de los pocos que han tenido aplicación clínica con resultados satisfactorios.

En 1979 Bjorklund (10) reportó los resultados del trasplante de sustancia fetal tegmental mesencefálica de ratas de 16-19 días de gestación, en la corteza occipital de ratas, cercana a la porción distal del núcleo caudado, animales que fueron lesionados previamente con hidroxidopamina, sustancia que ocasiona pérdida de las vías nigroestriadas, ocasionando alteraciones en el movimiento con rotación ipsilateral, posteriormente de 1-7 meses los animales fueron sacrificados, encontrando sobrevivencia del trasplante, crecimiento de fibras y formación de una nueva "vía nigroestriada" con una mejoría notable en las alteraciones del movimiento.

Perlow y Freed también realizaron experimentos similares, con lesión de la vía nigroestriada, para posteriormente transplantar sustancia mesencefálica fetal a núcleo caudado y ventrículo lateral, se formaron grupos control a los cuales se les transplantó nervio periférico ciático, demostrando también mejoría en el comportamiento motor, las cuáles habían sido previamente lesionadas. ( 48 )

Se han postulado varias teorías con respecto a la mejoría que presentan los animales, tomando en cuenta que la interconexión que realizan los transplantados es mínima en el aspecto funcional.

Dentro de estas tenemos, que la lesión propia actúa como un disparador en la regeneración del tejido lesionado y del que queda aún con sobrevivencia, se ha postulado la función del trasplante como simple bomba de dopamina - lo que acarrearía la mejoría experimentada. ( 54 )

En 1981 Freed y colaboradores (22) volvieron a demostrar la mejoría que ocasiona el trasplante de células dopaminérgicas de glándula adrenal al ventrículo lateral, de ratas previamente lesionadas, encontrando mejoría de la alteración motora a los 2 meses del trasplante, además de demostrar por medio de inmunohistoquímica aumento de las células productoras de dopamina.

Freed y colaboradores (23) también reportaron el aumento de células y neurotransmisores. ( 11, 12, 24 )

La obtención de células dopaminérgicas tanto de sustancia fetal, de médula adrenal o de células en suspensión o manejadas por ingeniería genética, ha demostrado la eficacia en los trasplantes realizados a animales con lesión previa de las vías dopaminérgicas. Y aunque cada día se conocen mejor los mecanismos de acción, aún no logramos conocer el mecanismo exacto de la mejoría, que han manifestado los pacientes, posterior al -- trasplante neuronal, se ha sugerido la existencia también de factores -- troficos, y sitios específicos para el trasplante y cierto tipo de células dopaminérgicas, que ocasionaron mejoría en los resultados.

Dummet y colaboradores, (60) encontraron que el trasplante específico de células dopaminérgicas mejora ciertos síntomas, como alteración motora, aquinesia, rigidez, etc.

Se han reportado mejoría similares en modelos semejantes a la enfermedad de Parkinson lo que ha ocasionado que sea por el momento una de las primeras que se abordan bajo este tipo de cirugía.

En 1982, Backlund y colaboradores (4) realizaron el primer intento de transplantar tejido de médula suprarrenal a un paciente con enfermedad de Parkinson, sin respuesta al manejo médico.

Reportaron mejoría clínica mínima en sus dos pacientes, la cual no -- fué sostenida. Intento que fué realizado por medio de estereotaxia, posterior a este reporte no hay otro sino hasta 1987 cuando Madrazo, reportó también en dos pacientes la mejoría de enfermedad de Parkinson, posterior a trasplante autólogo de médula suprarrenal a cabeza de núcleo -- caudado. (44)

Cirugía realizada mediante craniotomía, a diferencia de la realizada por Blacklund la cual se realizó por medio de estereotaxia. Sus resultados favorables obtenidos tuvieron gran controversia en el mundo y hubo una avalancha de reportes tanto en forma negativa como positiva. (5,14,7,13, 16,26,28,35,40,41,42)

Penn (47) en Chicago reportó los resultados en 5 pacientes con mejoría posterior al trasplante mediante la misma técnica de Madrazo.

Allen, Shostew, Watts, Olanov, Goetz, Tinter, también han reportado sus resultados. (27,57,75,79)

Posteriormente Madrazo reportó los resultados de trasplante de tejido fetal-mesencefálico y adrenal a dos pacientes con Parkinson obteniendo mejoría en los dos pacientes en base a la escala de UPRS.

Con mejoría de 59 a 45 y de 71 a 36 puntos en ambos pacientes respectivamente. ( 43 )

Recientemente y con el afán de mejorar la viabilidad del trasplante, - Lopez y Lozano describieron una técnica para la obtención de tejido adrenal más puro y con mayor fortaleza teórica para el implante. ( 41 )

Se han realizado múltiples trabajos y en muy distintas formas midiendo todos los posibles mecanismos y efectos que ocasiona el trasplante.

Tanner ( 74 ) reportó los aspectos emocionales que ocasiona el trans -- plante adrenal, alteraciones en la percepción del dolor, reportando una disminución en la cantidad de analgésicos requeridos. reporto también disminución de la actividad motora y somnolencia 6 días posteriores a la cirugía.

( 13 ) Las mediciones de metabolitos fueron medidos por Carvey y colaboradores, encontrando aumento en las muestras de LCR.

( 62 ) Petterson reportó los datos de necropsia de un paciente sometido a trasplante de medula adrenal, no encontrando tejido viable y todo el tejido necrótico.

Como hemos visto, posterior al reporte de Madrazo, se ha creado un sinnu mero de interrogantes con respecto al trasplante neuronal y no solo eso, sino también con respecto a la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Como el de que la dopamina secretada por el mismo trasplante logre despertar un ciclo alterado en la enfermedad, que aumente la cantidad de ciertos neurotransmisores que también están disminuidos en la enfermedad, como encefalinas y proopiomelanocortina.

Que el núcleo caudado es un paso más o cadena que se afecta en la enfermedad y la posibilidad de que el trauma quirúrgico y el injerto solo sean -- factores neurotróficos, para la elaboración por las células aún viables de - dopamina u otras sustancias deficitarias en el Parkinson.

No podemos negar que la probabilidad demostrada en experimentos con animales con respecto a la reinervación de las vías nigroestriadas, es también una posibilidad abierta en los trasplantes de medula adrenal al paciente -- con enfermedad de Parkinson. ( 2, 52 )

Es incuestionable que la fisiopatología de el pulmón, corazón y cerebro de la rata tienen el mismo principio fisiológico, y que el comportamiento biológico, que ha demostrado el transplante en el cerebro de varias especies animales, tiene el mismo principio que el transplantado al cerebro humano.

Aunque la complejidad de una y de otra especie es infinitamente diferente, los principios biológicos de vida como la conocemos son los mismos.

La integración del transplante tanto funcional como anatómico y a los ciclos vitales del huésped, es aún una pregunta y reto, que con nuevos procedimientos y estrategias podamos algún día contestar.

### **MEDULA ESPINAL Y NERVIOS PERIFÉRICOS**

Otro de los campos que también ha llamado mucho la atención de los investigadores es el transplante de nervio periférico y a médula espinal.

Desde los trabajos de Ramón y Cajal, se conoce la capacidad regenerativa del nervio periférico y la posibilidad de su transplante.

La pérdida de la función del nervio periférico o médula espinal, en su mayoría de casos ocasionada por trauma o neoplasia hace que la regeneración sea aún más difícil y que el sitio para el transplante tenga características que disminuyen la posibilidad de viabilidad del transplante.

En 1971 Bjorklund ( 11 ) demostró la viabilidad de tejido transplantado: iris y válvula mitral a médula previamente lesionada, posterior al transplante y con técnicas específicas se encontraron los cambios ya conocidos posterior al trauma medular; necrosis, vacuolización y proceso de cicatrización - pero se encontró también viabilidad de los tejidos y crecimiento celular hacia la zona necrótica, y de la médula al transplante, aunque sin conexión anatómica ni funcional del transplante y el huésped, pero si en el transplante crecimiento que en algunos casos semeja a vías lesionadas previamente.

Aprovechando la gran capacidad regeneradora del nervio periférico este ha sido transplantado a varios sitios del Sistema Nervioso Central ( SNC ) observando crecimiento y prolongación de axones del transplante. Y observando como lo había propuesto Ramón y Cajal que el medio ambiente o las células de Shwan son los factores que ayudan a la regeneración del nervio. También se ha mencionado la posibilidad de la existencia de un factor de crecimiento neuronal por Benfey Aguayo ( 7 )

David y Aguayo ( 17 ) relizaron el puenteo de nervio periférico en médula la espinal y bulbo, seccionados, encontrando a las 30 y 50 semanas, en que las ratas fueron sacrificadas , viabilidad y crecimiento del puente hacia el SNC. y viceversa, sin demostrar conexión funcional.

So y Aguayo ( 55 ) relizaron el trasplante de nervio periférico a retina de ratas adultas, con lesión previa del nervio óptico a la entrada a la retina, se demostró el crecimiento a las 4 - 6 semanas del trasplante de axones de la retina hacia el nervio periférico, además hacia el quiasma de - mostrada por medio de histoquímica, azul verdadero y amarillo nuclear.

Así mismo se ha realizado el trasplante de tejido fetal espinal al SNC.

Reir y Perlow ( 50 ) relizaron el trasplante de médula fetal de 12 y 15 días y de 16 y 17 días de vida intrauterina, encontrando sobrevivencia -- del 90% en los trasplantes de 12 - 15 días y del 22% de los de 16 - 17 días respectivamente, el trasplante fue realizado al sistema ventricular encontrando a los pocos días 7, crecimiento y prolongación, a los 3 - 4 meses se encontró el tejido diferenciado y de 2 - 8 meses con mayor maduración y seme - jando haces y vías largas además de una zona semejante al epéndimo. Demos - trándose además la mejor sobrevivencia del tejido cuando fué más joven.

Se observó una citoarquitectura casi semejante a la normal, se hace men - ción que el trasplante creció sin la inducción que se supone realiza la - notocorda, haciendo suponer la existencia de memoria preestablecida en el crecimiento aún de no estar en su medio ambiente.

Pallini y cols. ( 46 ) reportaron los resultados de trasplante de médula la espinal fetal, a médula lesionada, encontrando viabilidad en el 55%, crecimiento y prolongación del mismo hacia la médula huésped, formación casi nu la de cicatriz, pero sin haber mejoría clínica ni electrofisiológica.

Aunque hasta el momento estos trabajos solo demuestran que hay viabili - dad del tejido, no hay integración funcional. (20 )

En futuros trabajos con mejoría de la técnica quirúrgica de la selección de los pacientes, cultivo de las células espinales y mejoría del medio am - biente del trasplante para evitar la hipoxia y las sustancias tóxicas que lo afectan, se podrían tener éxitos en la aplicación clínica.

### TRANSPOSICION DE EPIPLON

Otro de los métodos e intentos que se han realizado para tratar de mejorar los déficits tanto cerebrales como medulares, posteriores a traumatismos o a isquemia y déficits vasculares, es la transposición de epiplón a estas áreas.

Desde la década de los 60' Goldsmith demostró la capacidad que tiene el epiplón de absorción, y la gran capacidad de regeneración vascular que posee. ( 32 )

Se han extendido por todo el mundo la investigación y trabajos que se han realizado tratando de demostrar, la capacidad del epiplón de suplir áreas isquémicas tanto cerebrales como espinales.

Goldsmith y cols. ( 33 ) demostraron esta, realizando transposición de epiplón a médula de perros, demostrando que a las primeras horas hubo conexión vascular del epiplón a la dura y de éste a la médula, pero no del epiplón a la médula espinal.

Posteriormente Yazargil ( 59 ) reportó la transposición de epiplón a región subdural en perros, demostrando conexión vascular y permeabilidad de los vasos del epiplón a los vasos cerebrales.

Se han hecho varios intentos para poder revascularizar las zonas dañadas de la médula espinal y cerebral.

En la región espinal los cambios que suceden posterior al trauma, como son hipoxia cascada de eventos que ocasionan el daño, son eventos que se tratan de mejorar con el trasplante de epiplón, aportando vascularidad y la capacidad de absorción que tiene, disminuyendo estos efectos metabólicos.

La gran capacidad angiogénica que tiene el epiplón hara que las células que aun tienen viabilidad, células hipoxicas, puedan sobrevivir, aportando los sustratos necesarios para su sobrevivencia. ( 31 )

Asi mismo se han realizado trabajos con respecto a la capacidad de poder prevenir la isquemia e infartos en animales con oclusión de las carotidas, posterior a la transposición del epiplón. (14)

Goldsmith en 1982 reportó los resultados de 4 pacientes a los cuales se les realizó transposición del epiplón, en regiones cerebrales que habían sufrido de infartos antiguos, demostrando que posterior a la transposición - hubo mejoría en el lenguaje y la coordinación motora y en los estudios dinámicos aumento del flujo sanguíneo cerebral. (14)

Se han hecho también transposición de epiplón a pacientes con enfermedad de Moya-Moya, evitando mayor deterioro. (14)

También se ha demostrado que la mejoría más importante que se realiza en las primeras 3 horas. (33)

Como vemos las perspectivas con respecto a la transposición de epiplón a zonas isquémicas tanto espinales como cerebrales, son amplias, aunque aún no hay trabajos con resultados convincentes, y es difícil aceptar que puede la transposición de epiplón mejorar déficits ya establecidos. (1,28,29,30)

Pero sí es aceptable que la transposición de epiplón pueda mejorar - áreas isquémicas agudas, ya que en este momento el aumento del riego - - sanguíneo es de suma importancia. Futuros estudios e investigaciones nos llevarán a mejorar nuestras técnicas y condiciones de la transposición.

Además puede en un momento, usarse como adyuvante en los trasplantes neuronales, ya que proveería de una vascularidad asegurada y suficiente en cantidad.

## MATERIAL Y METODOS

Son dos pacientes: Uno con enfermedad de Parkinson y otro con trauma - tismo espinal por proyectil de arma de fuego.

Se revisaron los expedientes y se le siguió en forma prospectiva hasta el momento por medio de la consulta externa.

CASO 1.- Paciente femenino de 41 años, sin antecedentes de importancia. Que inició su padecimiento en octubre de 1986 con temblor fino en mano - izauierda, el cual progreso a todo el hemicuerpo izquierdo, además de agregarse bradicinesia y bradipsiquia, el paciente fué manejado con L-Dopa, -- Carbidopa y trihexifenidilo, dosis máximas, sin aparente mejoría.

En marzo de 1987, se retiraron los medicamentos, presentando discreta mejoría en la bradicinesia, pero agregandosele rigidez en hemicuerpo dere - cho, se programó para cirugía de transplante de médula suprarrenal a - - - núcleo caudado.

El paciente estaba graduado previamente: Clase 1 de Hoen y Yar y 7 de Whesler.

En marzo 17 de 1987 se realizó la cirugía con transplante de médula - suprarrenal a cabeza del núcleo caudado, por medio de craniotomía.

La evolución fué la siguiente.

1 día de operado: Sin temblor movilizand las 4 extremidades.

2 día de operado: Temblor y discreta hemiparesia izquierda con bradicine - sia.

5 día de operado: Temblor, 3 de Whesler. Rigidez de hemicuerpo izquierdo, no alteraciones mentales.

7 día : Temblor izq., 3 de Whesler.

8 día : Se reinician medicamentos, continua con temblor fino.

Mayo 12, 1987 : Sin cambios clínicos.

Julio 14, 1987 : Temblor agregado a miembro torácico derecho.

Febrero 1989 : Mejoría del temblor, con la misma medicación, no - alteraciones mentales.

Septiembre 1989: Mejoría del temblor, sin otra manifestación de enfer - medad.

## CASO 2.

Paciente masculino de 24 años, con antecedentes de herida por proyectil de arma de fuego, en octubre 11 de 1987, sometiéndose a laminectomía T7 - T9 para descompresión, enviándose posteriormente a medicina física y rehabilitación, con mejoría, deambulando solo con muletas, con control de esfínteres.

Julio 1988, presenta traumatismo sobre región dorsal, ocasionándole dolor importante con mayor deterioro motor, se realizaron radiografías, donde se demostró migración del proyectil en el canal raquídeo.

El paciente previo a la cirugía presentaba, paraparesia 1-5 bilateral, hiperreflexia y clonus bilateral, hipoestesia mal sistematizada de 16 hacia abajo potenciales evocados somatosensoriales tibiales posteriores abolidos, e incontinencia urinaria. El paciente se prepara para cirugía, extracción del proyectil y transposición de epiplón a canal raquídeo sobre médula, - - T5-T6, realizándose en septiembre 8 de 1988, su evolución posoperatoria fué la siguiente:

1 día de operado: sin cambios

del 20. día hasta el 21 de septiembre, sin cambios.

Nov. 8 de 1988, discreta mejoría en la sensibilidad, paraparesia 2-5, hiperreflexia y control de esfínteres.

Abril 4 de 1989: Sin cambios clínicos, potenciales evocados, abolidos.

Los dos pacientes han sido seguidos hasta el momento sin mostrar ningún cambio, con respecto a la última nota.

**DISCUSION**

Es evidente que aunque no ha habido una mejoría notable, si ha habido cambios en los datos clínicos de los pacientes.

En el primer caso, con mejoría en las funciones mentales, sin mayor deterioro motor, aunque continúa con la misma dosis de medicamentos que antes de la operación, pero ha mejorado y ha detenido el proceso de la enfermedad, que puede ser también la evolución natural de la enfermedad, con remisiones y exacerbaciones, pero puede ser debido al trasplante, aunque no se han tomado niveles sericos ni en líquido cefalorraquideo de catecolaminas, dopamina ni sus metabolitos, la funcionalidad del trasplante queda en duda.-- La mejoría evidente, puede ser como ya se ha mencionado, por la lesión al sitio quirúrgico por desencadenar respuesta del huésped, posterior al trauma o por sobrevivencial del tejido y productor de catecolaminas.

En el segundo caso, existió también mejoría en la sensibilidad, motricidad y control de esfínteres, probablemente y con más posibilidad por la extracción del proyectil sobre el canal raquideo, pero es innegable el aumento de vascularidad proporcionado por el epiplón, es un factor que ayuda a evitar mayor deterioro.

Futuros estudios y trabajos nos proporcionaran mayores datos con respecto a estos procedimientos.

## CONCLUSIONES

Como hemos visto el interés por el trasplante neuronal y la reconstrucción del sistema nervioso humano, es una búsqueda desde hace mucho tiempo, - pero al mismo tiempo es un tema nuevo en la medicina por su aplicación clínica reciente.

La manera y forma como actúan hasta el momento el trasplante, son varios: integración al tejido y reconstrucción de vías lesionadas, que tiene mejor resultado cuando el trasplante es de tejido fetal, autonomía de los tejidos y sobrevivencia del mismo con producción de o de las sustancias deficitarias en la enfermedad tratada, como sucede en la enfermedad de Parkinson y en la diabetes insípida que sufren en forma congénita las ratas Brattleboro, esta autonomía sirve para producir, las sustancias actuando como bombas de secreción, de déficits específicos.

Debemos tener en cuenta que para lograr una completa integración del tejido este debe ser en todos los sentidos, bioquímicos, anatómicos, eléctricos, y fisiológicos y los que aún en estos momentos no logramos comprender - en la fisiología cerebral, como serían los ciclos circadianos o funciones como la memoria y el aprendizaje.

El sitio del trasplante, la edad del donador y del huésped, deben ser considerados en forma individual, para lograr el éxito.

Se debe tener en cuenta que el cultivo de células y el manejo por medio de ingeniería genética, abre un camino para la restitución de sitios específicos con déficits neuronales, tanto orgánicos como hormonales, por el momento solo en animales se ha experimentado pero en un futuro no lejano será con humanos.

La preparación del tejido, para crear cada día un tejido más puro y resistente, al trauma y manejo quirúrgico así como a las condiciones del huésped es también un campo, con múltiples caminos por seguir.

Al mismo tiempo el poder ayudar al trasplante a sobrevivir con la aplicación de sustancias que aumenten la capacidad regeneradora del sistema nervioso, como el factor de crecimiento neuronal, que se supone se produce cuando hay trauma en el sistema nervioso, que hasta el momento no ha sido identificado, pero que se supone pudiera ser, una sustancia similar a la bombesina

o al Peptido vasointestinal, es también un área que hay que investigar.

El trasplante de nervio periférico, es un campo en el cual se han logrado éxitos, pero aún hay un camino amplio por recorrer.

El trasplante de médula espinal, en pacientes con lesión medular debido a varias patologías, es también un campo difícil de abordar, que apenas en experimentos animales se ha logrado la sobrevivencia del trasplante, pero que aún en el ser humano no se ha realizado, quizá con los métodos antes mencionados de selección cuidadosa del paciente, cultivo de células o ingeniería genética, más factores de crecimiento neuronal, logren buenos resultados.

Así mismo el trasplante de epiplón a áreas con déficit vasculares o isquémicas pueden ayudar a evitar un mayor deterioro, o como factor vascular que pueda ayudar al trasplante a sobrevivir.

Como vemos son múltiples los campos que se pueden abarcar en el trasplante neuronal, hipófisis, hipotálamo, sistema nigroestriado, médula espinal y nervio periférico, con lo que se abre una nueva área de investigación médica con mayores posibilidades que antaño.

Por lo que no debemos cerrarnos a la nueva era que a pasos agigantados se acerca y al escepticismo e incredulidad con lo que ahora vemos este tema, los cuales deben ser cambiados por el entusiasmo, alegría y esperanza con el que nuestros antecesores, tuvieron al realizar, los trabajos que descubrieron las vías, centros y sistemas que comprenden nuestro sistema nervioso. -- Ellos lo describieron para nosotros, nosotros lo debemos manejar para las futuras generaciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abraham J, Paterson A, et al: Omento-myelo-synangiosis in the Management of Chronic Traumatic Paraplegia: Case report. *Paraplegia* 25: 44-49, 1987.
2. Aguilar F, Mateos JH. Transplante neuronal, Investigación básica y perspectivas clínicas. *Rev. Med. IMSS* 26: 255-262, 1988.
3. Akalan N, Pamir N, et al. Fetal pituitary Transplants into the Hypothalamic area hypophysectomized rats. *Surg Neurol* 30: 342-349 1988.
4. Backlund EQ, Granberg PQ, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism. *J. Neurosurg* 62: 169-173, 1985
5. Beebe BK, Møllgaard K, et al. Ultrastructural evidence of synaptogenesis in the adult rat dentate gyrus from brain stem implants. *Brain Research* 167:391-395, 1979.
6. Benedetti A, Colombo F, et al. Stereotatic adrenal medullary autotransplantation into caudate nucleus for Parkinson's disease. IX - congreso International of Neurological Surgery, Nueva Delhi, India, 1989: *Memories* 4.
7. Benfey M, Aguayo AJ. Extensive elongation of axons from rat brain into peripheral nerve grafts. *Nature* 296: 150-152, 1982.
8. Bjorklund A, Stenevi U. Growth of transplanted monoaminergic neurons into the adult hippocampus along the perforant path. *Nature* 262: 787- 790, 1976.

9. Bjorklund A, Kromer LF. Cholinergic reinnervation of the rats hippocampus by septal implants is stimulated by perforante path lesion. *Brain Research* 173: 57-64, 1979.
10. Bjorklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Research* 177: 555-560, 1979.
11. Bjorklund A, et al. Development and growth of axonal sprouts from - noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurones in the rat spinal cord. *Brain Research* 31: 21-33, 1971.
12. Bohn M, et al. Adrenal medulla grafts enhance recovery of striatal - dopaminergic fibers. *Science* 231: 913-915, 1987.
13. Carvey P M, et al. Biochemical and immunochemical characterization of ventricular CSF from Parkinson's disease (PD) patients with adrenal-medulla transplants in the patients. *Neurology* 38 (Suppl 1) 144, 1988.
14. Carvey et al. The effects of adrenal medulla transplant into the ventricle of the normal rat. *Neurology* 38 (suppl 1) 145, 1988.
15. Cook P, et al. A transplant system for study of hormonal control of - growth of fetal rat tissues: Effects of hypophysectomy, growth hormone, prolactin and thyroxine. *Endocrinology* 112: 806-812, 1983.
16. Check William. Use of omentum for stroke: dream or reality?. *JAMA*. 248: 155-161, 1982
17. Chen Z, et al. Experimental study of pituitary transplantation. IXth. congresso International of Neurological surgery. N. Delhi, India 1989. *Memories* 4.

18. Chengji L, et al. Histological observations on pituitary transplantation in rabbits. IXth. Congresso international of neurological surgery. Nueva Delhi, India. 1989 Memories 3.
19. Dao-Kun L, et al. Study of spinal cord edema: electron microscope and CT observations following experimental transplantation to the acutely traumatized spinal cord in rabbits. IXth. Congresso International of Neurological surgery. Nueva Delhi, India. 1989. Memories 10.
20. Das G.D., Hallas B. Transplantation of Brain tissue in the Brain of adult rats *Experientia* 34: 1304-1306, 1978.
21. Das G. Extraparenchymal neural transplants: their cytology and survival. *Brain Research* 241: 182-186, 1982.
22. David S, Aguayo A. Axonal elongation into peripheral nervous system-"Bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science* - 214: 931-933, 1981
23. Drucker-Colin R, et al. Letter to the editor. *N. Inglaterra J. Med.* 317: 1093, 1987.
24. Erickson R, et al. The effect of fetal Hypothalamus grafts on weight gain resulting from lesions of the ventromedial Hypothalamus. *J Neurosurg* 68: 112-116, 1988.
25. Factor S, et al. To the editor. *N England J Med* 317: 1091, 1987.
26. Fernandez E, Pallini R. Connective tissue scarring in experimental spinal cord lesions: Significance of dural continuity and role of epidural tissues. *Acta Neurochirur.* 76: 145-148, 1985.

27. Fernandez E, et al. Peripheral nerve autograftings to the rat spinal cord: effect of topically administered nerve growth factor. IX th. congresso International of Neurological Surgery. Nueva Delhi, India-1989. Memories 2.
28. Fsshman P. Neural transplantation. Neurology 36: 389-392, 1986.
29. Fred W, et al. Transplanted adrenal chromaffin cells in rat reduce - lesion-induced rotational behavior. Nature 292: 351-352, 1981.
30. Freed W, et al. Catecholamine content of intracerebral adrenal medulla grafts . Brain Res. 269: 184-189, 1983.
31. Freed W, et al. Intrastratial adrenal medulla grafts in rats. J Neurosurg. 65: 664-670, 1986.
32. Gash DM, et al. Amitotic neuroblastoma cells used for neural implants in monkeys . Science 233: 1420-1421, 1986.
33. Gash DM, et al. Functional development of grafted vasopressin neurons Science 210: 1367-1368, 1980.
34. Goetz C. Efficacy of intrastratial adrenal medulla transplant in Parkinson's disease. Neurology 38 (Suppl 1) 142, 1988.
35. Goetz CG, et al. Multicenter study of autologous adrenal medullary - transplantation to the corpus striatum in patients with advanced - Parkinson's disease. N England J Med. 320: 337-341, 1989.
36. Goldsmith H. Omental transposition to the brain and spinal cord. Surg Rounds, June: 22-33, 1986.

ESTA TESIS HA DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

37. Goldsmith H, et al. Spinal cord vascularization by intact omentum. - Am. J. Surg. 129: 262-265, 1975.
38. Goldsmith H, Steward E. Vascularization of brain and spinal cord by intact omentum. Appl Neurophysiol. 47: 57-61, 1984.
39. Goldsmith H, et al. Early application of pedicled omentum to the acutely traumatized spinal cord. Paraplejia 23: 100-112, 1985
40. Goldsmith H, et al. Lipid angiogenic factor from omentum. JAMA. 252-2034-2036, 1984.
41. Goldsmith H, et al. Omental transposition to the chronically injured human spinal cord. Paraplejia 24: 173-174, 1986.
42. Guteman M, et al. PET studies of Parkinsonian patients treated with autologous adrenal implants. Neurology 38 (Suppl 1) 144, 1988.
43. Halasz H, et al. Further studies on the hormone of the anterior -- pituitary transplanted into the hypophysiotrophic area of the rat - hypothalamus. Endocrinology 77: 343-354, 1965.
44. Iacono R. Neurosurgical forum. J Neurosurg 68: 158, 1988.
45. Itakura t, et al. Autotransplantation of the superior cervical ganglion into the brain. L Neurosurg 68: 955-959, 1989.
46. Jankovic J. Neural transplants in the treatment of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. In Parkinson's Disease - and movements disorders, edited by Jankovic J and Tolosa E. By Urban & Schwarzenberg, 1988. Baltimore - Munich.

47. Kolarik J, et al. Transplantation of embryonic brain tissue (EBT) - into the schizophrenic brain. IXth. Congresso of Neurological Surgery Nueva Delhi. India 1989 Memories 2.
48. Korfali e, et al. Effects of neuronotrophic factors on adrenal medulla grafts implanted into adult rat brains. Neurosurg 22: 994-998, 1988.
49. Krieger DT, et al. Brain grafts reverse hypogonadism of gonadotropin releasing hormone deficiency. Nature 298: 468-471, 1982.
50. Lieberman A, et al. Adrenal medullary to caudate nucleus transplant- as an effective treatment for advanced Parkinson's disease. Neurology 38 (Suppl1) 142, 1988.
51. Lindvall O, et al. Transplantation in Parkinson's disease: Two cases of adrenal medullary grafts to the putamen . Ann Neurol 22: 457-468-1987.
52. Lopez - Lozano JJ, et al. Preparation of Adrenal medullary tissue for transplantation in Parkinson's disease: a new procedure. J Neurosurg- 71: 452-454, 1989.
53. Lund R, Hascka S. Transplanted neural tissue develops connections - with host rat brain. Science 193: 582-584, 1976.
54. Madrazo I, et al. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's-Disease. N Englan J Med. 318: 51, 1988.
55. Madrazo I, et al. Open microsurgical autografts of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. N England J Med. 316: 831-834, 1987.

56. Oblinger M, et al. Neocortical transplants in the cerebellum of the rat: their afferents and efferents. *Brain Res.* 189: 228-232, 1980.
57. Olanov CW, et al. Autologous transplantation of adrenal medulla to caudate nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 38 (Suppl 1) 142, 1988.
58. Osserman E. To the editor. *N England J Med.* 317: 1093, 1987.
59. Pallini R, et al. Embryonic neural tissue transplantation to the injured rat spinal cord. IXth. Congresso of Neurological Surgery. Nueva Delhi. India. 1989. *Memories* 3.
60. Pallini R, et al. Studies on embryonic transplants to the transected spinal cord of adult rats. *J Neurosurg.* 70: 454-462, 1989.
61. Peen R, et al. The adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease; clinical observations in five patients. *Neurosurg.* 22 999-1004, 1988.
62. Petterson D, et al. Autopsy findings in a patient that had an adrenal to brain transplant for Parkinson's disease. *Neurology* 38 (Suppl 1)-144, 1988.
63. Perlow M, et al. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science* 204. 643-647-1979.
64. Plunkett R, et al. Implantation of dispersed cells into primate brain *J Neurosurg.* 70: 441- 445, 1989.

65. Reir P, Perlow M, Guth LL. Development of embryonic spinal cord -- transplants in the rat. *Dev Brain Res.* 10: 201-218, 1983.
66. Roy A, et al. Neural transplantation for Parkinson's disease. *Neurosurgical forum.* 69: 807-810, 1988.
67. Rosenstein J, Brightman M. Intact cerebral ventricle as a site for - tissue transplantation. *Nature.* 276 : 83- 85, 1978.
68. Silani V, et al. Monitoring of viability and interactions between - donor adrenal medullary cells and caudate nucleus in coculture after an autograft procedure for Parkinson's disease. *Neurology* 38 (Suppl- 1), 145, 1988.
69. Sladeck J. Dramatic results with brain grafts. *Science* 237: 245-247, - 1987.
70. Sladeck J, Shoulson I. Neural transplantation: a call for patience - rather than patients. *Science* 240: 1386-1388, 1988.
71. Sladeck J, et al. Nerve-cell grafting in Parkinson's Disease. *J Neuro surg* 68: 337-351, 1988.
72. So KF, Aguayo AJ. Lengthy regrowth of cut axons from ganglion cells - after peripheral nerve transplantation into the retina of adults rats. *Brain Res.* 328: 349-354, 1985.
73. Sunde N, Zimmer J. Transplantation of central nervous tissue . *Acta - Neurol Scandinav.* 63: 323-335, 1981.
74. Tanner C, et al. Behavioral aspects of intrastriatal adrenal medulla transplants surgery in Parkinson's disease. *Neurology* 38 (Suppl 1): 143, 1988.

75. Tinter R, et al. Adrenomedullary transplantation in Parkinson'S Disease: Quantitative neurologic and biochemical Investigation. Neurology 38 (Suppl1): 143, 1988.
76. Tischler A, et al. Nerve growth factor-Induced neurite outgrowth from normal human chromaffin cells. laboratory invest. 43 No. 5: 399-408, -1980.
77. Tulipan N, et al. Pituitary transplantation: part 1. Neurosurg 16:331-335, 1985.
78. Venna N. To the editor. N England J Med. 317: 1092, 1987.
79. Watts R, et al. Autologous adrenal-caudate transplantations in patients with Parkinson'S disease. Neurology 38 (Suppl1): 143, 1988.
80. White R. To the editor. N England J Med. 317: 1092, 1987.
81. Wu BŞ, et al. Transplantation of fetal brain tissue to treat paraplegia IX th. Congresso International of Neurological Surgery. Nueva Delhi, India. 1989 Memories 2.
82. Yazargil G, et al. Experimental intracranial transplantation of autogenic omentum majus. J Neurosurg 39: 213-217, 1974.
83. Zager E, Black P.' Neural transplantation. Surg Neural 29: 350-366, -1988