

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

SECRETARÍA DE LA ADMINISTRACIÓN INTERIOR Y GENERAL DE ASUNTOS SOCIALES

CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO

DE

BIOLOGO

PRESENTA

DIANA JASSO LOPEZ

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

JUNIO DE 1991.



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 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

	PAG.
PREFACIO.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
I - SISTEMA MOTOR.....	7
a) Componentes del sistema motor.....	7
b) Ganglios Basales.....	8
b.1) Estriado.....	11
b.2) Globo Pálido.....	13
b.3) Tálamo.....	13
b.4) Núcleo Subtalámico.....	14
b.5) Sustancia nigra.....	14
c) Relación de los ganglios basales con el sistema motor.....	18
II - ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	20
III - MODELOS PARA EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	24
a) Lesiones específicas de la sustancia <u>nigra</u>	24
b) Modelo de conducta de giro.....	25
b.1) Sustancia <u>nigra</u> y conducta de giro.....	26
b.2) Modelos de conducta de giro dependientes de dopamina.....	27
b.3) Modelos de conducta de giro dependientes de GABA.....	28

IV - MPTP Y PARKINSON.....	31
a) La administración de MPTP como modelo de la enfermedad de Parkinson.....	31
b) Metabolismo del MPTP y mecanismo de acción.....	34
V - NEUROTRANSMISORES.....	38
a) Dopamina.....	38
a.1) Características generales.....	38
a.2) Metabolismo.....	39
a.3) Receptores dopaminérgicos.....	41
b) GABA.....	42
b.1) Características generales.....	42
b.2) Metabolismo.....	42
b.3) Receptores.....	44
ANTECEDENTES INMEDIATOS DE ESTE TRABAJO.....	46
OBJETIVOS.....	47
HIPOTESIS DE TRABAJO.....	48
MATERIALES Y METODOS.....	49
a) Inyección estereotáxica.....	49
b) Evaluación conductual.....	49
c) Estudio histológico.....	50
d) Administración del Haloperidol.....	50
e) Determinación de la actividad de la GAD.....	50
RESULTADOS.....	52
a) Efectos sobre la conducta motora producidos por el MPP+.....	52
b) Efecto del haloperidol sobre la conducta motora inducida por MPP+.....	54
c) Estudio histológico de la zona inyectada.....	55

d) Actividad de la GAD en el estriado y la sustancia <u>nigra</u> a diferentes tiempos de la administración intranigral de MPP+.....	60
DISCUSION.....	63
a) Conducta de giro inducida por la administración intranigral de MPP+.....	63
b) El haloperidol no modifica la conducta de giro inducida por la administración intranigral de MPP+.....	65
c) Estudio histológico de la lesión producida en la sustancia <u>nigra</u> por el MPP+.....	66
d) Decremento de la actividad de la GAD en la sustancia <u>nigra</u> después de administrar el MPP+ intranigral.....	67
CONCLUSIONES.....	71
REFERENCIAS.....	72

PREFACIO

El movimiento es una característica importante para la sobrevivencia de todos los organismos, ya que la constante interacción de los seres vivos con el medio ambiente y su adaptación al mismo, están dados de alguna manera por sus movimientos. De aquí la importancia que tiene el estudiar los tipos de movimientos llevados a cabo por los organismos, vistos como el resultado de una necesidad de la ejecución de funciones específicas, así como también los mecanismos que subyacen en la ejecución de los mismos, ya que constituyen "respuestas" fisiológicas integrativas muy complejas, cuyo resultado final es una acción particular.

A través de la escala evolutiva se presentan diferentes mecanismos de expresión de los movimientos, y al mismo tiempo conforme se avanza en la escala filogenética el tipo de movimientos expresados por los organismos es cada vez más complejo, lo cual va aunado al desarrollo de las estructuras necesarias para que estos se lleven a cabo.

En los vertebrados, la contracción y relajación de los músculos es lo que en último término permite que se produzcan los movimientos, y a su vez la contracción muscular obedece a ciertos parámetros que son controlados por el sistema nervioso.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson se ha caracterizado como un desorden neurológico del movimiento, los individuos que la padecen tienen alteraciones motoras como temblor, rigidez, y bradicinesia, además presentan pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra compacta. Las causas de dichas alteraciones no están claras.

En el estudio de la enfermedad de Parkinson, fue muy importante el hallazgo de que la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) causa en humanos la sintomatología del Parkinson idiopático, por lo que el MPTP ha sido ampliamente utilizado para desarrollar modelos tanto *in vivo* como *in vitro* para el estudio de esta enfermedad. Se sabe que el MPTP se transforma en el cerebro al ion 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺), y este ion causa la muerte de neuronas dopaminérgicas.

En la presente tesis se estudio el efecto que tiene el MPP⁺ al administrarlo intracerebralmente en ratas. Esta droga se inyectó directamente en la sustancia nigra reticulada (SNR) de manera unilateral y se observó que las ratas presentaron conducta de giro contralateral al lado inyectado. Se realizó un estudio histológico de la zona de inyección y se observó que el MPP⁺ lesionó las células de la SNR. Ya que la SNR presenta gran cantidad de terminales GABAérgicas, se cuantificó la actividad de la glutamato Descarboxilasa de esta región y se encontró que estaba muy disminuida. De estos hallazgos se dedujo que el MPP⁺ podría dañar a las neuronas GABAérgicas de la SNR, lo cual indica que esta droga no afecta selectivamente a neuronas

dopaminérgicas.

INTRODUCCION

I - SISTEMA MOTOR

a) Componentes del sistema motor

El sistema motor de los mamíferos consta de circuitos neuronales separados que se relacionan entre sí, por lo que se hace imposible atribuir funciones motoras específicas a estructuras individuales. Las áreas donde se localizan los circuitos neurales que intervienen en el movimiento son las siguientes:

i) Médula espinal, donde se localizan las motoneuronas de los nervios periféricos, por lo cual constituye la vía final común de todos los procesos motores. Ahí se llevan a cabo las respuestas más estereotipadas y automáticas a los estímulos externos, denominadas respuestas espinales reflejas.

ii) Tallo cerebral, el cual integra las señales motoras provenientes de estructuras superiores y la información que asciende por la médula espinal. Aquí se procesa la información relacionada con los núcleos nerviosos craneales y la información necesaria para el ajuste de la postura.

iii) Corteza cerebral motora, donde ocurren complejos fenómenos de integración y salen eferentes que llevan información motora hacia el tallo cerebral, a otras estructuras subcorticales y a la médula espinal.

iv) Áreas corticales premotoras, que están conectadas a las cortezas prefrontal y posterior y sirven para la identificación

de señales en el espacio, para escoger un curso de acción y para la programación del movimiento.

Además de estos niveles jerárquicos de control de la actividad motora, tanto el cerebelo como los ganglios basales desempeñan una función importante en el control del movimiento: el cerebelo ajusta las acciones del tallo cerebral y de la corteza motora, y los ganglios basales procesan información procedente de varias áreas corticales y ejercen su acción principalmente sobre las áreas premotoras de la corteza cerebral.

b) Ganglios Basales

Los ganglios basales se han definido como un grupo de núcleos subcorticales interconectados que se extienden por el telencefalo, el diencefalo y el cerebro medio (Albin et al, 1989). Este sistema incluye el tálamo, el cuerpo estriado, el globo pálido, los núcleos subtalámicos y la sustancia nigra.

La importancia de la participación de los ganglios basales en la conducta motora se hizo evidente a raíz de estudios clinicopatológicos, que revelaron una correlación entre lesiones de núcleos específicos de este sistema y el surgimiento de desórdenes motores como: acinesia, movimientos involuntarios, pérdida de la postura corporal, del equilibrio y del tono muscular (Deniau y Chevalier, 1984).

Para poder valorar el papel que desempeñan los ganglios basales en la conducta motora es necesario tomar en consideración las relaciones que existen entre sus núcleos, así como sus eferentes hacia otros sitios (Fig. 1).

El sistema de los ganglios basales mantiene un tipo de organización jerárquica donde la parte de entrada la constituye el estriado y las partes de salida son el segmento interno del globo pálido, la sustancia nigra recicuada y los núcleos talámicos (Deniau y Chevalier, 1984; Albin et al, 1989).

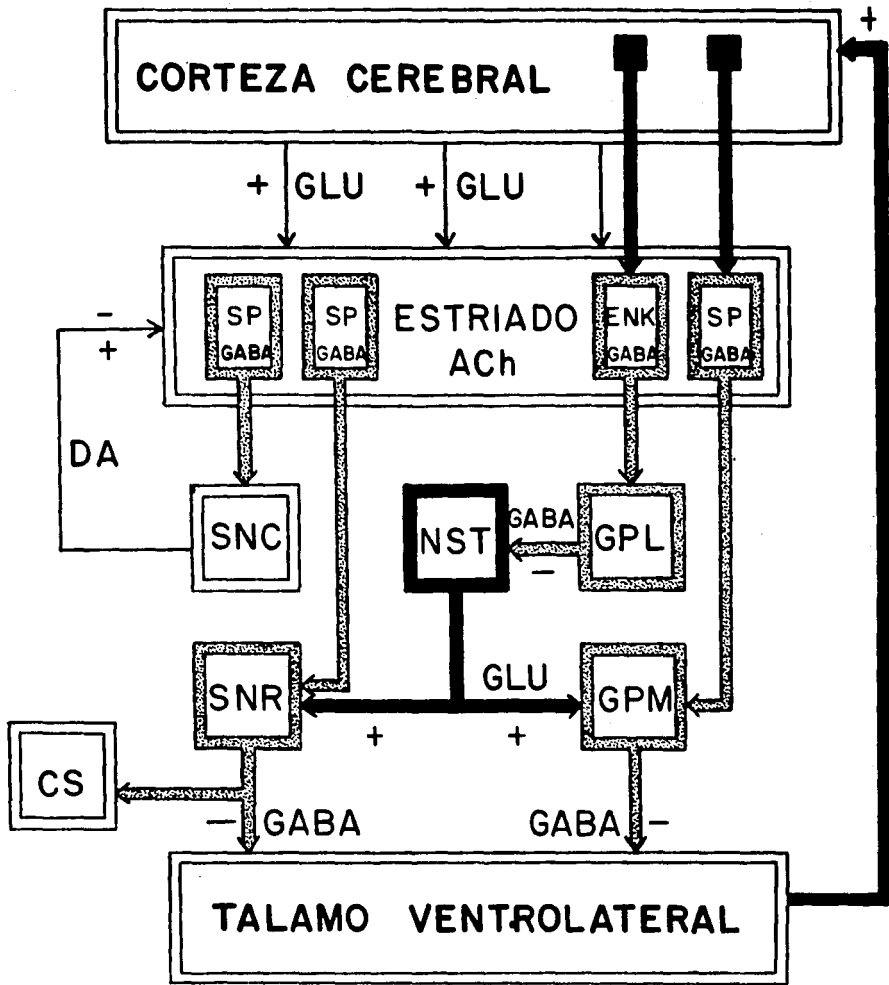


Figura 1 Diagrama de las relaciones de los ganglios basales (Tomado de Albin et al, 1989). Abreviaturas: SNC, sustancia nigra compacta; SNR, sustancia nigra reticulada; NST, núcleo subtalámico; GPL, globo pálido lateral; GPM, globo pálido medial; CS, colículo superior; GLU, glutámico; GABA, ácido γ -aminobutírico; ACh, acetilcolina; ENK, encefalina; SP, sustancia P; DA, dopamina. \rightarrow representa neuronas y proyecciones excitadoras; \dashrightarrow representa neuronas proyecciones inhibitorias.

b.1) Estriado

En la rata el estriado se denomina caudado-putamen ya que no presenta la subdivisión que se observa en primates y en algunos otros mamíferos, donde las fibras de proyección están unidas en una lámina masiva que se denomina cápsula interna, la cual divide al estriado en el núcleo caudado dorsomedial y el putamen ventrolateral (Heimer et al. 1985).

Dentro de los ganglios basales el estriado es el núcleo que presenta una mayor aferencia. Recibe conexiones principalmente de la corteza cerebral, el núcleo intralaminar talámico y la sustancia nigra; otras vías aferentes provienen de la amígdala y del núcleo café dorsal del cerebro medio.

Anatómicamente es la inervación más extensa del estriado proviene de la corteza cerebral (Gerfen, 1987), vía que utiliza como neurotransmisor a un aminoácido excitador, el L-glutamato o el L-aspartato (Wood et al. 1979) y hace contacto sináptico con las espinas dendríticas de las neuronas estriatales, con las neuronas de salida estriatonigrales (Bassier et al. 1982) y con las interneuronas colinérgicas estriatales (Scatton, 1987). También se ha visto que esta vía podría influir en la liberación de dopamina de la vía nigroestriatal (Roberts et al. 1979).

Se ha denominado "estriado límbico" al núcleo accumbens junto con el conjunto parvicelular del tubérculo olfatorio, ya que reciben proyecciones de la amígdala, hipocampo, corteza fronto-cingulada y estructuras del tallo cerebral que se encuentran dentro de la circuitería del sistema límbico.

La conexión talámico-estriatal se origina de grupos celulares

del núcleo intralaminar del tálamo y de grupos celulares talámicos no específicos.

La proyección nigroestriatal se origina de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Andén en 1966 y Ungerstedt en 1971 (Nauta y Domesick, 1984) subdividieron el sistema nigroestriatal dopaminérgico en:

1) Sistema nigroestriatal de las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia nigra (grupo de células A9) el cual termina dentro de los estriosomes (Agnati et al, 1982).

2) Sistema mesolímbico, que se origina del grupo de células dopaminérgicas A10, que en la rata forman una gran protrusión en forma de cuña en la parte media de la pars compacta de la sustancia nigra, centro de el área ventral tegmental de Tsai (AVT). Este sistema proyecta a la cuarta parte ventral de la longitud entera del estriado, y se extiende dorsalmente sobre la mitad del caudado-putamen, donde se sobrepone con la proyección nigroestriatal del grupo de células A9. El sistema mesolímbico recibe aferentes descendentes de la región preóptica, hipotálamo, sustancia innominata y amígdala.

El estriado manda una proyección GABAérgica a la sustancia nigra, que en la rata se encuentra topográficamente organizada, y se regula principalmente por interneuronas GABAérgicas y colinérgicas (Ellenbrook et al, 1986), y también manda proyecciones peptidérgicas a la parte ventral-anterior del globo pálido externo.

b.2) Globo pálido

El globo pálido está localizado en la parte medial del núcleo lentiforme (Carpenter, 1981), y se encuentra dividido en una parte interna y otra externa por una lámina de fibras mielinizadas (Heimer et al, 1985).

El globo pálido recibe aferentes del tálamo y del estriado anterior que contienen GABA, encefalina, dinorfina y sustancia P.

Las proyecciones pálido talámicas se originan de ambos segmentos del pálido. El segmento externo proyecta hacia el núcleo reticular talámico y hacia el núcleo subtalámico, y el segmento interno proyecta hacia tres sitios talámicos: núcleo ventral anterior y ventral lateral (VA/VL), centro mediano y núcleo lateral habenuar. El globo pálido también manda proyecciones a la sustancia nigra, a varias estructuras límbicas y a las regiones medias de la corteza cerebral.

b.3) Tálamo

El tálamo se divide en 6 núcleos: lateral, medial, anterior, intralaminar, medio y reticular. El núcleo lateral se divide en una porción ventral y otra dorsal, lo que da lugar a los núcleos ventral anterior y ventral lateral (VA/VL); el núcleo ventral lateral recibe inervación del cerebelo y de la sustancia nigra reticulada y proyecta a la corteza motora y al gyrus precentral, y el ventral anterior recibe aferentes del globo pálido y proyecta a la corteza premotora.

b.4) Núcleo Subtalámico

Es un núcleo ovoide parcialmente embebido en la parte consomedial del pedúnculo cerebral (Heimer et al. 1985). Recibe proyecciones del segmento del pálido externo y de la corteza motora y premotora (Hartmann-von et al. 1979), manda proyecciones hacia ambos segmentos palidales, sustancia nigra reticulada, complejo VA-VL del tálamo y al núcleo pedunculopontino.

b.5) Sustancia nigra

La sustancia nigra fue descrita por Vicq d'Azyr en 1786 y su nombre se debe a que posee una pigmentación que se da como resultado de su alta concentración de neuromelanina (Dray y Straughan, 1976a). Este núcleo descansa dorsalmente al crus cerebri, ventralmente al lemnisco medio y medialmente está bordeado por el área ventral tegmental, la cual se continúa con la zona compacta de la sustancia nigra.

En la sustancia nigra las neuronas se organizan en tres capas: pars compacta, porción dorsal de la pars reticulada y capa más ventral, donde las dendritas corren paralelas al crus cerebri. La pars compacta de la sustancia nigra tiene neuronas dopaminérgicas A9, y en la pars reticulada prevalecen neuronas no dopaminérgicas del grupo de células A10. Dentro de la sustancia nigra se ha denominado pars lateralis a una masa elíptica pequeña de neuronas que descansan lateralmente a la pars compacta y pars reticulada y que presenta conexiones con la pars reticulada.

Con base en su tamaño se han descrito 3 tipos de neuronas dentro de la sustancia nigra (Carpenter, 1981):

a) Neuronas de tamaño grande (45 a 74 μm) distribuidas exclusivamente en la pars reticulada, que se encuentran envueltas por una delgada capa astrocítica y embebidas en neuropilo de pequeñas fibras desmielinizadas.

b) Neuronas de tamaño mediano (19 a 46 μm) que están estrechamente agrupadas en la pars compacta, separadas por una delgada cubierta astrocítica; estas se han identificado como neuronas de proyección.

c) Neuronas pequeñas (11 a 26 μm) que se consideran interneuronas, localizadas tanto en la pars compacta como en la pars reticulada.

La zona compacta de la sustancia nigra esta compuesta, en su mayor parte, por neuronas dopaminérgicas y la zona reticulada contiene un tercio del total de dopamina de la sustancia nigra y neuronas serotoninérgicas (Heimer et al. 1985). La mayor concentración de GABA está en la región de la unión entre la zona reticulada-zona compacta y la parte medial de la zona reticulada (Carpenter, 1981). Por lo que respecta a los péptidos, en la sustancia nigra se ha descrito la presencia de encefalina en la pars reticulada, somatostatina en la pars lateralis y colecistoquinina en algunas neuronas situadas en la pars compacta (Graybiel, 1984). Dentro de la sustancia nigra también se ha informado la presencia de sistemas intrínsecos de acetilcolina y glicina.

La sustancia nigra recibe proyecciones GABAérgicas masivas del estriado, que se encuentran organizadas topográficamente. Las fibras de la cabeza de este núcleo proyectan al tercio más rostral de la sustancia nigra y las fibras del putamen proyectan a los dos tercios caudales (Carpenter, 1981). Se cree que la dinorfina y la sustancia P, que se han localizado dentro de la sustancia nigra, se encuentran en fibras provenientes en parte del estriado.

Otras vías hacia la sustancia nigra se originan en el segmento externo del globo pálido, núcleo subtalámico y áreas prefrontales de la corteza cerebral, que proyectan a la pars reticulada. Además, el grupo de células dopaminérgicas A10 recibe suministro de los grupos de células olivares y mesencefálicas que proyectan rostralmente sobre el haz medial del cerebro anterior.

La proyección eferente nigroestriatal se origina en su mayor parte de la pars compacta de la sustancia nigra, así como también del grupo de células dopaminérgicas A10 y de células más dispersas de la pars reticulada, que parecen ser células dopaminérgicas (Nauta y Domestik, 1984). Los suministros dopaminérgicos de la sustancia nigra hacia el estriado se distribuyen tanto en los parches como en la matriz de esta estructura. Las proyecciones dopaminérgicas de la pars compacta se dirigen preferencialmente hacia los parches y las proyecciones no dopaminérgicas del AVT y de la sustancia nigra se distribuyen principalmente en la matriz estriatal (Gerfen, 1987). La proyección GABAérgica nigrotalámica se origina en la pars reticulada y se distribuye ampliamente en el núcleo ventral

talámico y en una menor proporción en la zona paralamelar del núcleo mediodorsal. De la pars reticulada también surge la proyección nigrotectal no dopaminérgica que se distribuye en la parte media del colículo superior.

La conexión nigrocortical en la rata se origina, en su mayor parte, del área ventral tectental y se distribuye en la corteza anteromedial. La sustancia nigra también envía fibras a otras estructuras corticales y subcorticales que controlan los movimientos de los ojos (Everts y Wise, 1984).

Las fibras dopaminérgicas A10 del AVT proyectan al núcleo central de la amígdala, al núcleo lateral habenular y a la estria terminalis. Esta última proyección también incluye al área anterior amigdalóide, al núcleo de la banda diagonal y a la región septal. Del AVT también se origina una proyección, probablemente dopaminérgica que se distribuye al locus ceruleus y a la zona paramedial del cerebro medio (núcleo rafe dorsal, parte anterior del núcleo rafe medial y región medial del tectento).

c) Relación de los ganglios basales con el sistema motor

Las vías de salida más importantes de los ganglios basales son los núcleos talámicos VA/VL y medio dorsal (Albin et al, 1987), los cuales proyectan a la corteza prefrontal (vía que parece ser excitatoria (Araki y Endo, 1976)). A través de esta vía los ganglios basales tienen influencia sobre el control del movimiento, ya que no presentan ninguna proyección directa a la médula espinal. El cerebelo también se relaciona con la corteza motora a través del núcleo talámico ventral lateral.

Las señales relacionadas con el movimiento que se integran en la corteza cerebral llegan a las neuronas motoras por medio de los tractos corticobulbar y corticoespinal (Kandel y Schwartz, 1985). El tracto corticobulbar controla las neuronas que inervan los núcleos de los nervios craneales sensoriales y motores en el tallo cerebral, y de esta manera tiene influencia sobre los músculos de la cabeza y del rostro.

El tracto corticoespinal tiene su origen en las células piramidales de la capa V de la corteza motora, las cuales mandan axones que pasan a través de la cápsula interna y se unen al pedúnculo cerebral. En este punto algunas fibras se dirigen al núcleo rojo, y otras fibras descienden para formar las pirámides bulbares. Algunos axones dejan las pirámides y terminan en la formación reticular del núcleo medular, de donde surgen fibras que posteriormente se decusan dando lugar a 2 vías: el tracto corticoespinal lateral y el tracto corticoespinal ventral. Esta clasificación se debe a que el primero desciende por las columnas laterales de la médula espinal y el segundo por las columnas

ventrales. El tracto corticoespinal lateral proyecta a neuronas sensoriales del asta dorsal, a interneuronas de la zona intermedia y a neuronas motoras que inervan los miembros distales, y el tracto corticoespinal ventral proyecta a neuronas motoras ventromediales que inervan músculos axiales y proximales.

II - ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson, descrita por James Parkinson en 1817, se ha clasificado como un desorden neurodegenerativo de los ganglios basales. Ocurre en todo el mundo, aproximadamente en el 1% de la población mayor de 55 años, afecta a hombres y mujeres por igual (Zigmond y Stricker, 1989).

La enfermedad de Parkinson se incluye dentro de los desórdenes hipocinéticos. Los síntomas más sobresalientes son acinesia (pérdida de movimientos espontáneos), bradicinesia (movimientos lentos), rigidez y temblor conspicuo de las extremidades. Esta enfermedad se detecta comúnmente por la aparición de un temblor ligero en las manos, que después se extiende a labios, lengua y pies. En los estados tempranos de la enfermedad el temblor puede desaparecer cuando el enfermo ejecuta movimientos; sin embargo, al paso del tiempo, el temblor también persiste durante los movimientos voluntarios.

En el parkinsonismo la rigidez que se observa se debe a una actividad tónica inusual de las motoneuronas o cuando el músculo está en reposo y a un incremento pronunciado en la actividad muscular cuando el músculo se estira (Anderson, 1989). En los últimos estadios de la enfermedad los pacientes tienen anomalías posturales, así como movimientos lentos. Todas estas anomalías tienden a estar acompañadas por otros síntomas como son decremento de consumo de alimentos, depresión y lentitud general de procesos intelectuales. Todos los síntomas avanzan lenta pero inexorablemente y dan lugar a un estado final de acinesia completa, acompañada frecuentemente por demencia a

los 10 ó 15 años de los diagnósticos iniciales.

Al realizar el análisis postmortem de los cerebros de personas que tenían enfermedad de Parkinson se observaron anomalías neuroquímicas e histológicas, de las cuales la más severa es la pérdida degenerativa de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal. Esto se manifiesta como pérdida de células pigmentadas en la zona compacta de la sustancia nigra, que da lugar a un agotamiento masivo de la concentración de dopamina estriatal. Se observa que, de manera uniforme, los pacientes con síntomas ligeros tienen disminuciones del 70 al 80% de dopamina en el estriado y los pacientes que sufren acinesia severa comúnmente tienen 95% de disminución dopaminérgica.

El Parkinsonismo también se acompaña por pérdida de neuronas dopaminérgicas de los sistemas mesocortical, mesolímbico e hipotalámico; además hay pérdida de proyecciones que contienen norepinefrina del locus ceruleus y del sistema nervioso autónomo, y una aparente degeneración de proyecciones centrales que contienen serotonina. También se han observado cambios en sistemas no monoaminérgicos, como reducción de la actividad de la GAD en estriado y sustancia nigra (Lloyd y Hornykiewicz, 1973) y de la concentración de encefalinas, sustancia P, bombesina, colecistoquinina y neurotensina.

Se han tratado de explicar las causas de la enfermedad de Parkinson como una deficiencia del funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, que resulta en una serie de cambios complejos en la actividad de las eferentes estriatales: las proyecciones estriatales al globo pálido medial

y sustancia nigra reticulada son menos activas y la proyección al globo pálido lateral es más activa. Todo esto daría como resultado una desinhibición de los principales centros aferentes dentro de los ganglios basales y una mayor inhibición de la vía tálamo cortical (Albin et al. 1989)

La acinesia es el déficit motor principal en la enfermedad de Parkinson, y se cree que se debe a la severa pérdida de neuronas en la sustancia nigra compacta y el concomitante decremento de dopamina en el estriado. Este razonamiento se basa en el hecho de que en animales experimentales (monos), se produce acinesia por la destrucción bilateral de las vías nigroestriatales. El temblor y la rigidez se han clasificado como síntomas secundarios de esta enfermedad, que se expresan por la pérdida de influencia de los ganglios basales sobre otras estructuras, a lo cual se lo ha denominado "fenómeno de liberación". En lo que respecta a las anomalías posturales, su interpretación no está completamente clara. Se piensa que son un resultado secundario de la rigidez y de la acinesia o que se dan debido a que en los estados avanzados de la enfermedad se afectan otras áreas del cerebro, además de los ganglios basales (Rothwell, 1987; DeLong y Georgopoulos, 1991).

La participación del sistema nigroestriatal dopaminérgico en el Parkinson se hizo más clara cuando se confirmó que la administración de L-dihidroxitifenilalanina (L-Dopa), precursor de dopamina que atraviesa la barrera hematoencefálica, podía mejorar parcialmente la sintomatología de esta enfermedad. Cuando la L-Dopa se administra en conjunto con un inhibidor de su

descarboxilación periférica provoca reducción considerable de los síntomas neurológicos en un tercio de los enfermos tratados. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo (3 a 5 años) con L-Dopa resulta en una reducción gradual de su eficacia, y la mayoría de los síntomas regresan a los niveles que tenían antes de haber iniciado el tratamiento (Zigmond y Stricker, 1989).

III - MODELOS PARA ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se han creado modelos en animales para estudiar la enfermedad de Parkinson, se trata de imitar el daño neuroquímico más severo del Parkinson idiopático que, como ya se dijo, es la pérdida de neuronas de la vía nigroestriatal dopaminérgica. Estos modelos han permitido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos de dicha enfermedad.

a) Lesiones específicas de la sustancia nigra

En 1909 Bechterew observó que las lesiones bilaterales en la sustancia nigra daban lugar a una marcada inmovilidad en perros, y hacia 1934 Carey y De Jong informaron, que en monos se producía una hipotonía ligera cuando la sustancia nigra se lesionaba bilateralmente. Stern en 1966 con el mismo tipo de lesión también en monos, observó hipocinesia, la cual se evidenciaba por movimientos lentos y escasos y una tendencia a asumir posturas fijas (DeLong y Georgopoulos, 1981).

Ungerstedt, en 1971, realizó por primera vez experimentos de lesiones más selectivas del sistema de fibras dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, por medio de una toxina específica para neuronas dopaminérgicas, la 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Se observó que inyecciones unilaterales de 6-OHDA en la vía nigroestriatal daban lugar a deficiencias en la postura y en la movilidad, así como falta de percepción de estímulos sensoriales en el lado contralateral a la lesión (DeLong y Georgopoulos, 1981), lo cual se correlacionó con una pérdida de dopamina dentro del estriado ipsilateral a la lesión.

b) Modelo de conducta de giro

Los modelos de conducta de giro han aportado mucha información acerca de la neurofisiología y neurofarmacología de los ganglios basales, la cual se ha tratado de extrapolar al entendimiento de los desórdenes neurológicos del movimiento en humanos que reflejan disfunciones en este sitio.

La conducta de giro se define como un movimiento activo del animal en una dirección circular, es decir, que el animal es incapaz de moverse excepto en círculos. Este comportamiento puede estar acompañado de asimetría postural, en cuyo caso el diámetro del círculo generalmente es menor que la longitud entera del animal, y su cola se mantiene dentro del círculo.

La primera observación experimental, que posteriormente llevó al desarrollo de los modelos de conducta de giro, fue hecha en 1873, cuando Ferrier encontró que la estimulación unilateral del estriado del perro provocaba una severa asimetría contralateral, caracterizada por la aproximación de la cabeza al tronco (Pycock, 1980).

Estas y otras observaciones han indicado que los sitios que inician la conducta de giro están localizados dentro de los ganglios basales (Tabla I). Al respecto, se ha puesto particular interés en el sistema nigroestriatal ya que, como hemos revisado, esta conducta se ha asociado predominantemente con un desbalance de la actividad dopaminérgica entre los dos estriados. Sin embargo las vías neuronales a través de las cuales se expresa esta actividad motora no están muy claras.

Tabla I.- Sitios que dan lugar a conducta de giro

Sitio de estimulación	Respuesta conductual
En gato:	
Tegmento mesencefálico	Postura ipsilateral
Cerebro medio	" " " "
Núcleo amigdalóide	" " " "
Hipocampo	Movimientos contralaterales
Amígdala	de cabeza y algunos giros contralaterales
Núcleo caudado	Giro de cabeza, asimetría contralateral y algunas veces conducta de giro contralateral
Núcleo rojo	
Núcleo anterior talámico	Giro de cabeza, asimetría y conducta de giro contralateral
Tegmento dorsal o lateral del cerebro medio	
Tegmento ventromedial	
Sustancia <u>nigra</u>	

b.1) Sustancia nigra y conducta de giro

La estimulación eléctrica de la sustancia nigra, en la rata y en el gato, da lugar a desviación de la cabeza y conducta de giro contralateral al lado de la estimulación. Esta conducta es de giro cerrado, está asociada con un aumento de la liberación de dopamina en el estriado y puede ser bloqueada por la administración de antagonistas de receptores dopaminérgicos. La estimulación del área ventral mesencefálica de la formación reticular da lugar a giro ipsilateral, y se cree que esta conducta se asocia con las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales ascendentes.

Como era de esperarse, en general, los efectos de las ablaciones unilaterales o lesiones electrolíticas de varios sitios dentro de los ganglios basales, producen los efectos motores opuestos a los de la estimulación eléctrica.

Las lesiones electrolíticas nigrales originan una disminución del contenido de dopamina estriatal ipsilateral, por lo que se puede producir conducta de giro espontánea cuya dirección está críticamente determinada por el lugar y el área que abarque la lesión. La administración de agonistas dopaminérgicos a esas ratas ha dado resultados contradictorios con respecto a la dirección de los giros (Tabla II).

b.2) Modelos de conducta de giro dependientes de dopamina

Al desarrollar modelos de animales con lesión en el sistema nigroestriatal, se ha visto que la conducta de giro aparentemente es el reflejo de un desbalance de los mecanismos dopaminérgicos, lo que da lugar a que los animales giren contralateralmente al lado de mayor actividad estriatal dopaminérgica. Algunas evidencias en este sentido son:

1) Las drogas dopaminérgicas son las más potentes para inducir giros.

2) Hay una correlación positiva entre el porcentaje de giros cuando se administran agonistas de dopamina y la reducción en la concentración de dopamina en el estriado lesionado (Costall et al. 1976).

3) Cuando se administran drogas que liberan dopamina endógena (anfetamina), a las ratas lesionadas con 6-OHDA, éstas

giran ipsilateralmente al lado de la lesión. Esta conducta se atribuye a que aumenta la liberación de dopamina de la vía nigroestriatal intacta. Consistentemente, los agonistas dopaminérgicos (apomorfina) producen giro contralateral al lado de la lesión, lo cual se atribuye a la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos del lado denervado.

En otros modelos de conducta de giro producidos por una destrucción no neurotóxica de la vía nigroestriatal, los agonistas dopaminérgicos generalmente provocan giros ipsilaterales al lado lesionado, aunque también se han observado giros contralaterales (Drav y Oakley, 1976b).

Tabla II.- Asimetrías posturales o conducta de giro provocada por agonistas y antagonistas de dopamina en roedores con lesiones electroclíticas de la sustancia nigra

Druga	Dirección de asimetría o rotación
Amfetamina	Ipsilateral
Apomorfina	Ipsilateral
	Contralateral
L-Dopa	Ipsilateral
Bromocriptina	Contralateral
Neurolepticos	Contralateral

(Modificado de Pycock, 1980)

b.3) Modelos de conducta de giro dependientes de GABA

Con base en los estudios que se han llevado a cabo con agonistas y antagonistas GABAérgicos administrados unilateralmente en la sustancia nigra, se ha visto una clara dependencia del sitio de inyección para que se produzca conducta

de giro contralateral o ipsilateral (Tabla III).

Al inyectar picrotoxina (antagonista GABAérgico) en la pars compacta de la sustancia nigra se produce giro contralateral (Tarsy et al, 1975). Sin embargo al administrar esta droga en la pars reticulada se da lugar a giro ipsilateral. Correlativamente, al inyectar muscimol (agonista GABAérgico) en la zona compacta de la sustancia nigra se produce giro ipsilateral y cuando se inyecta en la zona reticulada se produce giro contralateral (Martin et al, 1978). El efecto de las inyecciones en la zona compacta se puede reducir por un bloqueo previo de la transmisión central dopaminérgica, por lo que se le ha asociado al sistema nigroestriatal, al contrario de las inyecciones de la pars reticulada las cuales no son influenciadas por las manipulaciones del sistema dopaminérgico.

Con base en lo anterior, se ha postulado la existencia de dos regiones GABAérgicas localizadas en la sustancia nigra, independientes y con funciones separadas, una en la zona compacta, que tiene una relación directa con la vía nigroestriatal, y otra en la zona reticulada.

Tabla III.-Asimetrías posturales/conducta de giro en la rata provocadas por la inyección intranigral unilateral de agonistas y antagonistas GABAérgicos

Druga	Región	Dirección de asimetría o rotación
γ-aminobutirato	Zona reticulada	Contralateral
	Zona compacta	Ipsilateral
Muscimol	Zona reticulada	Contralateral
	Zona compacta	Ipsilateral
Picrotoxina	Zona reticulada	Ipsilateral
	Zona compacta	Contralateral
Bicuculina	Zona reticulada	Ipsilateral
	Zona compacta	Contralateral

(Tomado de Pycock, 1980)

IV - MPTP y PARKINSON

a) La administración de MPTP como modelo de la Enfermedad de Parkinson

" EL SINDROME PRODUCIDO POR EL MPTP ES AHORA GENERALMENTE ACEPTADO COMO EL MODELO ANIMAL CONOCIDO MAS PRECISO DE SIMULACION DEL PARKINSON IDIOPATICO " (German et al, 1988)

En 1983 Langston et al, describieron 4 casos de personas que se habian administrado heroína contaminada con MPPP (análogo de meperidina) y MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina). Todas mostraban síntomas de Parkinsonismo severo: alucinaciones visuales, sacudida de las extremidades, rigidez, lentitud generalizada, inmovilidad total, incremento generalizado del tono muscular, postura fija y temblor de reposo. La cantidad calculada de MPTP administrado variaron entre 3 y 20 gramos. Otra similitud con la enfermedad de Parkinson fue que estos pacientes respondieron favorablemente a la administración de L-Dopa. En un reporte anterior (Davis et al, 1979), se describió el caso de una persona que se habia administrado MPTP y también presentó síntomas de Parkinsonismo. Este individuo murió y al realizar el estudio histológico del cerebro, se encontró una degeneración celular dentro de la zona compacta de la sustancia nigra, comparable a la del Parkinson idiopático.

Por la similitud de los síntomas que presentan los humanos con Parkinson idiopático y los que recibieron MPTP (German et al, 1986; Langston et al, 1983; Davis et al, 1979), se ha dado gran importancia al MPTP como herramienta para desarrollar modelos de

animales que permitan estudiar la enfermedad de Parkinson, así como a la investigación sobre los mecanismos del modo de acción de esta droga para, tal vez, poder entender el origen de esta enfermedad, que es de etiología desconocida.

Los primates parecen ser la especie más susceptible al MPTP. Esto se ha visto en el caso de los humanos (Langston et al. 1983) (Davis et al. 1979) y en otras especies como el mono Rhesus Macaca mulatta (Burns et al. 1983), Macaca fascicularis (German et al. 1988; Kitt et al. 1986), mono ardilla Saimiri sciureus (Langston et al. 1984a) y mono titi Callithrix jacchus (Jenner et al. 1984; Ueki et al. 1989). Cuando se administra sistémicamente MPTP en estas especies, se producen notables alteraciones motoras, entre las que destacan: decremento de la actividad motora espontánea, rigidez, acinesia, bradicinesia, temblor postural, lentitud general de movimientos, movimientos anormales de los miembros e incremento del tono muscular. En general en primates se ha observado que los síntomas producidos por el MPTP se desarrollan sólo si disminuye más del 50% la dopamina del núcleo caudado (Chiew et al. 1985). También disminuyen los niveles de metabolitos de la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. Esto se acompaña de una reducción de más del 90% en el número de células de la sustancia nigra compacta (en la especie Macaca mulatta). En Macaca fascicularis el grado de pérdida celular en el sistema dopaminérgico principalmente en el A9, también A8 y A10, y el decremento de dopamina y HVA en el caudado y el putamen, se correlaciona con la severidad del síndrome Parkinsoniano (German et al. 1988; Kitt et

al, 1986). Tanto el mono ardilla Saimiri sciureus como el mono titi Callithrix jacchus responden a las primeras dosis del tratamiento con L-dopa (Langston et al, 1984a; Jenner et al, 1984). En estos últimos, después de varios meses del tratamiento inicial con MPTP, hubo una recuperación gradual que se asoció con un incremento del recambio de dopamina en el caudado-putamen (Ueki et al, 1989).

El MPTP produce hemiparkinsonismo en monos cuando se administra unilateralmente en la carótida interna, que incluye giros espontáneos (Bankiewicz et al, 1986), lo cual recuerda los síntomas observados en humanos parkinsonianos con déficits unilaterales, que muestran tendencias espontáneas de comportamiento motor unidireccional y desviaciones asimétricas posturales (Bracha et al, 1987; Yurek y Sladek, 1990).

Al administrar MPTP sistémico a perros "beagle" también se observan los síntomas motores que produce esta toxina en otras especies, además del daño celular en la sustancia nigra compacta (Fapisardi et al, 1990). En ovejas, la administración de MPTP por vía yugular produjo rigidez de las extremidades anteriores y del cuello, temblores corporales crónicos, fasciculaciones musculares, y lentitud en la iniciación de movimientos. No se dio recuperación espontánea, y los síntomas fueron parcialmente aliviados por la administración de L-Dopa. También se vieron cambios necróticos degenerativos en la sustancia nigra (Hammock et al, 1989).

Los roedores son más resistentes al MPTP, ya que cuando se administra sistémicamente no afecta el sistema dopaminérgico, ni

produce déficits motores aparentes en jerbo, cuyos y ratas (Heikkila et al. 1986). El ratón es el más vulnerable a esta droga: en particular la cepa C57/Bl presenta decremento de la actividad de la tirosina hidroxilasa, y de la concentración de dopamina (70 a 90%), DOPAC y HNV en el neostriado, cuando se administra el MPTP por vía sistémica. También se modifica su actividad locomotora y hay defectos en los movimientos de los miembros (Nobutaka et al. 1990), aunque en la mayoría de los casos los efectos de comportamiento son transitorios.

b) Metabolismo del MPTP y mecanismo de acción

Cuando el MPTP se administra sistémicamente se distribuye a muchos tejidos e incluso al cerebro (Ujvovisin, 1986), en donde es metabolizado a 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridina (MPDP+) por la monoaminoxidasa B que se encuentra en la glía (Fig. 8). In vitro, cuando se añaden inhibidores de la MAO-B, como la pargilina y el deprenil, no se encuentra formación de MPDP+ a partir de MPTP (Castagnoli et al. 1983; Chiba et al. 1984; Cohen y Nutilinecu, 1985). Además, se ha visto que se previene la neurotoxicidad del MPTP en ratones Swiss-Webster con otros inhibidores de la MAO-B como el AGN-1133 y el AGN-1135, y que los inhibidores de la MAO-A como la clorgilina no la previenen (Heikkila et al. 1985b). La forma no cargada del MPDP+ puede difundir a través de la membrana glial, y va que es un compuesto muy inestable, rápidamente se oxida y da lugar al ión 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+) (Fig. 9) (D'Amato et al. 1986). Esta oxidación se ha descrito que ocurre tanto in vivo como in vitro

(Chiba et al, 1984; Langston et al, 1984b; Markey, 1984).

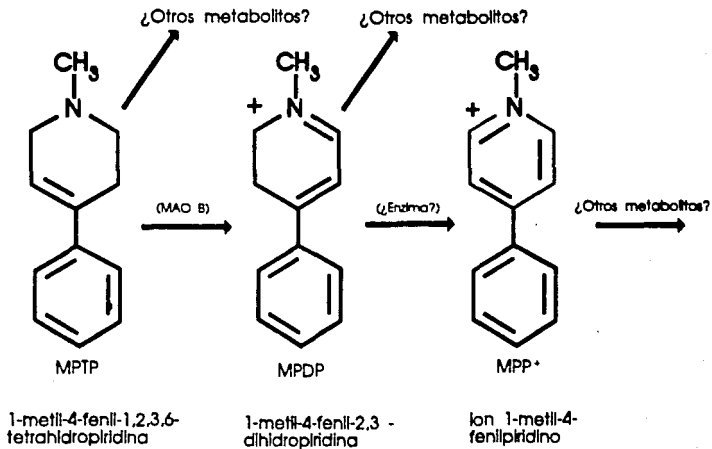


Figura 8. Conversión del MPTP a MPDP+ y a MPP+ (Tomado de Langston, 1985).

El MPP+ entra a las neuronas dopaminérgicas por medio del acarreador de dopamina (Fig. 9). Esto se ha demostrado en sinaptosomas estriatales (Javitch et al, 1985), en donde bloqueadores de la recaptura de dopamina, como el mazindol y la desipramina, impiden el daño causado por el MPTP cuando se administra sistémicamente a ratones (Ricaurte et al, 1985; Sundstrom et al, 1986). El MPP+ presenta alta afinidad de unión a la neuromelanina de las neuronas dopaminérgicas, lo cual explica

su acumulación selectiva dentro de la sustancia nigra después de la administración sistémica de MPTP a monos ardilla (Langston, 1985). La alta afinidad de la unión del MPP+ a la neuromelanina, implica que dicha interacción ocurre *in vivo* después de que se acumula el MPP+ por el sistema de recaptura dopaminérgico, por

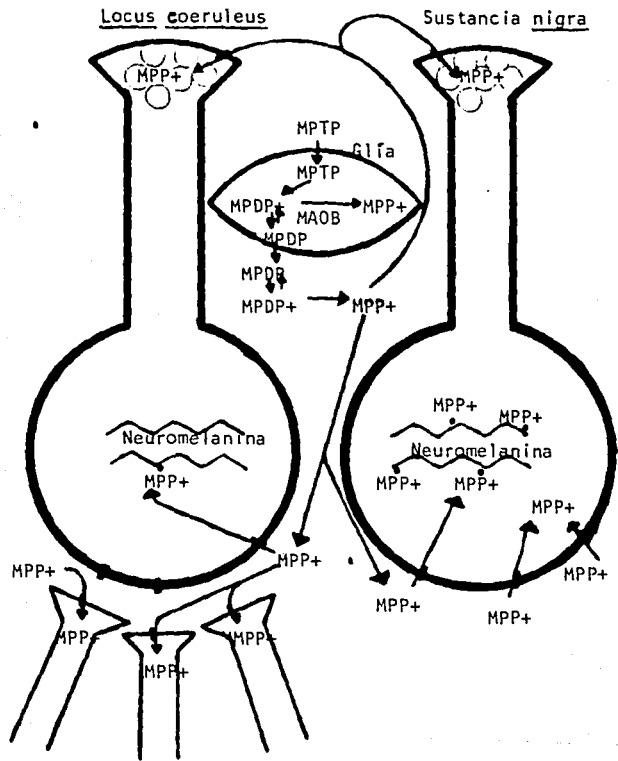


Figura 9. Diagrama del metabolismo del MPTP y su posible localización celular. (Tomado de DiAmato et al. 1983).

lo que la unión de MPP+ a la neuromelanina puede formar un depósito gradual de liberación (D'Amato et al., 1986). Existen datos que indican que el MPP+ se acumula dentro de las mitocondrias (Ramsay et al., 1986), donde interfiere con la cadena respiratoria al inhibir la oxidación estimulada por ATP de sustratos ligados a NADH y causa la muerte neuronal (Heikkila et al., 1986; Thaker y Hassan, 1988).

Algunos investigadores sugieren que los radicales libres formados durante la oxidación del MPTP a MPP+ son los responsables de la muerte neuronal (Rios y Tapia, 1987), pero esto resulta inconsistente con que la oxidación ocurra en la glía (Duvoisin, 1986; Ricaurte et al., 1985).

V - NEUROTRANSMISORES

La sustancia nigra es el núcleo que sufre mayor daño en el Parkinson idiopático y también el principal sitio de acción de la neurotoxina MPTP (ver arriba). Esta estructura está conformada por dos neurotransmisores principalmente, la dopamina en la sustancia nigra compacta y el GABA en la sustancia nigra reticulada.

a) Dopamina

a.1) Características generales

La dopamina es una catecolamina, ya que en su estructura química se acoplan una cadena lateral amina y un anillo catecol (dihidroxifenil) (fig. 2).

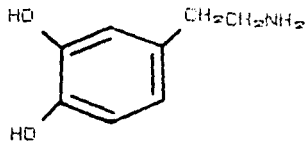


Figura 2. Fórmula de dopamina

En los mamíferos la dopamina constituye más del 50% del contenido cerebral total de catecolaminas. Se concentra principalmente en el cuerpo estriado y en el núcleo accumbens.

Con respecto a si la dopamina actúa como neurotransmisor excitador o inhibitor, hay resultados electrofisiológicos contradictorios, ya que en algunas estructuras estimula la adenilato ciclasa y en otras no. Esto se ha explicado por la existencia de 2 tipos de receptores distintos, D1 y D2.

a.2) Metabolismo

La síntesis de la dopamina se lleva a cabo en la terminal sináptica (Fig. 3).

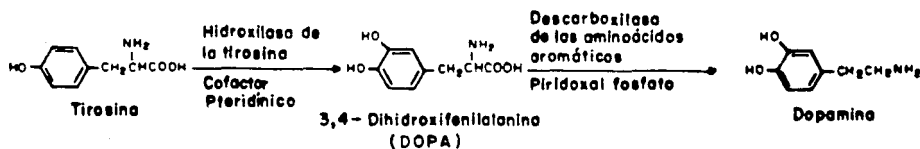


Figura 3. Diagrama de la síntesis de dopamina (Tomado de Bonilla, 1985).

La hidroxilasa de la tirosina (HT), enzima soluble localizada en el citosol de los procesos neuronales catecolaminérgicos, es la enzima limitante para la síntesis de dopamina. Para poder llevar a cabo la catálisis requiere oxígeno molecular, iones ferrosos y un cofactor tetrahidropterina. La HT se encuentra principalmente en su forma soluble en el interior de la neurona, pero existe otra forma que se encuentra unida a la membrana.

La dopamina liberada en la hendidura sináptica se puede capturar en la célula postsináptica, en la glia o en los capilares. Sin embargo, la mayor parte es recapturada por la terminal presináptica, en donde una parte de la dopamina citoplásmica reingresa a las vesículas sinápticas y el resto es desaminada oxidativamente por la monoaminoxidasa (MAO) en las

mitocondrias. que producen a la 3,4-dihidroxifenilacetaldehido (Fig. 4), el cual abandona la neurona y es transformado, por acción de la deshidrogenasa, en ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOFAC). El DOFAC es metilado por la catecol-o-metiltransferasa (COMT) para formar el ácido homovanílico (AHV), el cual ingresa al líquido cefalorraquídeo y a la sangre y finalmente es eliminado por orina.

La dopamina liberada en la terminal que no se recaptura es catabolizada por la MAO, la COMT, la deshidrogenasa de los aldehídos y la deshidrogenasa alcohólica.

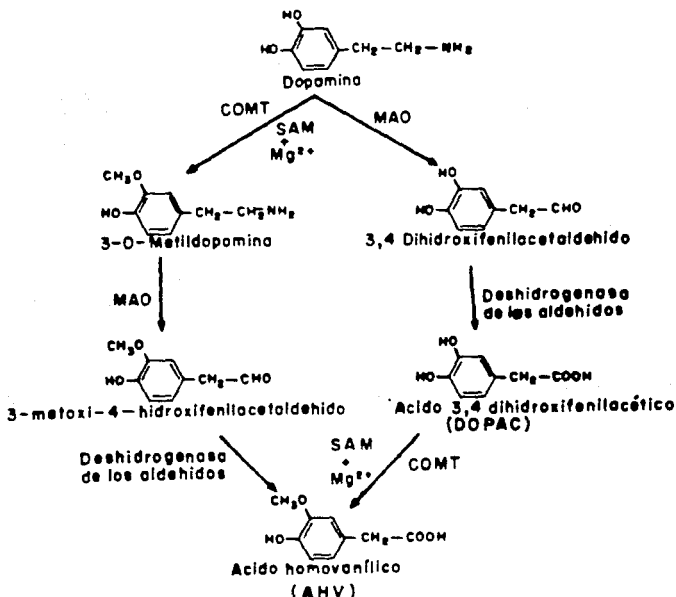


Figura 4. Diagrama de degradación de dopamina (Tomado de Bonilla, 1985). Abreviaturas: COMT, catecol-o-metiltransferasa; MAO, monoaminoxidasa; SAM, S-adenosilmetionina.

La MAO se localiza en la superficie de las mitocondrias. Se han identificado dos formas de esta enzima en homogenados de cerebro de rata: MAO A (que es inhibida por la clorgilina) y MAO B (que es inhibida por el deprenil). Los 2 tipos de la MAO actúan sobre la dopamina.

a.3) Receptores dopaminérgicos

Hacia 1970, muchos estudios mostraron que los efectos de la dopamina eran inconsistentes con el concepto de que un solo receptor mediana todas las funciones fisiológicas de ésta catecolamina, por lo que se sugirió la existencia de dos poblaciones o subtipos de receptores dopaminérgicos (D1 y D2) (Anderson et al. 1970).

Receptores D1: Se describieron en estudios iniciales que mostraban que la estimulación de este receptor causa activación de la adenilato ciclasa.

Receptores D2: Estos receptores pueden inhibir la adenil ciclasa o influenciar otras vías de señales de transducción. También se ha mostrado que los receptores D2 activan canales de K⁺ e inhiben el recambio de polifosfoinosítidos. Los receptores D2 se localizan tanto en la presinápsis como en la postsinápsis. El receptor presináptico D2 (autorreceptor), inhibe la síntesis y la liberación de dopamina.

En 1980 Seeman (Grace y Bunney, 1983) propuso la existencia de 2 subtipos de receptores dopaminérgicos adicionales, D3 y D4, pero la relevancia fisiológica de ellos no está clara.

b) GABA

b.1) Características generales

El ácido γ -aminobutírico (GABA) (Fig. 5) es el neurotransmisor inhibitor más ampliamente distribuido en el sistema nervioso central de los mamíferos (Tabia, 1983a).

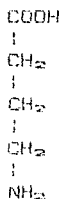


Figura 5. Fórmula del GABA

Produce inhibición postsináptica, que puede ser inducida mediante la hiperpolarización de la membrana postsináptica, debida al influjo de Cl^- , o al eflujo de K^+ .

b.2) Metabolismo

El precursor inmediato del GABA es el ácido glutámico, el cual puede originarse de la glutamina, o del alfa cetooglutarato. La fuente principal del GABA, *in vivo*, es la glucosa; pero, el piruvato y otros aminoácidos también pueden actuar como tales, a través del ciclo de Krebs.

La glutamato descarboxilasa (GAD) cataliza la descarboxilación del carboxilo α del ácido glutámico lo que da lugar a GABA y CO_2 (Fig. 6).

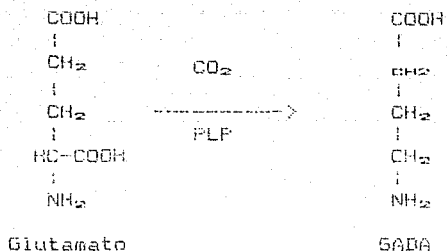


Figura 6. Síntesis de GABA catalizada por la GAD (Tomado de Tapia, 1983b). Abreviatura: PLP, fosfato de piridoxal.

La Descarboxilasa glutámica (GAD) está altamente concentrada en las terminales nerviosas, donde se realiza principalmente la síntesis de GABA. Es la enzima limitante de la tasa de síntesis del GABA, cuya concentración tisular se correlaciona con la actividad de la GAD en los tejidos. Los estudios cinéticos de la GAD han demostrado que existen dos formas diferentes de la actividad enzimática: una depende de la concentración de fosfato de piridoxal libre, y la otra depende de la coenzima firmemente unida a la apoenzima y, por consiguiente, es independiente del fosfato de piridoxal libre. La primera se asocia más fácilmente a la membrana. La segunda, es soluble en el citoplasma de la terminal sináptica (Tapia, 1983a).

El GABA liberado en la hendidura sináptica puede ser captado por la neurona y por la glia. En la glia la 4-aminobutirato-2-oxosulutarato aminotransferasa (GABA-T), que también requiere fosfato de piridoxal como coenzima, transforma el GABA en glutamato (Fig. 7), que cataliza la transferencia del grupo amino

del GABA al ácido α -cetoglutarico y forma al mismo tiempo semialdehido succinico.

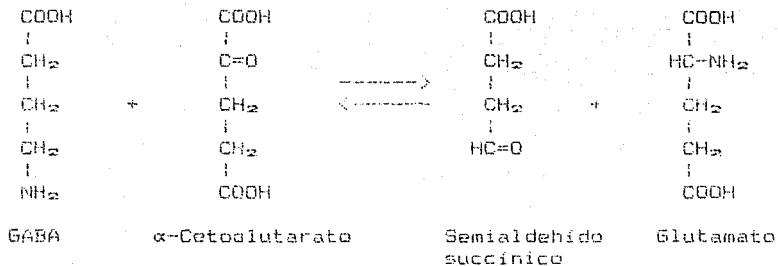


Figura 7. Transaminación del GABA catalizada por la GABA-T (Tomado de Tapia, 1983b).

La deshidrogenasa del semialdehido succinico (SSADH) oxida el semialdehido succinico en acido succinico y el glutamato formado puede ser convertido en glutamina por acción de la glutamina sintetasa. La glutamina se incorpora a la neurona y es transformada en glutamato por la glutaminasa; la subsecuente descarboxilación del glutamato produce GABA, disponible para liberarse, se forma así un ciclo.

b.3) Receptores

En base a investigaciones electrofisiológicas se han distinguido dos tipos diferentes de receptores GABAérgicos:

1) El primer tipo de receptor (GABA_A), tiene una subunidad que reconoce al GABA, que está acoplada a un canal iónico. Cuando se une el GABA a esta subunidad se produce un influjo de cloro que causa una hiperpolarización. Este receptor también tiene varias subunidades moduladoras, en o cerca del sitio de

reconocimiento o el canal.

ii) Un segundo tipo de receptor ($GABA_B$), tiene una subunidad que reconoce al GABA unida a un canal de calcio y a segundos mensajeros. Al activarse este receptor, se activa dicho canal.

El receptor $GABA_B$ parece estar situado en las terminales GABAérgicas, y funciona como autorreceptor modulando la liberación de GABA.

ANTECEDENTES INMEDIATOS DE ESTE TRABAJO

Se ha visto que en los roedores el MPTP administrado sistémicamente no causa los daños neuropatológicos observados en otras especies (excepto en la cepa de ratones C57/B1). Se piensa que una posible causa de esto es que no presentan gran cantidad de neuromelanina donde se pueda acumular el NPP+ (Hammock et al. 1987; D'Amato et al. 1986), ya que cuando se administra MPTP sistémico a ratones se ha visto que la vida media del NPP+ en el cerebro es mucho menor que en el cerebro de los primates (Langston et al. 1986). Por lo anterior, se han desarrollado modelos en ratas y ratones a los que se administra MPTP o MPP+ intracerebralmente, y se ha observado que se causan algunas alteraciones motoras (Bradbury et al. 1986), lesión de la zona inyectada (Gibb et al. 1986; Namura et al. 1987) y decremento de dopamina y sus metabolitos, tanto en la sustancia nigra (Chieuh et al. 1984) como en el estriado (Heikkila et al. 1985a). Al administrar unilateralmente MPTP o MPP+ dentro de la sustancia nigra de ratas (Sirinathsinghji. 1985; Sun et al. 1988), se observó que éstas presentaban conducta de giro espontánea contralateral al lado de la inyección.

OBJETIVOS

Ya que los estudios de la acción del MPTP en roedores son muy limitados, tanto en número como en el detalle de la información que proporcionan, se consideró importante estudiar algunos efectos conductuales y bioquímicos de la administración intranigral de MPP+ en la rata, especie, que como se ha mencionado, no es susceptible a la administración sistémica de MPTP. Además resulta importante ver el efecto que tiene el MPP+ al administrarlo directamente en el cerebro, ya que en última instancia es el que produce el daño neuronal (Heikkila et al, 1986; Inakar y Hassan, 1988).

Los objetivos específicos del presente trabajo fueron:

1 - Evaluar el efecto conductual de la administración intranigral unilateral (en la sustancia nigra reticulada) de MPP+.

2 - Analizar el efecto de la manipulación farmacológica del sistema dopaminérgico sobre los cambios motores observados.

3 - Realizar una observación histológica de la zona inyectada, con objeto de correlacionar la posible lesión con los efectos conductuales y bioquímicos.

4 - Medir algunos parámetros neuroquímicos en la sustancia nigra y en el estriado. Específicamente se consideró importante determinar la actividad de la GAD, dada la abundancia de terminales GABAérgicas en la sustancia nigra.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Con base en los antecedentes revisados anteriormente, que puntualizan un efecto neurotóxico claro del MPP+ sobre las neuronas dopaminérgicas y consiguientes alteraciones del sistema motor, en el presente trabajo se propone lo siguiente:

1 - Al administrar el MPP+ directamente en la sustancia nigra de ratas es posible que estas presenten alteraciones motoras.

2 - Ya que el MPP+ induce cambios en las neuronas dopaminérgicas, es probable que la administración de un antagonista dopaminérgico (haloperidol) modifique la conducta motora de las ratas tratadas con MPP+.

3 - Dado que hay evidencias de que el MPP+ lesiona a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra compacta, si se realiza un estudio histológico de la sustancia nigra inyectada, se espera observar daño celular de la sustancia nigra compacta.

4 - Dentro de la sustancia nigra reticulada existen gran cantidad de neuronas GABAérgicas, por lo que es posible que la inyección de MPP+ en esta zona tenga efectos sobre dichas neuronas.

MATERIALES Y METODOS

a) Inyección estereotáxica

Se realizaron inyecciones unilaterales de NPP+ (10 µg/0.25 µl) en la sustancia nigra reticulada (SNR) de ratas macho de la cepa Wistar, de 195 a 200 g de peso. Para la inyección estereotáxica primero se anestesió a las ratas en una cámara con vapor de halotano, y se les montó en un aparato estereotáxico. Se realizó una incisión de la piel para dejar descubierto el cráneo. A partir de la sutura de Bregma se fijaron las siguientes coordenadas con la jeringa de inyección: antero posterior -5.2 mm, lateral -2.0 mm y vertical -7.8 mm (según el atlas de Paxinos y Watson, 1986). Después de establecer las coordenadas se realizó una pequeña trepanación en el lugar fijado, y se administraron 10 µg de NPP+ disueltos en 0.25 µl de agua destilada durante 5 minutos por medio de una microjeringa de 1 µl. Al final de la inyección se dejó pasar 5 minutos para que difundiera la droga, antes de retirar la aguja. La inyección estereotáxica se realizó bajo anestesia continua con vapor de halotano.

b) Evaluación conductual

Una vez realizada la administración del NPP+, se filmó a las ratas con una cámara de video durante diferentes tiempos: una evaluación inicial de 6 horas inmediatamente después de la inyección, y una hora a las 12, 24, 48, 72 y 96 horas; la conducta se analizó posteriormente en un sistema de video.

c) Estudio histológico

Para realizar el estudio histológico se perfundió a las ratas por vía cardíaca a diferentes tiempos de haber realizado la inyección de MPPH: 2, 4, 6, 12, 24 y 96 horas. Las ratas se anestesiaron con vapor de cloroformo y se perfundieron inicialmente con solución salina al 1%, durante aproximadamente 5 minutos, de manera que se sustituyera la mayor cantidad de sangre. Posteriormente se perfundió con formaldehído al 10% durante 15 minutos para fijar el cerebro. Una vez que se suministró el formaldehído se sacó el cerebro del animal, se embebó en parafina y se realizaron los cortes de 40 μ m, para teñirlos con la técnica de Klüver-Barrera.

d) Administración del Haloperidol

El haloperidol (4 mg) se disolvió en 5 ml de agua destilada y 25 mg de ascorbato. Se administró una dosis de 0.1 mg/ kg de peso por vía ip a las ratas, media hora antes de la inyección intraneural de MPPH. A las ratas controles se les administró el ascorbato disuelto en agua.

e) Determinación de la actividad de la GAD

Se determinó la actividad de la GAD en el estriado y la sustancia nigra a las 2 y 24 horas de haber administrado el MPPH, y solo en la sustancia nigra a las 6 horas de haber administrado la droga. A estos tiempos se sacrificó a los animales por decapitación, se disecó en frío la sustancia nigra y el estriado de ambos hemisferios, se pesó el tejido y se

homogenizó en agua destilada (350 μ l para cada estriado y 200 μ l para cada sustancia nigra). La actividad de la GAD se midió por el método radiométrico de Alberts y Brady (1959). En tubos de vidrio de aproximadamente 0.5 cm de diámetro y 2 cm de largo se colocaron 29 μ l de buffer de fosfatos 50 mM pH 6.4 (con ditioneitol 13 mM) y 8 μ l de ácido L-glutámico-1- 14 C (10 mM, 0.05 μ Ci), en presencia o ausencia de fosfato-5'-piridoxal 0.5 mM; se añadieron 25 μ l del tejido homogenizado y por medio de una manguera de hule se conectaron estos tubos a otros de tamaño igual que contenían 25 μ l de hidróxido de amoníaco. La reacción se llevó a cabo por 20 minutos a 37 $^{\circ}$ C, al término de los cuales se añadió H_2SO_4 2N para inactivar a la enzima y se dejó incubar por 1 hora para que el hidróxido de amoníaco atrapara el CO_2 - 14 C que se desprende por la reacción del ácido glutámico- 14 C con la GAD. A los blancos se les añadió H_2SO_4 a tiempo cero. Al terminar la reacción los tubos que contenían hidróxido con CO_2 - 14 C se colocaron en viales con 10 ml de una mezcla de líquido de centelleo (5 g de 2,5-difeniloxazolo y 100 mg de 1,4-bis[2-(5-feniloxazolil)]-benceno en 1 litro de tolueno), y posteriormente se contó la radiactividad en un contador de centelleo para muestras líquidas. La proteína se evaluó en alícuotas del homogenizado por medio del método de Lowry et al (1951).

RESULTADOS

a) Efectos sobre la conducta motora producidos por el MPP+

La administración unilateral de MPP+ en la sustancia nigra reticulada (SNR) de las ratas provocó conducta de giro y postura contralaterales al lado inyectado, estos efectos se presentaron inmediatamente después de que los animales salieron de la anestesia. Los giros fueron cerrados y se caracterizaron por una aproximación de la cabeza al tronco y se dieron en periodos discretos de tiempo, cuando los animales no giraban conservaban la postura corporal contralateral cerrada; también se presentaron movimientos laterales de la cabeza continuos, con una mayor frecuencia en las primeras 6 horas de observación. Además se observaron conductas esporádicas de acicalamiento y de "sacudidas de perro mojado". A partir de las 24 horas la postura contralateral de los animales era menos pronunciada y los giros eran menos cerrados. El promedio de giros fue de 152 ± 24 ($n=22$) en la primera hora, de la segunda a la sexta hora el promedio de giros fue de 400/hora, a partir de las 12 horas el número de giros aumentó a 858 ± 147 ($n=4$), y se mantuvo aproximadamente en este valor hasta las 48 horas; a partir de las 72 horas el número de giros fue menor, hasta alcanzar un promedio de 212 ± 55 ($n=5$) a las 96 horas (Fig. 10).

NUMERO DE GIROS / HORA

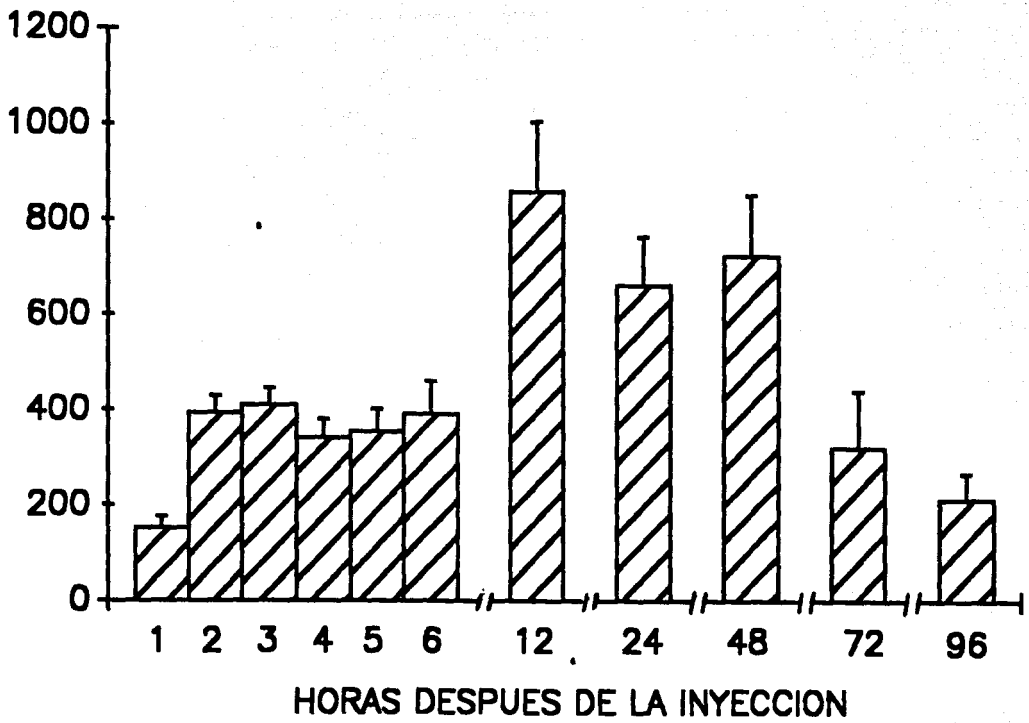


Figura 10. Número de giros contralaterales inducidos por la administración intranigral de MPP+ (10 µg/ 0.25 µl). Las barras representan un promedio de 4 a 22 animales ± error estándar.

b) Efecto del haloperidol sobre la conducta motora inducida por MPP+

El MPP+ produce un aumento espontáneo de la liberación de dopamina cuando se administra *in vivo*, por lo que se esperaba que la administración ip del antagonista dopaminérgico (D1/D2) haloperidol, 30 minutos antes de la administración intranigral de MPP+, tuviera algún efecto sobre la conducta de giro que se presenta inmediatamente después de administrar el MPP+ intranigral, sin embargo, no como se puede observar en la Figura 11 el haloperidol no produjo ningún cambio en la conducta de giro.

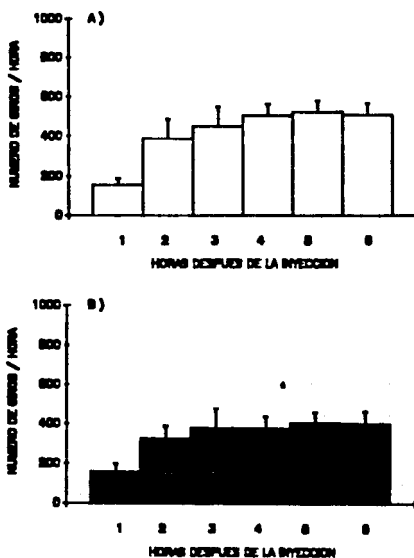


Figura 11. Numero de giros contralaterales inducidos por la administración intranigral de MPP+ (10 µg/ 0.25 µl). A) Con pretratamiento de haloperidol (0.1 mg/ kg ip) y ascorbato. B) Con pretratamiento del vehículo (ascorbato). Las barras representan un promedio de 5 a 7 animales ± error estándar.

c) Estudio histológico de la zona inyectada

La observación histológica de la SNR, a diferentes tiempos de la administración de MPP+, reveló una lesión progresiva de la zona, caracterizada por pérdida de la citoarquitectura nigral. A las 2 horas de la inyección (Fig. 12 b), no se observaron cambios aparentes con respecto al control (Fig. 12 a). A partir de las 4 horas los somas celulares aparecían contraídos (Fig. 12 c), y a las 6 horas empezó a observarse un tejido fibroso, probablemente de origen glial (Fig. 12 d), que persistió durante todos los tiempos estudiados (Fig. 12, e a q). A las 96 horas (Fig. 12 q) se observó además un tipo de células diferente de las neuronas en la zona inyectada, que corresponde probablemente a células gliales.

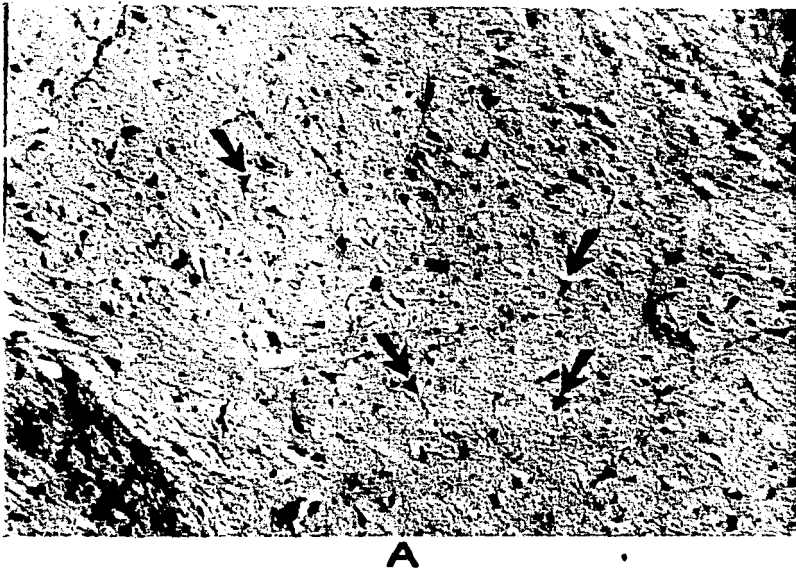
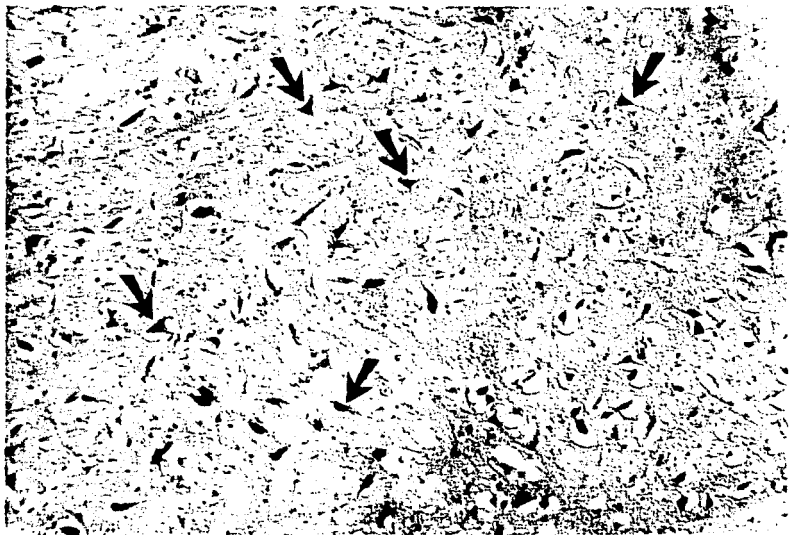


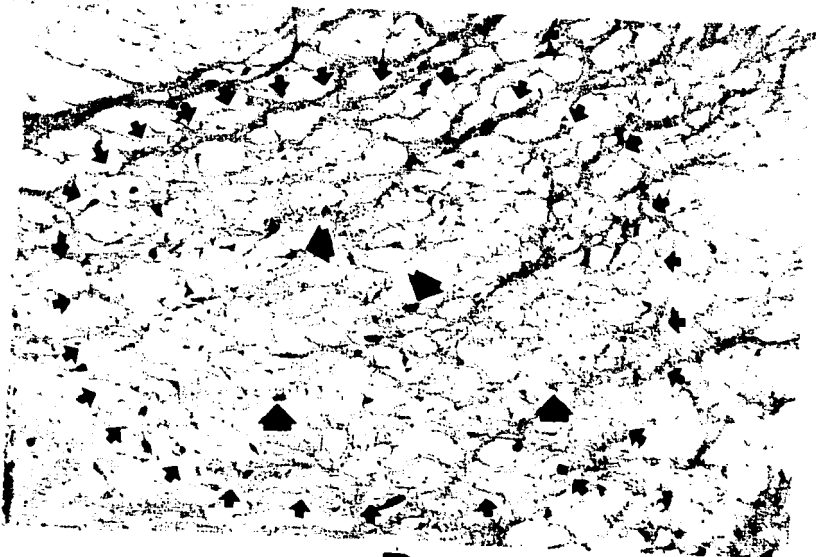
Figura 12. Histología de la zona de inyección (sustancia nigra reticulada) a diferentes tiempos después de la administración de MPP+ (10 μ g / 0.25 μ l): A) control, B) 2 horas, en ambos casos las flechas señalan neuronas; C) 4 horas, las flechas señalan los somas contraídos de las neuronas; D, E y F) 5, 12 y 24 horas respectivamente, las flechas grandes señalan los somas neuronales contraídos y las flechas pequeñas indican la presencia de un material fibroso; G) 96 horas, las flechas señalan células no neuronales que probablemente corresponden a glía. El aumento en todos los casos es de 169 veces.



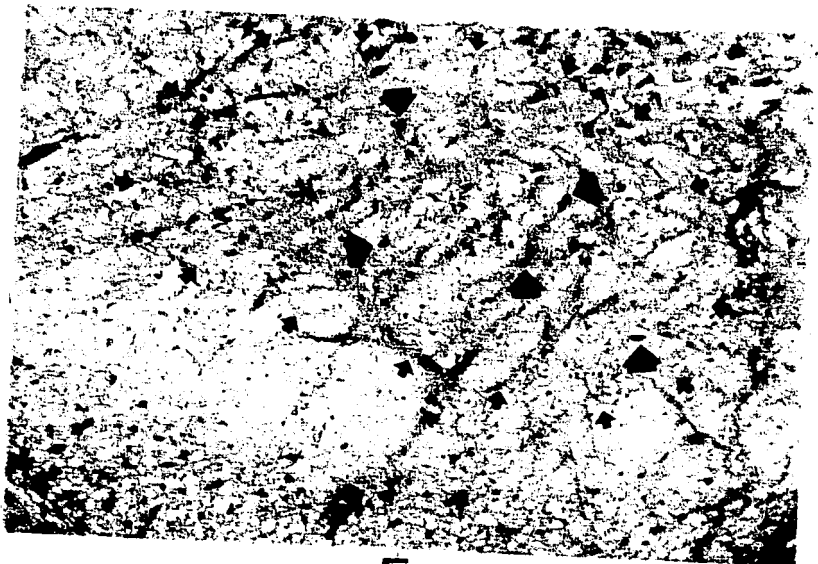
B



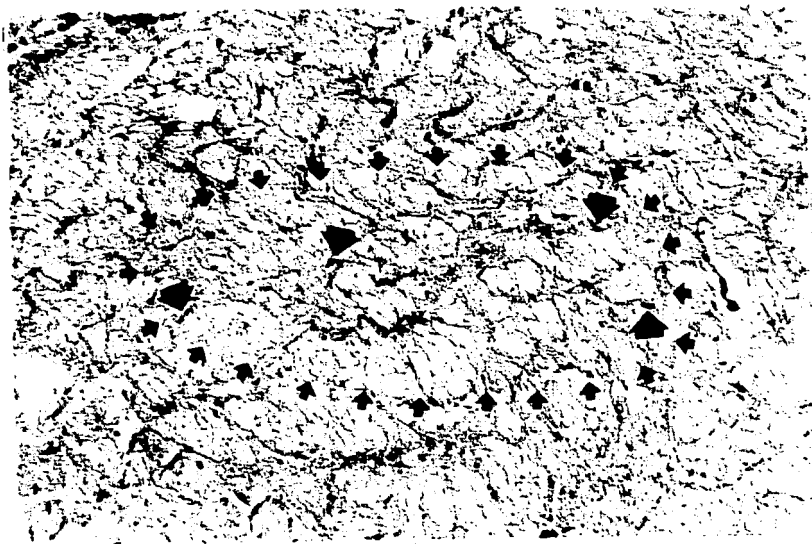
C



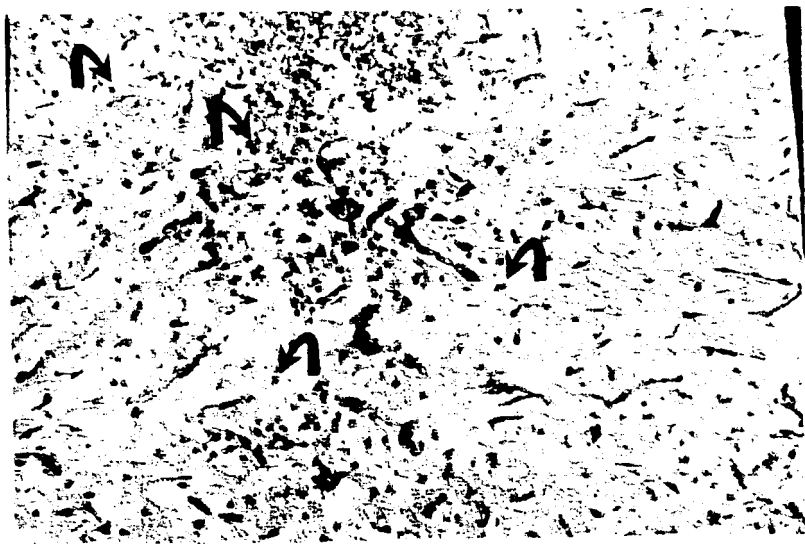
D



E



F



G

d) Actividad de la GAD en el estriado y la sustancia nigra, a diferentes tiempos de la administración intranigral de MPP+

Como se puede observar en la Tabla IV y la Figura 13, la actividad de la GAD en la sustancia nigra de los controles fue mayor que la obtenida para los controles del estriado, tanto en presencia como en ausencia de fosfato de piridoxal (PLP). Esta mayor actividad de la GAD en la sustancia nigra con respecto al estriado correlaciona con una mayor cantidad de GABA en la sustancia nigra con respecto al estriado.

No hubo diferencias significativas de la actividad de la GAD entre los controles del estriado, los ipsilaterales y los contralaterales a la lesión producida por el MPP+ intranigral a las 2 y 24 horas de haber administrado la droga, según la prueba de ANOVA de una vía (Tabla IV, Fig. 13 a y c). Asimismo la actividad de la GAD en la sustancia nigra del hemisferio contralateral a la lesión tampoco mostró cambios significativos con respecto a las sustancias nigras controles en todos los tiempos observados (Tabla IV y Fig. 13).

La sustancia nigra tratada con MPP+ no mostró cambios significativos en la actividad de la GAD con respecto a los controles a las 2 horas de haber administrado la droga (Tabla IV, Fig. 13 a), sin embargo a las 6 y 24 horas después del tratamiento, la actividad de esta enzima disminuyó aproximadamente un 60% y 90%, respectivamente, tanto en presencia como en ausencia de PLP (Tabla IV, Fig. 13 b, c).

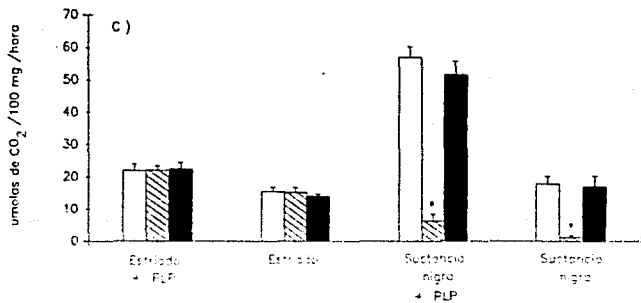
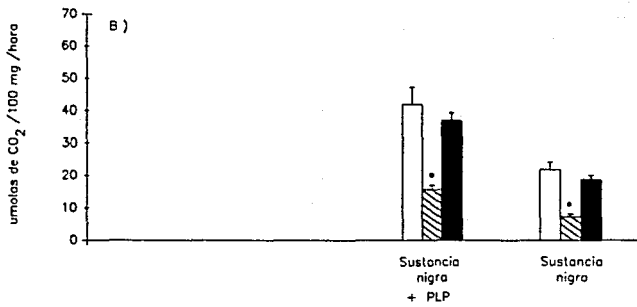
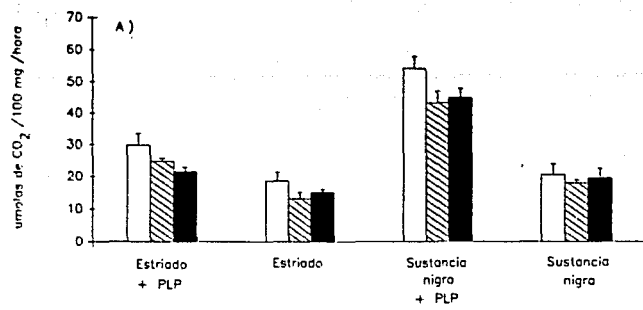


Figura 10. Actividad de la GAB en estriado y sustancia nigra a diferentes tiempos de la administración de MPEP (10 µg/0.25 µl) intranasal: A) 2 horas, B) 6 horas, C) 24 horas. □ representa control; ▨ representa lado inyectado; ■ representa lado contralateral. Las barras representan un promedio de 5 a 10 animales ± error estándar.

ESTRUCTURA	2h		6h		24h	
	+PLP	-PLP	+PLP	-PLP	+PLP	-PLP
Estriado:						
Control	29.8 ± 3.7	18.7 ± 2.5	-----	-----	21.9 ± 2.1	15.4 ± 1.3
Inyectado	24.7 ± 1.0	13.1 ± 2	-----	-----	22.1 ± 1.4	15.2 ± 1.5
Contralateral	21.4 ± 1.5	15.1 ± 1	-----	-----	22.5 ± 2.0	14.0 ± 0.6
Sustancia nigra:						
Control	54.1 ± 3.7	20.5 ± 3.4	41.9 ± 5.3	21.8 ± 2.3	56.9 ± 3.3	17.8 ± 2.3
Inyectada	43.2 ± 3.7	17.9 ± 0.9	15.6 ± 1.4	7.2 ± 0.9	6.3 ± 2.2	1.2 ± 0.6
Contralateral	44.7 ± 3	19.4 ± 3.1	36.7 ± 2.5	18.6 ± 1.4	51.4 ± 4.3	17.0 ± 3.3

Tabla IV. Actividad de la GAD en μmol de CO_2 / 100 mg de proteína/hora en el estriado y la sustancia nigra a diferentes tiempos de la administración intranigral de MPP+ (10 μg / 0.25 μl).

DISCUSION

a) Conducta de giro inducida por la administración intranigral de MPP+

Como se observó en los resultados el MPP+ administrado directamente dentro de la sustancia nigra de ratas, produjo conducta de giro contralateral espontánea. Esto podría deberse a una serie de procesos provocados por el MPP+ que dan como resultado final una inhibición de las neuronas GABAérgicas de proyección de la sustancia nigra reticulada (SNR) al tálamo.

En el presente trabajo el MPP+ que se administra en la SNR, podría penetrar en las dendritas de las neuronas dopaminérgicas de proyección de la vía nigroestriatal que se encuentran en la SNR, por medio del acarreador de dopamina. Se ha demostrado que estas dendritas presentan mecanismos de captura y liberación de dopamina (Geffen et al, 1976; Cheramy et al, 1981; Nissbrandt et al, 1989). El MPP+ libera dopamina espontáneamente, de manera inmediata cuando penetra a las neuronas dopaminérgicas (Rollema et al, 1984; Rollema et al, 1988; Mayer et al, 1986), por lo que su incorporación en las dendritas dopaminérgicas podría dar lugar a un aumento momentáneo de dopamina en la SNR, la cual podría tener efecto sobre los receptores del tipo D1 que se localizan en los terminales de las neuronas GABAérgicas de la vía estriatonigral (Robertson y Robertson, 1987; Savasta et al, 1986). Dando como resultado un aumento de la liberación de GABA de estas terminales (Robertson y Robertson, 1987; Ruebi et al, 1977), y consecuentemente una mayor inhibición de las

neuronas GABAérgicas de proyección nigrotalámicas (Deniau y Chevalier, 1985). Al aumentar la innibición de la via nigrotalámica se produce conducta de giro contralateral, hecho que se demuestra por la administración de agonistas GABAérgicos en la SNR (Pycock 1980). Todo este proceso podría estar mediando la conducta de giro contralateral que produce el MPP+ intranigral, ya que esta conducta se manifiesta de manera espontánea.

Como se puede ver en los resultados del presente trabajo, la conducta de giro contralateral se mantiene hasta 96 horas seguidas a la inyección, y muestra un máximo en las primeras 48 horas. En aumento en la conducta que se observa a las 48 horas, podría deberse a la muerte de las neuronas GABAérgicas de la SNR provocada por el MPP+. Esto se puede observar en el estudio histológico que se realizó, ya que se observa reducción en el tamaño de las somas y gliosis en la región inyectada que empieza a ser evidente a las 4 horas después de la administración de MPP+: en concordancia con esto, al medir la actividad de la GAD en la sustancia nigra, se observó que empieza a disminuir a partir de las 6 horas de haber administrado la droga, lo que indica que seguramente el MPP+ está dañando a las neuronas GABAérgicas de proyección de la via nigrotalámica, lo que provoca una disminución de la actividad de esta via. Sin embargo, después de 48 horas la conducta de giro contralateral disminuye, esto podría deberse a un mecanismo compensatorio de otras estructuras dentro de los ganglios basales, una vez que se ha establecido la lesión por el MPP+

En apoyo a la evidencia que se tiene de que el MPP+ y no el MPTP es el que provoca la muerte neuronal (Sayre et al. 1986), la conducta de giro contralateral que se observó en presente trabajo es más intensa que la reportada después de la administración intranigral de MPTP (Sirinathsinghji, 1985) y con una dosis más baja de MPP+.

b) El haloperidol no modifica la conducta de giro inducida por la administración intranigral de MPP+

Al contrario de lo que se esperaba, el haloperidol no modificó la conducta de giro inducida por el MPP+ intranigral. Esta falta de efecto del haloperidol podría deberse a que este antagonista dopaminérgico no es específico para los receptores D1, lo que hace que tenga otros efectos colaterales con respecto a los receptores D2, que se encuentran en gran cantidad en el estriado (Palacios et al. 1985), y en la sustancia nigra (Nisbrenndt et al. 1985). Así, el haloperidol no sería específico para interferir con los mecanismos por los cuales se expresa la conducta de giro contralateral, que podría estar mediada específicamente por los receptores D1. Otra posibilidad es que la conducta de giro contralateral inicial, producida por el MPP+ intranigral, se da por un mecanismo que no incluye a los receptores dopaminérgicos. Además solamente se administró una dosis de haloperidol (0.1 mg/kg), antes de la infusión de MPP+ intranigral, la cual podría no ser la suficiente para bloquear la conducta de giro.

c) Estudio histológico de la lesión producida en la sustancia nigra por el MPP+

El estudio histológico de la zona de inyección que se realizó en el presente trabajo, se puso de manifiesto un daño muy severo de las neuronas que se localizan en la sustancia nigra reticulada (SNR) provocado por el MPP+. Este resultado no estuvo de acuerdo con lo referido anteriormente en la literatura, ya que hay muchas evidencias experimentales que indican que el MPP+ daña severamente a las neuronas de la sustancia nigra compacta (Langston et al, 1984a; Waters et al, 1986; Kitt et al, 1986); lo cual se ha explicado por la toxicidad específica que presenta el MPP+ hacia las neuronas dopaminérgicas (Sanchez-Ramos et al, 1988). Sin embargo, la lesión tan importante de la SNR que se observa en el presente trabajo indica un efecto neurotóxico inespecífico del MPP+, ya que es claro que se lesionaron de manera importante las células GABAérgicas nigrales que proyectan al tálamo (ver siguiente apartado), ya que son las más abundantes en la SNR, la cual se encontraba muy dañada desde las 24 horas (Fig. 12 f).

La administración de MPP+ directamente dentro de la sustancia nigra in vivo evidenció una gran neurotoxicidad de esta droga, ya que produjo una considerable lesión de la zona inyectada a tiempos muy cortos (Fig. 12), que fue aumentando conforme pasaba el tiempo de inyección. En trabajos previos cuando se administra MPTP sistémicamente en primates, ratones y perros, se ve la lesión de la sustancia nigra varios días después de administrar la droga, además de que hay que dar varias dosis

de MPTP para observar déficits motores.

d) Decremento de la actividad de la GAD en la sustancia niqra después de administrar el MPP+ intranigral

El efecto neurotóxico del MPTP sobre las neuronas dopaminérgicas es bien conocido (Cohen y Mytilineou, 1985; Chieuh et al, 1985, Sanchez-Ramos et al, 1989) sin embargo se ha discutido la especificidad de esta droga hacia este tipo neuronal, ya que también altera otras neuronas catecolaminérgicas como las noradrenérgicas (Langston 1985; Burns et al, 1983), además de neuronas aminérgicas como las serotoninérgicas (Chieuh et al, 1984; Heikkila et al, 1985a), lo cual ha dado la idea de que esta neurotoxina no es muy específica.

En la literatura no existen datos donde se mencione que el MPTP dañe de manera importante a las neuronas que contengan un aminoácido como neurotransmisor, como es el caso de las neuronas GABAérgicas. Solo se ha encontrado (Kuriyama et al, 1990), que decremanta el contenido y recambio de GABA y el contenido de ácido L-glutámico en la sustancia niqra, después de administrar MPTP sistémico a ratones. Sin embargo, el contenido de GABA en la sustancia niqra retorno a su valor normal en el estudio de Kuriyama, además de que no se alteraron las actividades de la GAD y GABA-T. La reducción en el contenido de GABA (aproximadamente 10%), también se observó al administrar MPP+ en el neocortiado de ratas (Heikkila et al, 1985a). Estos datos no indican un efecto tóxico directo del MPTP y MPP+ sobre las neuronas GABAérgicas, ya que no son tan grandes, a diferencia de los

encontrados en el presente trabajo donde se observó que la administración directa de MPP+ en la SNR, provoca una severa disminución de la actividad de la GAD en la sustancia nigra, que llega a ser aproximadamente del 90% a las 24 horas de haber administrado la droga. Además de que en el estudio histológico se observó una disminución del tamaño de los somas y la presencia de dióxis en la SNR, zona donde se localizan principalmente neuronas GABAérgicas de proyección. Al comparar la morfología de la SNR a las 2 horas de la administración de MPP+ con la actividad de la GAD en la SN a este tiempo, se puede ver que no existen cambios con respecto a los controles en ninguno de los dos parámetros; sin embargo, la lesión en la SNR, que empieza a ser evidente a los 4 horas de la administración de MPP+, coincide con la disminución de aproximadamente el 60% de la actividad de la GAD a las 6 horas de la administración de la droga.

La disminución en la actividad de la GAD también se ha observado en el Parkinson idiopático (Lloyd y Hornykiewicz, 1973), tanto en el estriado como en la sustancia nigra de pacientes que no recibieron terapia con L-dopa. Esto es importante, ya que la disminución de la actividad de la GAD es una característica inherente al Parkinson idiopático. En pacientes que sí recibieron terapia continua por un año o más la actividad de la GAD se encontraba en un valor similar a los controles, por lo que no es posible saber si realmente se lesionan las neuronas GABAérgicas.

La disminución en la actividad de la GAD en la sustancia nigra provocada por el MPP+, junto con el daño que se observa en la región, da la idea de que las neuronas GABAérgicas están

afectadas de manera importante. Sin embargo, el mecanismo de este efecto del MPP+ no está claro, ya que hay muchas evidencias de que el MPTP lesiona principalmente a las neuronas dopaminérgicas, dada la capacidad del MPP+ de poder penetrar a dichas neuronas por medio del sistema de captura de dopamina (Ricuarte et al. 1985; Sundstrom et al. 1986). Al basarse en esta especificidad ampliamente reportada de penetración del MPP+ a las células dopaminérgicas y no a otros tipos neuronales, la penetración del MPP+ a neuronas GABAérgicas resultaría difícil de explicar. Sin embargo, dicho proceso tal vez podría darse a través de un mecanismo pasivo de difusión a través de la membrana, por atracción de cargas, como lo sugieren Di Monte et al (1990). Estos autores encontraron que el MPP+ se acumula en sinaptosomas a través del tiempo, aun en presencia de inhibidores de la recaptura de dopamina. Una vez dentro de las neuronas GABAérgicas el MPP+ podría dañar a estas células de la misma manera como daña a las neuronas dopaminérgicas, al interferir con la cadena respiratoria. Otra posible explicación es que el MPP+ produjera radicales libres y de esta manera desestabilizara la membrana y causara la muerte neuronal (inespecífica), sin embargo, en un trabajo previo (Sánchez-Reinos et al. 1988) se vio que la presencia de antioxidantes no modificaba la toxicidad del MPP+ sobre las neuronas dopaminérgicas in vitro.

Con el hallazgo de la disminución de la actividad de la GAD provocada por el MPP+, se confirmó el hecho de que el MPP+ si tiene efecto sobre las neuronas GABAérgicas que se encuentran en la sustancia nigra reticulada cuando el MPP+ se administra

directamente en esta zona.

CONCLUSIONES

- La conducta de giro contralateral inducida por la administración unilateral intranigral de MPP+, podría deberse a un aumento de inhibición en la vía GABAérgica nigrotalámica.

- La administración aguda de MPP+ dentro de la sustancia nigra reticulada produce daño neuronal importante a tiempos cortos.

- El MPP+ no es una neurotoxina específica para neuronas dopaminérgicas, ya que lesiona de manera importante las neuronas GABAérgicas de la sustancia nigra reticulada.

REFERENCIAS

- Agnati L. F., Fuxe K., Zini I., Calza L., Benfenati F., Zoli M., Hokfelt T. y Goldstein M., 1982. A new approach to quantitative the density and antigens contents of high densities of transmitter-identified terminals. Immunocytochemical studies on different types of tyrosine hydroxylase immunoreactive nerve terminals in nucleus caudatus putamen of the rat. Neuroscience Letters, Vol. 32, 253-258.

- Albers R. W. y Brady R. D., 1959. The distribution of glutamic acid decarboxylase in the nervous system of the Rhesus monkey. Journal of Biological Chemistry, Vol. 234, 926-928.

- Albin R. L., Young A. B. y Penney J. B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends in Neurosciences, Vol. 12, 366-375.

- Andersen P. H., Gingrich J. A., Bates M. D., Dearry A., Falardoau P., Senogles S. E. y Caron M. G., 1990. Viewpoint. Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification. Trends in Pharmacological Science. Vol 11, 231-235.

- Anderson M. E. The basal ganglia. En: Textbook of Physiology vol. I. (Patton H., Fuchs A., Millie E., Scher A., Steiner eds.), pp. 649-662. Saunders, Philadelphia, 1969.

- Araki T. y Endo K., 1976. Short latency EPSPs of pyramidal tract cells evoked by stimulation of the centrum medianum-parafascicular complex and the nucleus ventralis anterior of the

thalamus. Brain Research, Vol. 133, 405-410.

- Bankiewicz K., Oldfield E., Chieuh C., Doppen J., Jacobowitz D. y Kopin I., 1986. Hemiparkinsonism in monkeys after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Life Sciences, Vol. 39, 7-16.

- Bonilla E., 1985. Bases moleculares de la neurotransmisión. Ediciones Astro Data. Maracaibo-Venezuela, 235-402.

- Bracha H., Shults C., Glick S. y Kleinman J., 1987. Spontaneous asymmetric circling behavior in hemiparkinsonism; a human equivalent of the lesioned-circling rodent behavior. Life Sciences, Vol. 40, 1127-1130.

- Bradbury A., Eastall B., Domesey A., Jenner P., Kelly M., Marsden y Naylor K., 1986. 1-Methyl-4-phenylpyridine is neurotoxic to the nigrostriatal dopamine pathway. Nature, Vol. 319, 56-57.

- Burns R. S., Chieuh Ch. C., Markey S. P., Ebert H. H., Jacobowitz D. M. y Kopin I. J., 1983. A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 80, 4546-4550.

- Carpenter M. B. Anatomy of the corpus striatum and brainstem integrating systems. 1981. Handbook of Physiology.

Section 1: The nervous System. Vol. II. Motor Control Part
2: American Physiological Society, Bethesda, Maryland.

- Castagnoli N. Jr., Chiba K., y Trevor A., 1985. Potential bioactivation pathways for the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Life Sciences, Vol. 36, 225-230.

- Cohen G. y Nylindescu C., 1985. Studies on the mechanism of action of 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Life Sciences, Vol. 36, 237-242.

- Costall B., Marsden C. D., Naylor R. J. y Pycock C. J., 1976. The relationship between striatal and mesolimbic dopamine dysfunction and the nature of circling responses following 6-hydroxydopamine systems of rat brain. Brain Research, Vol. 118, 89-113.

- Oneramy A., Leviel V. y Glowinski J., 1981. Dendritic release of dopamine in the substantia nigra. Nature, Vol. 289, 537.

- Chiba K., Trevor A. y Castagnoli N. Jr., 1984. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by monoamine oxidase. Biochemical and biophysical Research Communications, Vol. 120, 574-578.

- Chiuah C., Markey S., Burns R., Johannessen J., Part A. y Kopin I., 1984. Neurochemical and behavioral effects of systemic and intranigral administration of N-Methyl-4-phenyl-

1,2,3,6-tetrahydropyridine in the rat. European Journal of Pharmacology, Vol. 100, 169-194.

- Chieuh C., Burns R., Markey S., Jacobowitz D. y Kopin I., 1985. Primate model of Parkinsonism: Selective lesion of nigrostriatal neurons by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine produces an extrapyramidal syndrome in Rhesus monkeys. Life Sciences, Vol. 36, 213-216.

- DiAmato R. J., Lipka Z. P. y Snyder S., 1966. Selectivity of the Parkinsonian Neurotoxin MPTP: Toxic Metabolite MPP+ Binds to Neuromelanine. Science, Vol. 231, 987-989.

- Davis G. D., Adrian C. W., Markey S. P., Ebert M. H., Caine E. D., Reichert C. N., y Kopin I. J., 1979. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injections of mepredine analogues. Psychiatry Research, 1:249-54.

- DeLong M. y Georgopoulos A., Motor functions of the basal ganglia. En: Handbook of Physiology, Vol. II, Part 2 (Brookhart J., Mountcastle V., Brooks V., Geiger S. eds.), pp. 1017-1062. Waverly Press, Baltimore, Maryland, 1981.

- Deniau J. M. y Chevalier G., 1984. Synaptic organization of the basal ganglia: an electroanatomical approach. En: Functions of basal ganglia, Edit. Pitman Publishing, 46-56.

- Deniau J. M. y Chevalier G., 1985. Disinhibition as a Basic Process in the Expression of Striatal Functions. II The Striatonigral Influence on Thalamocortical Cells of the

Ventromedial Thalamic Nucleus. Brain Research, Vol. 334, 227-233.

- Di Monte D. A., Scotcher K. P., Irwin I., DeLanney E. y Langston J. W., 1990. Mechanism of accumulation of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) into mouse brain synaptosomes. Neuroscience Abstracts, Vol. 16, 1259.

- Dray A. y Straughan W., 1976a. Synaptic mechanisms in the substantia nigra. Journal of Pharmacy and Pharmacology, Vol. 28, 400-408.

- Dray A. y Oakley N. R., 1976b. Bromocriptine and dopamine receptor stimulation. Journal of Pharmacy and Pharmacology, Vol. 28, 586-588.

- Duvoisin R. C., MPTP and Parkinsonism-an overview. En: MPTP: A neurotoxin producing a Parkinsonian syndrome, 1986 Academic Press, Inc. Orlando Florida, pp. 3-7.

- Ellenbroek B., Kloockoether T., Turski L. y Schwarz H., 1986. Distinct sites of functional interaction between dopamine, acetylcholine and γ -aminobutyrate within the neostriatum: an electromyographic study in rats. Neuroscience, Vol. 17, 79-88.

- Evarts E. V. y Wise S. P., 1964. Basal Ganglia outputs and motor control. En: Functions of the Basal Ganglia. Ciba Symposium 107, 83-96.

- Geffen L. M., Jessell T. M., Cuellar A. C. y Iverson L. L., 1976. Release of dopamine from dendrites in rat substantia nigra. Nature, Vol. 260, 258-260.

- Gerfen Ch. R. 1987. The Neostriatal mosaic: The reiterated processing unit. En: Neurotransmitter Interactions in the Basal Ganglia. Edited by M. Sandler et al. Raven Press. New York. 19-29.

- German D. C., Dubach M., Askari S., Speciale S. G. y Bowden D. M., 1988. 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-induced Parkinsonian Syndrome in Macaca Fascicularis: Which midbrain dopaminergic neurons are lost?. Neuroscience. Vol. 24. 161-174.

- Gibb W., Costall B., Domenev A., Kelly M. y Naylor R., 1986. The histological effects of intracerebral injection or infusion of MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) and MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridinium) in rat and mouse. Brain Research, Vol. 461, 361-366.

- Grace A. y Bunney B. Dopamine. En: Neurotransmitter Actions in the Vertebrate Nervous System. (Roqawski M., Barker J. eds.). Plenum Press. New York. 1985. 285-314.

- Graybiel A. M., 1984. Neurochemically specified subsystems in the basal ganglia. En: Functions of the Basal Ganglia. Ciba Symposium 107. 114-149.

- Hemmick B. D., Beale A. M., Work T., Gee S., Gunther R., Higgins R., Shinko T. y Castagnoli Jr. N., 1987. A sheep model for MPTP induced Parkinson-like symptoms. Life Sciences, Vol. 45. 1601-1608.

- Hartmann-von K. M., Akert K. y Hunkler H., 1976. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research*, Vol. 33, 395-403.

- Hassler R., Haug F., Mitsch C., Kim J. S., y Park K., 1982. Effect of motor and premotor cortex ablation on concentrations of amino acids, monoamines, and acetylcholine and on the ultrastructure in rat striatum. A confirmation of glutamate as specific cortico-striatal transmitter. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 38, 1087-1098.

- Heikkila R., Nicklas W. y Duvoisin R., 1985a. Dopaminergic toxicity after stereotaxic administration of the 1-Methyl-4-Phenylpyridinium ion (MPP+) to rats. *Neuroscience Letters*. Vol. 39, 135-140.

- Heikkila R., Duvoisin R. C., Finberg J. P. y Youdim M. B., 1985b. Prevention of MPTP-induced neurotoxicity by AGN-1133 and AGN -1135, Selective inhibitors of monoamine oxidase-B. *European Journal of Pharmacology*, Vol. 116, 313-317.

- Heikkila R. E., Nicklas W. J. y Duvoisin R. C. Studies on the mechanism of MPTP-MPP+ -induced neurotoxicity in rodents. En: *MPTP: A neurotoxin producing a Parkinsonian syndrome*, 1986 Academic Press, Inc. Orlando Florida, 67-85.

- Heimer L., Alheid G. F., Zaborszky L., 1985. Basal Ganglia. En: *The Rat Nervous System*, Vol. 1. Forebrain and Midbrain, Edited by Paxinos. Academic Press, 37-75.

- Hess A., 1989. Neuropathological changes in the caudate nucleus elicited by MPTP and their prevention by monoamine oxidase inhibition. Brain Research. Vol. 499, 393-396.

- Javitch J. A., DiAmato R., Strittmatter S. y Snyder S. H., 1985. Parkinsonism-inducing neurotoxin N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: Uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. Proceedings of the National Academy of Sciences. Vol. 82, 2173-2177.

- Jenner P., Rupniak N. N., Rose S., Kelly E., Kilpatrick G., Lees A. y Marsden D., 1984. 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-induced Parkinsonism in the common marmoset. Neuroscience Letters. Vol. 50, 85-89.

- Kandel Eric R. y James Schwartz. 1985. Principles of Neural Science. Second edition. Elsevier Science Publishing Co. 979 p.

- Kitt C. A., Cork L. D., Eidelberg F., Joh T. H. y Price D. L., 1986. Injury of nigral neurons exposed to 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine: A tyrosine hydroxylase immunocytochemical study in monkey. Neuroscience. Vol. 17, 1089-1103.

- Kuriyama T., Taguchi J. y Kuriyama K., 1990. Functional alterations in striatal cholinergic and striato-nigral GABAergic neurons following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

(MPTP) administration. *Neurochemical International*, Vol. 16, 319-329.

- Langston J. W., Tetrud J. W. y Irwin I., 1983. Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis. *Science*, Vol. 218, 979-980.

- Langston J. W., Forno L. S., Rebert Ch. S. y Irwin I., 1984a. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Research*, Vol. 292, 390-394.

- Langston J. W., Irwin I., Langston E. B. y Forno L. S., 1984b. 1-Methyl-4-Phenylpyridinium ion (MPP+): identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the substantia nigra. *Neuroscience Letters*, Vol. 48, 87-92.

- Langston J. W., 1985. MPTP and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, Vol. 8, 77-83.

- Langston J. W., Irwin I., Langston E. B. y Delaney L. E. MPTP-induced parkinsonism in humans: A review of the syndrome and observations relating to the phenomenon of tardive toxicity. En: MPTP: A neurotoxin producing a Parkinsonian syndrome, 1986 Academic Press, Inc. Orlando Florida, 9-21.

- Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr L. y Randall R. J., 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 193, 265-275.

- Lova K. y Hornykiewicz O., 1973. L-Glutamic Acid Decarboxylase in Parkinson's Disease: Effect of L-Dopa Therapy. Nature, Vol. 243, 521-523.

- Madras B. E. Dopamine. En: Handbook of Neurochemistry Vol. 5 (Lajtha A. ed.). Plenum Press, New York, 1984. 71-99.

- Markey S. P., Johannessen J. N., Chiueh C. C., Burns R. S. y Herkenham M. A., 1984. Intra-neuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism. Nature. Vol. 311, 464-467.

- Martin G. E., Paop N. L. y Basano C. B., 1978. Contralateral turning evoked by the intranigral microinjection of muscimol and other GABA agonist. Brain Research. Vol. 155, 297-312.

- Mayer R. A., Kindt M. V. y Heikkila R. E., 1986. Prevention of MPTP-induced neurotoxicity by dopamine uptake inhibitors. En: MPTP: A neurotoxin producing a Parkinsonian syndrome. 1986 Academic Press, Inc. Orlando Florida, 585-599.

- Namura I., Douillet P., Sun C. J., Fert A., Cohen R. y Chiueh C., 1987. MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridine) is a neurotoxin to dopamine-norepinephrine-and serotonin-containing neurons. European Journal of Pharmacology, Vol. 136, 31-37.

- Nauta W. J. H. y Domesick V. F., 1984. Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. En: Functions of the Basal Ganglia. Ciba Symposium 107. 3-29.

- Nissbrandt H., Pileblad E. y Carlsson, 1985. Evidence for dopamine release and metabolism beyond the control of nerve impulses and dopamine receptors in the rat substantia nigra. Journal of Pharmacy and Pharmacology, Vol. 37, 884-889.

- Nissbrandt H., Sundstrom E., Jonsson G., Hjorth S. y Carlsson A., 1989. Synthesis and Release of Dopamine in Rat Brain: Comparison Between Substantia Nigra Pars Compacta, Pars Reticulata, and Striatum. Journal of Neurochemistry, Vol. 52, 1170-1181.

- Nobutaka A., Mitsuqi K., Goshima Y. y Mitsu Y., 1990. Evaluation of a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated C57 black mouse model of parkinsonism. Brain Research, Vol. 515, 57-63.

- Palacios J. M. y Wiederhold H. H., 1985. Dopamine D2 receptor agents, but not dopamine D1, modify brain glucose metabolism. Brain Research, Vol. 327, 390-394.

- Paxinos G. y Watson C., 1986. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press Sydney.

- Pycock C. J., 1980. Turning Behaviour in animals. Commentary. Neuroscience. Vol. 5, 461-514.

- Ramsay R. B., Dedgar J., Trevor A. y Singer T. P., 1986. Energy-driven uptake of N-methyl-4-phenylpyridine by brain mitochondria mediates the neurotoxicity of MPTP. Life Sciences, Vol. 39, 581-588.

- Rapisardi S. C., Warrington V. D. P. y Wilson J. S., 1990. Effects of MPTP on the fine structure of neurons in substantia nigra of dogs. Brain Research, Vol. 512, 147-154.
- Ricaurte G. A., Langston J. W., DeLanney L., Irwin I. y Brooks J., 1983. Dopamine uptake blockers protect against the dopamine depleting effect of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the mouse striatum. Neuroscience Letters, Vol. 59, 259-264.
- Rios C. y Tapia R., 1987. Changes in lipid peroxidation induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 1-methyl-4-phenylpyridinium in mouse brain homogenates. Neuroscience Letters, Vol. 77, 321-326.
- Roberts P. J. y Susan P. Anderson S. P., 1979. Stimulatory effect of L-Glutamate and related amino acids on ^3H dopamine release from rat striatum: and in vitro model for glutamate actions. Journal of Neurochemistry, Vol. 32, 1539-1545.
- Robertson G. S. y Robertson H. A., 1987. D1 and D2 dopamine agonist synergism: separate sites of action?. Trends in Pharmacological Science, Vol. 8, 295-299.
- Robertson G. S. y Robertson H. A., 1987. Evidence that L-Dopa Induced Rotational Behavior is Dependent on both Striatal and Nigral Mechanism. The Journal of Neuroscience, Vol. 9, 3326-3331.

- Rollena H., Damsma G., Horn A. S., De Vries J. B. y Westerink B. H., 1986. Brain dialysis in conscious rats reveals an instantaneous massive release of striatal dopamine in response to MPP+. *European Journal of Pharmacology*, Vol. 126, 345-346.

- Rollena H., Kurr W. S., Ehrenborg S., De Vries J. B. y Van den Berg C., 1988. MPP+-induced efflux of dopamine and lactate from rat striatum have similar time courses as shown by in vivo brain dialysis. *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics*, Vol. 245, 858-866.

- Rothwell J. The basal ganglia. En: Control of human voluntary movement. pp. 286-322. Croom Helm, London & Sydney, 1987.

- Rucci J. C., Iversen L. L. y Jessell T. M., 1977. Dopamine selectively increases ³H-GABA release from slices of rat substantia nigra in vitro. *Nature*, Vol. 268, 652-654.

- Sanchez-Ramos J. R., Michel F., Warner W. J. y Haftli F., 1988. Selective destruction of cultured dopaminergic neurons from fetal rat mesencephalon by 1-Methyl-4-Phenylpyridinium: Cytochemical and morphological evidence. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 50, 1934-1944.

- Savasta M., Dubois M., Benavides J. y Scatton B., 1986. Different neuronal location of [³H]SCH 23390 binding sites in pars reticulada and pars compacta of the substantia nigra in the rat. *Neuroscience Letters*, Vol. 72, 265-271.

- Sayre L. M., Arora P. K., Iacofano L. A. y Harik S. I., 1986. Comparative toxicity of MPTP, MPP+ and 3,3-dimethyl-MPDP+ to dopaminergic neurons of the rat substantia nigra. European Journal of Pharmacology, Vol. 124, 171-174.

- Scatton B., 1987. Excitatory amino acid and GABA influence on rat striatal cholinergic transmission. En: Neurotransmitters Interactions in the Basal Ganglia, Edited by K. Sandler et al. Raven Press, New York, 1987. 121-131.

- Sirinathsinghji D. J. S., 1985. Behavioural effects in the rat after acute unilateral intranigral infusions of N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Brain Research, Vol. 399, 366-370.

- Sun C. J., Johannessen J. N., Gesener W., Namura I., Singhaniya W., Grossi A. y Chiueh C.C., 1988. Neurotoxic damage to the nigrostriatal system in rats following administration of MPDP+ and MPP+. Journal of Neural Transmission, Vol. 74, 78-86.

- Sudstrom E., Goldstein M. y Jonsson G., 1986. Uptake inhibition protects nigro-striatal dopamine neurons from the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenylpyridine (MPP+) in mice. European Journal of Pharmacology, Vol. 131, 289-292.

- Tabia R. γ -Aminobutyric Acid Metabolism and Biochemistry of Synaptic transmission. En: Handbook of Neurochemistry Vol. 3 (Lajtha A. ed.). Plenum Press, New York, 1983a. 425-446.

- Tapia R. El ácido γ -aminobutírico. En: Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas (Universidad Nacional Autónoma de México ed.) 1983b. 57-70.

- Tarsy D., Pycock C., Meldrum B. y C. Marsden C. D., 1975. Rotational behavior induced in rats by intranigral picrotoxin. Brain Research. Vol. 89, 160-165.

- Thakur J. R. y Hassan M. N., 1988. Effects of 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP), cyperquat (MPP+) and paraquat on isolated mitochondria from rat striatum, cortex and liver. Life Sciences. Vol. 43, 143-149.

- Turner D. H., Wilson J. S., McKenzie J. C. y Richtand N., 1988. MPTP produces a pattern of nigrostriatal degeneration which coincides with the mosaic organization of the caudate nucleus. Brain Research. Vol. 473, 60-69.

- Ueki A., Chong P. N., Albanese A., Rose S., Chivers J. K., Jenner F. y Marsden C. D., 1989. Further treatment with MPTP does not produce Parkinsonism in marmosets showing behavioural recovery from motor deficits induced by an earlier exposure to the toxin. Neuropharmacology. Vol. 28, 1089-1097.

- Waters C. M., Hunt S. F., Bond A. B., 1986. Neurophatological, immunohistochemical and receptor changes seen in marmosets treated with MPTP. En: MPTP: A neurotoxin producing a Parkinsonian syndrome. 1986 Academic Press, Inc. Orlando Florida. 637-641.

Wood P. L., Moroni F., Cheney D. L. y Costa E., 1979. Cortical lesions modulate turnover rates of acetylcholine and γ -aminobutyric acid. Neuroscience Letters, Vol. 12, pp. 349-354.

Turek M. D. y Sladek J. R., 1990. Dopamine cell replacement: Parkinson's disease. Annual Review of Neuroscience, Vol. 13, 415-40.

Zigmond M. J. y Stricker E. M., 1989. Animals Models of Parkinsonism using selective Neurotoxins: clinical and basic applications. En: International Review of Neurobiology, Vol. 31, 1-79.