

01965
N:1
2 Fj.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

RECIBIDA EN LA SECRETARIA DE PSICOLOGIA
EL 20 DE JUNIO DE 1994

TESIS
para obtener el grado de
MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA

CAMBIOS ELECTROFISIOLOGICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE PARKINSON SOMETIDOS A CIRUGIA DE TRANSPLANTE DE TEJIDO
AL CEREBRO

por

SERGIO MENESES ORTEGA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLIS

ASESORES: DRA. THALIA HARMONY
DRA. MARIA CORSI CABRERA
DR. ROBERTO PRADO
DR. SIMON BRAILOWSKY

MEXICO, D.F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

**A: Blanca, Rodrigo y Diego,
porque son lo más importante en mi vida.**

Λ mis padres y mis hermanos.

AGRADECIMIENTOS:

A los miembros del jurado, que con sus sugerencias y comentarios, contribuyeron a mejorar este trabajo.

Agradezco la ayuda brindada por la Dra. Feggy Ostrosky y por todos mis compañeros del laboratorio.

Un agradecimiento especial a todos los pacientes y sus familiares, por la excelente disposición mostrada durante las largas y repetidas sesiones experimentales.

Al Mtro. Samuel Jurado por su labor callada, pero siempre efectiva y amable.

El trabajo experimental fue realizado en el Departamento de Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la UNAM.

INDICE

RESUMEN		1
CAPITULO I.	La Enfermedad de Parkinson.	
	1. Alteraciones motoras y cognitivas	3
	2. Etiología	4
	3. Subtipos	6
	4. Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson	7
	5. Neuroquímica de la Enfermedad de Parkinson	14
	6. Tratamiento	15
CAPITULO II	Evaluación electrofisiológica de alteraciones funcionales.	
	1. Actividad espontánea	26
	2. Potenciales relacionados a eventos	29
CAPITULO III	Trabajo Experimental.	
	1. Planteamiento del problema	35
	2. Sujetos	36
	3. Material y procedimiento	37
	4. Resultados	41
	5. Discusión	61
	6. Conclusión	76
BIBLIOGRAFIA		77

RESUMEN

En numerosos trabajos se reporta la presencia de alteraciones cognoscitivas en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y se ha propuesto que los déficits observados pueden originarse por alteraciones en los sistemas dopaminérgicos subcorticales que proyectan hacia los ganglios basales y diversas áreas de la corteza cerebral.

Recientemente, un grupo de investigadores desarrollaron una nueva técnica terapéutica, que consiste en el trasplante de trozos de tejido de la médula suprarrenal a la cabeza del núcleo caudado, en pacientes que presentan problemas con el tratamiento farmacológico habitual, y se reporta una mejoría sostenida en los síntomas motores de los pacientes operados.

Al margen de los cambios motores observados, una preocupación fundamental en la aplicación de esta nueva técnica se relaciona con los efectos de la cirugía y del trasplante sobre las funciones cognoscitivas de los pacientes. Es por ello que el objetivo principal de este trabajo fue evaluar el estado pre y postoperatorio de los pacientes sometidos a esta nueva técnica quirúrgica, empleando para ello el registro de la actividad cerebral espontánea y de los potenciales cerebrales relacionados a procesos cognoscitivos.

Para ello, obtuvimos datos preoperatorios y postoperatorios a los 3 y 9 meses de ocurrida la cirugía; registramos la actividad cerebral espontánea y los potenciales relacionados a eventos, empleando una tarea de discriminación auditiva.

De la actividad cerebral espontánea analizamos la potencia absoluta por cada banda del electroencefalograma y la correlación inter e intrahemisférica, mientras que de los potenciales relacionados a eventos evaluamos la amplitud y latencia de las ondas que forman el potencial. Para evaluar la significancia estadística de los cambios postoperatorios realizamos un análisis de varianza de dos factores,

siendo uno de estos el estado (pre y postoperatorio) y el otro, las regiones cerebrales registradas (F3, F4, Pz, O1 y O2).

Los resultados encontrados en el presente estudio fueron:

1) En la fase postoperatoria observamos un aumento en la potencia de delta en la zona F4, que se encuentra adyacente al sitio donde se realizó la craneotomía. En las otras regiones registradas encontramos una disminución en la potencia de delta y un aumento en la potencia de alfa durante la evaluación realizada a los 3 meses posteriores a la cirugía.

2) Encontramos también una disminución en la correlación inter e intrahemisférica en el estado postoperatorio.

3) Una disminución en la amplitud del componente P3.

4) Una disminución transitoria en la latencia del componente N1 y un alargamiento en la latencia de los componentes N2, P3 y N4.

Los cambios electrofisiológicos observados sugieren que, el procedimiento quirúrgico para implantar el tejido en el cerebro, produce alteraciones funcionales que se reflejan en los parámetros electrofisiológicos evaluados. Otras posibles explicaciones se refieren a cambios en el estado motivacional de los pacientes entre el estado pre y postoperatorio, así como también ajustes en la terapia farmacológica, originados por las mejorías motoras observadas en los pacientes, el aprendizaje de la situación experimental y/o el agravamiento de alteraciones psiquiátricas como depresión y demencia.

CAPITULO I

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Alteraciones motoras y cognitivas.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa que afecta la función de diversos centros neuronales que se encuentran en la base del cerebro, conocidos como los ganglios basales.

Los pacientes con EP presentan diversas alteraciones motoras, entre las que sobresalen: el temblor rítmico en reposo con una frecuencia de 3 a 5 Hz., aumento en el tono muscular que produce rigidez, dificultad en la iniciación de los movimientos (acinesia), lentitud de los movimientos (bradicinesia), así como alteraciones en los reflejos posturales, en la marcha, en la expresión facial, reducción del parpadeo, microfonía y micrografía. Además de estas alteraciones motoras, se presentan síntomas autonómicos como sialorrea (exceso de salivación), seborrea (hipersecreción sebácea) y sudoración. Estos síntomas se presentan más intensamente a medida que la enfermedad progresa, produciendo en los pacientes una incapacidad cada vez mayor.

Por otra parte, se ha encontrado que los pacientes con EP también presentan diversos trastornos cognoscitivos como, por ejemplo: alteración en las funciones visuoespaciales y visuoperceptuales (Bowen et al., 1972; Boller et al., 1984; Brown y Marsden, 1986, 1988), alteraciones en la atención (Stern et al., 1984) y en la memoria (Ruberg y Agid, 1987; Brown y Marsden, 1988),

también se presenta lentificación de los procesos mentales (bradifrenia), la cual es independiente de las alteraciones motoras (Rogers, 1986), presentan dificultad en la toma de decisiones y reducción en las reacciones emocionales (Brown et al., 1984); en algunos casos, la EP puede acompañarse de otros trastornos como depresión y demencia (Agid et al., 1987b).

2. Etiología

Actualmente se reconoce que la EP es una alteración heterogénea en muchos aspectos. Por lo que respecta a su etiología, sabemos que los mismos síntomas pueden presentarse en pacientes que padecieron alguna otra enfermedad, como es el caso del parkinsonismo post-encefalítico, también se presenta como consecuencia de la ingestión de drogas como las fenotiacinas o del compuesto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (Calne et al., 1985; Stern et al., 1990). Se ha propuesto también la existencia de determinantes genéticos (Barbeau y Porcher, 1982; Roy et al., 1983), de factores ambientales (Barbeau y Roy, 1985), así como la combinación de estos, por ejemplo, Barbeau et al., (1987) propusieron que la EP es el resultado de factores ambientales que actúan sobre individuos genéticamente susceptibles durante el envejecimiento *normal*.

El parkinsonismo post-encefalítico surgió en 1916 como consecuencia de una enfermedad viral (encefalitis letárgica), desarrollando los pacientes síntomas parkinsonianos. Esta forma de parkinsonismo ya no se presenta en la época actual.

En otra línea de investigación se ha encontrado que existen diversas sustancias que producen la EP, a las cuales se les han atribuido propiedades neurotóxicas, por ejemplo, Barbeau et al., (citado en Makino et al., 1989) encontraron que los sujetos con EP tienen defectos en la 4-hidroxilación de debrisoquine (DIQ), esta sustancia es un agente hipertensivo y tiene gran similitud estructural con el tetrahidroisoquinoline (TIQ), el cual induce parkinsonismo cuando se administra a primates.

Por otra parte, existen reportes de la presencia de alimentos con alto contenido de 2-feniletilamina (PEA), como el vino blanco, la cocoa y el queso, y se ha encontrado que el TIQ puede ser formado por la ciclización del anillo de PEA. Aunque la cantidad de TIQ reportada en los alimentos no es muy alta, este puede irse acumulando en el cerebro de las personas que presentan deficiencias en el metabolismo de DIQ (Ohta et al., 1990; Makino et al., 1989).

Otros trabajos reportan que la administración sistémica de MPTP, produce un cuadro parkinsoniano agudo e irreversible en el hombre y en otros mamíferos, debido a la destrucción relativamente específica de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. La severidad de este daño varía entre las distintas especies estudiadas, por ejemplo, en primates, el MPTP daña tanto las fibras como los cuerpos celulares, mientras que en ratones sólo se dañan las fibras, pero sobreviven muchas neuronas de la sustancia nigra, produciéndose alteraciones transitorias y dando oportunidad de estudiar la recuperación neuronal (Bohn et al., 1987). Experimentalmente, si el MPTP se administra en una de las arterias carótidas, se puede producir daño unilateral o hemiparkinsonismo.

Se cree que el efecto neurotóxico del MPTP resulta de su oxidación en el cerebro, por la monoaminooxidasa B, para producir el catión MPDP⁺, que es subsecuentemente oxidado para dar lugar a la neurotoxina MPP⁺, la cual es captada al interior de las células de la sustancia nigra por bombas de alta afinidad a la dopamina e inhibe la respiración mitocondrial, comprometiendo así la producción de energía de la célula y con ello induciendo muerte neuronal (Arora et al., 1990).

Otra posible explicación del mecanismo de acción del MPTP para producir alteraciones motoras comprende la acción de los aminoácidos excitadores, glutamato y aspartato, los cuales han sido postulados en la patogénesis de algunas enfermedades neurodegenerativas. La administración de antagonistas específicos del receptor al N-metil-D-aspartato (NMDA), como el AP7, el CPP y el MK-801, protegen a las células dopaminérgicas contra la toxicidad producida por el MPP⁺ o por la neurotoxina 6-OHDA (Turski et al., 1991).

Estos datos apoyan la idea de que la EP puede ser producida por toxinas endógenas o ambientales que afectan específicamente a las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales. Sin embargo, en un estudio reciente (Stern et al., 1991) no se encontró relación entre la EP y algunos factores ambientales como la calidad del agua, la exposición a herbicidas, pesticidas o toxinas industriales. En este estudio, la variable que se asoció más frecuentemente con el desarrollo de la enfermedad fue la presencia de traumatismos craneoencefálicos durante alguna etapa de la vida del paciente.

Intentando determinar cuáles son los orígenes de la EP y dado que este es un síndrome que usualmente aparece entre los 50 y los 70 años de edad, han surgido varias hipótesis que intentan establecer la relación entre la vejez y esta enfermedad, se ha sugerido que un virus, de los llamados "lentos", ataca a las neuronas de la vía nigroestriada durante las fases más vulnerables de la vida. Otra hipótesis sugiere que el sistema nigroestriado envejece más rápidamente en algunos individuos, posiblemente debido a defectos genéticos, y se ha propuesto que el daño ocurre antes de la vejez, quizá con igual probabilidad a lo largo de la vida pero, debido a la presencia de mecanismos compensatorios, los síntomas son muy leves o permanecen en un nivel subclínico hasta una cierta edad, en la cual ocurre una interacción o potenciación entre las alteraciones debidas al envejecimiento y la falta de mecanismos compensatorios, desarrollándose así los síntomas de la enfermedad (Schallert, 1983).

3. Subtipos

Dentro del Parkinson idiopático se ha descrito la presencia de subgrupos. De acuerdo con los rasgos clínicos y neuropsicológicos, se reconoce un tipo de EP en el que predomina la lentitud de los movimientos (bradicinesia) con alteraciones cognitivas, y otro con predominio de temblor y con las funciones intelectuales intactas (Mortimer et al., 1982). Otras clasificaciones toman en cuenta la edad de inicio de la enfermedad (antes o después de los 40), la reactividad a la medicación (buena o mala respuesta a la terapia

farmacológica), la velocidad de progresión (lenta o rápida) y la presencia o ausencia de síntomas psiquiátricos que acompañan a la EP, como son la depresión o la demencia.

La importancia de describir distintos subgrupos en la EP, radica en que en cada uno de ellos pueden estar presentes diversas alteraciones bioquímicas o pueden estar implicadas diferentes estructuras, lo cual origina que el tipo de terapia que se emplea debe adecuarse a las características particulares de cada paciente.

Además, en la EP hay que reconocer que, a medida que progresa la enfermedad, existen diferentes grados de severidad. Al principio, los síntomas se presentan en un lado del cuerpo (hemiparkinsonismo) y, posteriormente, las alteraciones aparecen también en el otro lado. Después de 10 a 20 años de evolución de la enfermedad, se alcanza una completa invalidez.

4. Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

La participación de los ganglios basales en las funciones motoras se postuló desde hace mucho tiempo. En un inicio, a los núcleos que forman esta estructura (núcleo caudado, putamen, globo pálido, sustancia nigra y núcleo subtalámico) se les consideró como parte del llamado sistema extrapiramidal y, junto con otras estructuras (cerebelo, sistema corticoespinal y núcleos motores del tallo cerebral), como parte de un sistema neuronal que participa en el control del movimiento (Coté y Crutcher, 1991).

El concepto de ganglios basales se ha convertido en un término ambiguo que se emplea para referirse a algunas o todas las estructuras subcorticales que se encuentran en la base anterior del cerebro (Mehler y Nauta, 1974). Las estructuras que se incluyen dependen del enfoque que se adopte (anatómico, conductual, embriológico o fisiológico). Comúnmente, las estructuras que se incluyen son: el núcleo caudado y el putamen (neostriado), las dos regiones del globo pálido (interno y externo), la sustancia nigra (pars compacta y pars reticulada) y el núcleo subtalámico.

El núcleo caudado y el putamen (neostriado) están compuestos por neuronas similares, las cuales pueden ser de dos tipos: a) células con espinas dendríticas, que son células de tamaño variable y axón largo, que poseen GABA, substancia P y encefalinas como neurotransmisores (DiFiglia et al., 1976; Bolam et al., 1987), y b) células sin espinas dendríticas, que son las interneuronas estriatales que contienen GABA o ACh como neurotransmisor (DiFiglia et al., 1976; Haber, 1986).

Empleando distintos métodos neuroanatómicos, se ha propuesto que la organización interna del neostriado está formada por dos tipos de compartimentos: los parches o estriosomas y la matriz. Los parches o estriosomas son agrupaciones tubulares semejantes a islas, que tienen un diámetro de 0.5 a 1 mm, las cuales forman las unidades funcionales o compartimentos especializados del neostriado, de manera similar a como ocurre con las columnas corticales (Graybiel y Ragsdale, 1978; Goldman-Rakic, 1982). Los estriosomas difieren entre sí por sus aferencias, eferencias y sistemas neuroquímicos involucrados, de modo que regiones estriatales cercanas entre sí pueden tener diferentes propiedades neuroquímicas (Graybiel, 1990) o pueden pertenecer a distintos sistemas funcionales (Alexander, et al., 1986).

El neostriado no recibe ni envía información en forma directa a la médula espinal; sus principales aferencias provienen de la corteza cerebral (de zonas motoras, sensoriales y de asociación), de los núcleos intralaminares y centromediano del tálamo, del núcleo subtalámico y de la parte compacta de la sustancia nigra. Otras aferencias parecen provenir de la amígdala, del rafé dorsal, del locus coeruleus y del área ventral tegmental, mientras que sus eferencias principales siguen dos vías, una a través del globo pálido, al tálamo y de aquí a amplias zonas de la corteza cerebral, y la otra a través de la parte reticulada de la sustancia nigra, hacia el tálamo, el colículo superior, la formación reticular mesencefálica y la médula espinal (Graybiel y Ragsdale, 1979; DeLong y Georgopoulos, 1981; Cote y Crutcher, 1985; Parent, 1990) (figura 1).

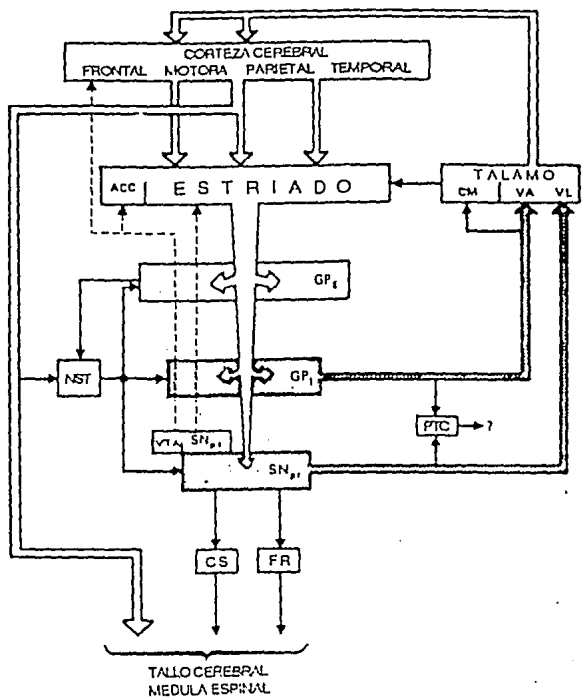


Fig.1 Diagrama de las principales conexiones aferentes y eferentes de los ganglios basales. Las líneas punteadas indican las vías dopaminérgicas. Abreviaturas: ACC, accumbens; CM, centromediano; VA, ventral-anterior; VL, ventral-lateral; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; NST, núcleo subtalámico; VTA, área ventral tegmental; SNpc, sustancia nigra pars compacta; SNpr, sustancia nigra pars reticulada; PTC, parte compacta del tegmento pedunculopontino; CS, colículo superior; FR, formación reticular (tomado de: DeLong y Georgopoulos, 1981).

Las conexiones entre estos centros están topográficamente organizadas, en general, la corteza sensoriomotriz proyecta al

A las estructuras que forman los ganglios basales se les considera como parte de un sistema neuronal que participa en la iniciación y en el control del movimiento, y las alteraciones motoras que se presentan en la EP se han explicado por la degeneración de las fibras dopaminérgicas de la SNc que proyectan sobre el estriado, sin embargo, estudios recientes (Schultz y Romo, 1988; Romo y Schultz, 1990) realizados en monos entrenados en tareas que requieren la realización de movimientos autoiniciados o en respuesta a estímulos externos, no han encontrado relación entre la actividad unitaria de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada y la preparación o ejecución de actos motores. Se ha observado, que la activación de estas células más bien se encuentra asociada con la percepción de estímulos sensoriales que son relevantes para la realización de actos motores, de modo que las dificultades motoras observadas en los pacientes con EP podrían ser el resultado de una deficiencia en la utilización de información sensorial necesaria para la iniciación de movimientos (Schneider et al., 1987). Esta idea se ve reforzada por la observación de que los pacientes con grados severos de acinesia, muestran una mejoría considerable si se les proporcionan pistas visuales adicionales (Glickstein y Stein, 1991).

Además, el hecho de que otras áreas corticales, no asociadas con aspectos motores, se encuentren relacionadas con estructuras del cuerpo estriado, ha hecho pensar que estas participan en diversos procesos cognitivos, lo cual se ha podido corroborar en estudios con animales, en los cuales se ha observado que, la lesión de la región dorsomedial del núcleo caudado, produce déficits en la ejecución de tareas de alternancia espacial con respuesta diferida, similares a los observados después de la lesión de regiones de la corteza prefrontal que inervan esta área del estriado (Mogensen et al., 1987; Wikmark et al., 1973; Divac, 1974; Divac et al., 1975).

Los procesos de memoria son otra de las funciones cognoscitivas que frecuentemente se asocian con las estructuras del cuerpo estriado. La lesión del núcleo caudado o el bloqueo de la transmisión colinérgica en esta estructura, produce alteraciones en la adquisición y retención de información asociada con la ejecución de diversas tareas, mientras que la facilitación de la transmisión

colinérgica mejora los procesos de aprendizaje y memoria (para revisión ver: Prado-Alcalá, 1985).

En conjunto, estos datos sugieren que el estriado, desde el punto de vista funcional, es una estructura heterogénea ya que está asociada a diversos circuitos motores y cognitivos (Divac, 1977; Alexander et al., 1986). Así, el circuito motor incluiría las áreas corticales sensoriomotora y premotora, el putamen, porciones caudales del sistema eferente de los ganglios basales, un relevo final en el núcleo ventral lateral del tálamo y, por último, el área motora suplementaria. Por otra parte, el circuito cognitivo sería el siguiente: de las áreas corticales de asociación, al núcleo caudado y a zonas rostrales de los ganglios basales y de ahí, a las áreas frontales de asociación, pasando por diversos relevos diencefálicos (núcleo ventral anterior y dorsomedial) (Taylor et al., 1986).

Diversos síndromes clínicos han sido asociados a alteraciones de los ganglios basales como: la EP, la corea de Huntington, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer (Marsden, 1982).

La asociación entre estas estructuras y las alteraciones motoras que se observan en la EP provino de estudios postmortem realizados por Tetriakoff quien, en 1919, demostró que las personas que presentaban esta enfermedad mostraban cambios degenerativos en la sustancia nigra (tomado de: Agid et al., 1987a). Un paso adicional en la comprensión de la fisiopatología de la EP lo dieron Carlsson et al., (1958), quienes describieron que la dopamina representa más del 50% de las catecolaminas del cerebro y que su distribución en distintas áreas del cerebro es bastante desigual, sugiriéndose que participan en diversas funciones especializadas; así, el núcleo caudado contiene hasta 8 ug de dopamina por cada gramo de tejido y sólo 0.06 ug de noradrenalina, mientras que, en el hipotálamo, los niveles de dopamina y noradrenalina son muy similares, 1.12 y 1.11 ug/g de tejido, respectivamente (Sourkes, 1981) (Tabla I). Además, se ha observado que las concentraciones de dopamina en el estriado no son homogéneas, sino que es mayor en la porción rostral.

Con técnicas histoquímicas de fluorescencia se ha demostrado que la dopamina existe en los cuerpos neuronales de la sustancia

nigra y en las terminaciones nerviosas del estriado. Además, se ha observado, en ratas, que la lesión unilateral de la sustancia nigra origina disminución en la concentración de dopamina en el estriado ipsilateral (Anden et al., 1964).

Tabla I. Concentración de catecolaminas en el cerebro humano*.

Región cerebral	Dopamina	Norepinefrina
Sustancia gris cerebral	0.02 - 0.17	0.00 - 0.06
Sustancia blanca cerebral	0.05	0.00
Cuerpo estriado	3.00 - 8.00	0.06
Cápsula interna	0.38	0.04
Núcleo rojo	1.17	0.23
Tálamo	0.30 - 0.46	0.05
Hipotálamo	1.12	1.11
Núcleo dentado	0.02	0.00 - 0.02
Médula oblongada	0.17	0.14

* Microgramos por gramo de tejido fresco (tomado de: Sourkes, 1981).

En 1960, Ehringer y Hornykiewicz mostraron que en la EP, las concentraciones de dopamina se encontraban disminuidas en el cuerpo estriado (Agid et al., 1987a). Como se observa en la Tabla II, el putamen se ve más severamente afectado que el caudado, quizá porque la pérdida celular en la sustancia nigra es más severa en aquellas porciones caudales e internas que son las que proyectan preferentemente hacia esa estructura. Por otra parte, se ha observado que en la sustancia nigra, el déficit dopaminérgico es mayor en la parte reticulada (que contiene las dendritas de las neuronas nigroestriadas), que en la parte compacta (que posee los cuerpos celulares) (Agid et al., 1987a).

En resumen, la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriado desempeña un papel importante en la manifestación del Parkinson idiopático, ya que las lesiones más notables se descubren

en la sustancia nigra y las concentraciones de dopamina están disminuídas en el cuerpo estriado, donde se localizan las terminaciones nerviosas de las neuronas de la sustancia nigra. Sin embargo, debido a la complejidad de los síntomas de la EP (que incluye alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas), se ha sugerido que la deficiencia dopaminérgica en el estriado no es la única causa de estas alteraciones, sino que el daño también incluye a otras áreas cerebrales y a diversos mecanismos neuroquímicos, por ejemplo, Scatton et al. (1983), en estudios postmortem de pacientes con EP, encontraron que los niveles de DA se encontraban decrementados en diversas áreas de la corteza cerebral que incluyen: la corteza entorrinal, la cingulada y la frontal, así como en el hipocampo. Además, mediante análisis bioquímicos, se determinó que los pacientes con EP también presentan deficiencias de otros neurotransmisores, por ejemplo, observaron una disminución de noradrenalina en la corteza cerebral y de serotonina en el núcleo caudado, el hipocampo y la corteza frontal.

Tabla II. Concentración de catecolaminas en el cerebro de sujetos normales y pacientes con EP*.

Región cerebral	Dopamina		Norepinefrina	
	Normal	EP	Normal	EP
Núcleo caudado	3.50	0.32	0.07	0.03
Putamen	3.57	0.23	0.11	0.03
Globo pálido	0.30	0.14	0.09	0.11
Sustancia nigra	0.46	0.07	0.04	0.02

* Microgramos por gramo de tejido fresco (tomado de: Sourkes, 1981).

5. Neuroquímica de la Enfermedad de Parkinson

La EP se caracteriza por un marcado decremento en la concentración de DA en el sistema nigroestriado. La DA se sintetiza a partir del aminoácido tirosina, el cual se encuentra normalmente en la circulación a una concentración aproximada de 5 a 8×10^{-5} M, es captada por el sistema nervioso central a través de un mecanismo de transporte activo. Una vez dentro de la célula, la tirosina se transforma en Dopa, paso en el que interviene la enzima tirosina hidroxilasa, la cual requiere de O_2 , Fe^{++} y un cofactor de tetrahidropteridina; finalmente, la Dopa es descarboxilada por la enzima dopa-descarboxilasa para formar DA, esta última enzima requiere de fosfato de piridoxal (vitamina B6) como cofactor (Figura 2A). En algunas células catecolaminérgicas, como son las de la médula suprarrenal, existe la enzima dopamina- β -hidroxilasa, que transforma a la DA en noradrenalina. El paso limitante en la biosíntesis de las catecolaminas es la enzima tirosina hidroxilasa.

Por otra parte, la degradación de DA tiene lugar por dos vías diferentes, en el citoplasma neuronal, debido a la acción de la enzima monoaminoxidasa (MAO), que está presente en la membrana exterior de las mitocondrias, experimenta la desaminación oxidativa para dar ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), por otra parte, en la hendidura sináptica, toda la DA que no está ligada a receptores es metilada para dar metoxitiramina (MT), por la acción de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). Ambos productos de degradación (MT y DOPAC) sufren una transformación enzimática ulterior para originar el metabolito más abundante de la DA, el ácido homovanílico (HVA) (Figura 2B).

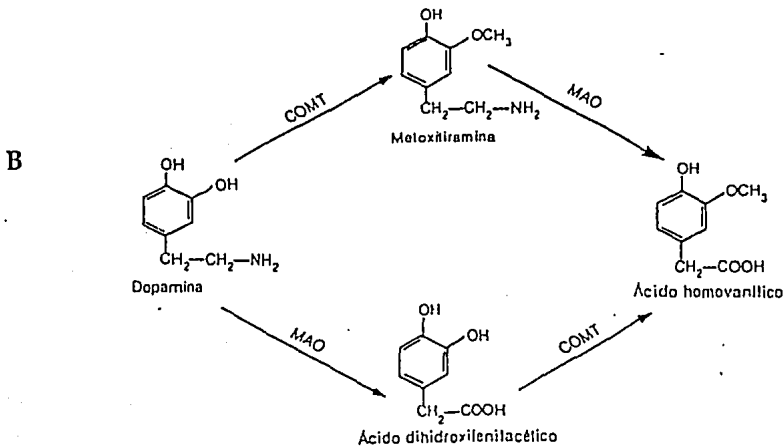
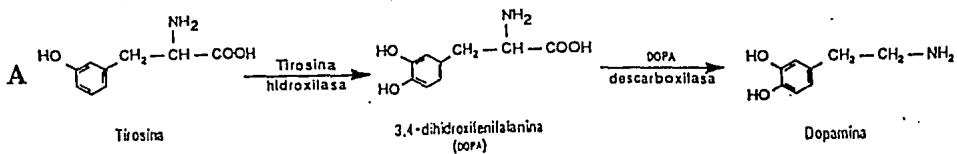


Fig.2 Vías de síntesis (A) y degradación (B) de la dopamina. La primera ocurre en la terminal sináptica, mientras que la segunda se produce tanto en la terminal como en la hendidura sináptica.

6. Tratamiento

a) Métodos de lesión.- Antes del desarrollo de las terapias farmacológicas, se intentaron diversos procedimientos quirúrgicos para aliviar los síntomas de la EP; con estos se produjeron lesiones en diversas regiones cerebrales con el fin de reducir los síntomas motores. La idea que guió el empleo de las técnicas de lesión fue que algunos síntomas de la EP, particularmente el temblor y la rigidez, son producidos por una facilitación en el circuito corteza-estriado-tálamo-corteza, debido a la falta de inhibición dopaminérgica de la sustancia nigra (Kelly, 1990).

son producidos por una facilitación en el circuito corteza-estriado-tálamo-corteza, debido a la falta de inhibición dopaminérgica de la sustancia nigra (Kelly, 1990).

Los sitios de lesión se han modificado a lo largo del tiempo; inicialmente, se produjeron lesiones en la corteza motora, después se procedió a lesionar el núcleo caudado y el globo pálido interno para, finalmente, producir lesiones en el núcleo ventral lateral del tálamo (para revisión ver: Widner, 1993; Kelly, 1990; Selby, 1967a,b).

Los resultados obtenidos con estos procedimientos señalan una mejoría en la rigidez y en el temblor en más del 80% de los pacientes, mientras que otros síntomas de la EP, como son la acinesia, alteraciones en el balance, la marcha y el lenguaje continúan progresando y los signos de la EP pueden desarrollarse en el lado opuesto (Selby, 1967b). Además, el seguimiento de estos pacientes reveló que el temblor aparece nuevamente al cabo de unos años en una gran proporción de los pacientes (Kelly, 1990).

Un problema fundamental con el empleo de esta técnica radica en la localización exacta del sitio de lesión, ya que variaciones leves pueden producir efectos colaterales severos como hemiparesis, alteraciones en la memoria o balismo, al lesionarse estructuras cercanas al núcleo ventral lateral, como son la cápsula interna, la vía mamilo-talámica o el núcleo subtalámico.

Actualmente, a pesar del gran progreso en la terapia farmacológica, el procedimiento quirúrgico para lesionar el núcleo ventrolateral del tálamo aún es indicado en casos selectos (Lattinen, 1985, 1992), especialmente en aquellos pacientes jóvenes que presentan una evolución lenta de la EP, cuyos síntomas principales son el temblor, sin signos de bradicinesia y que responden bien a la terapia con L-Dopa (Kelly, 1990). Además, con la incorporación de técnicas neuroanatómicas y neurofisiológicas para la identificación de estructuras subcorticales, se ha incrementado la precisión de las talamotomías estereotáxicas, maximizándose los beneficios terapéuticos y reduciéndose los riesgos.

b) Tratamiento farmacológico.- Uno de los primeros intentos farmacológicos para aliviar los síntomas de la EP fue administrar

inhibidores de la monoaminooxidasa a los pacientes con EP. El objetivo de este tratamiento fue bloquear una de las enzimas responsables del catabolismo de las catecolaminas y, con ello, aumentar la concentración de DA. El resultado de esta terapia fue que los pacientes mostraban un incremento significativo de norepinefrina y serotonina, pero no de DA estriatal (Sourkes, 1981).

En trabajos separados, Birkmayer (1961), y Hornykiewicz y Barbeau (1961) reportaron que, al administrar L-Dopa a pacientes que padecían EP, se obtenía una mejoría en los síntomas motores, principalmente en la acinesia y en la rigidez (citados en: Agid et al., 1987a). Se afirma que la acción terapéutica del L-Dopa se debe a que, a diferencia de la DA, este aminoácido cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y actúa como precursor de la DA en las terminales nerviosas que aún no han sufrido degeneración, las cuales son capaces de producir suficiente DA para compensar el déficit debido a que se ha brincado el paso limitante en la producción del neurotransmisor que, como ya señalamos, es la enzima tirosina hidroxilasa.

Esta explicación se ve reforzada por el hecho de que, después de la terapia con L-Dopa, se observa un incremento en la concentración de HVA en el líquido cefaloraquídeo, el cual correlacionó significativamente con la dosis de L-Dopa empleada (Godwin et al., 1971).

Otros mecanismos propuestos para explicar la acción del L-Dopa son: que éste o un producto no descarboxilado, actúe directamente sobre receptores dopaminérgicos en el estriado y, otra posibilidad, es que el L-Dopa sea captado por células serotoninérgicas que proyectan sobre el estriado y que estas, debido a que poseen la enzima dopa-descarboxilasa, liberen DA en esos sitios. Sin embargo, todavía faltan estudios para determinar cual es el verdadero mecanismo de acción del L-Dopa (Wooten, 1990).

Un problema adicional de la terapia con L-Dopa fue que las células endoteliales que recubren los capilares, así como las células del intestino, contienen cantidades considerables de la enzima Dopa-descarboxilasa, de modo que, al pasar por estos sitios, la L-Dopa es convertida en su mayor parte en DA, disminuyendo su eficacia en el

tratamiento de la EP y produciendo además efectos colaterales adversos. Para evitar esto, el L-Dopa se administra junto con inhibidores de la enzima Dopa-descarboxilasa, como la carbidopa y la benseracida, en dosis que afectan solamente a las enzimas localizadas en la periferia, logrando así reducir la dosis de L-Dopa, con la misma respuesta terapéutica favorable (Sourkes, 1981).

Actualmente, se reconoce que la terapia farmacológica con L-Dopa mejora al menos en un 60% a la mitad de los pacientes con EP y que es solamente de tipo sintomático, no detiene el agravamiento de la enfermedad y, con el tiempo, se pierde la respuesta benéfica que inicialmente se lograba, se incrementan los movimientos involuntarios, se presentan alteraciones cognoscitivas, se incrementan las fluctuaciones diurnas en el agravamiento de los síntomas (periodos ON-OFF*), se presentan periodos de acinesia y se incrementa la fatiga (Yahr, 1984). Además, en algunos pacientes se presentan efectos colaterales considerables como: problemas cardíacos, endócrinos, hepáticos, pulmonares, con reacciones de anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, arritmia, y alteraciones psiquiátricas como depresión y demencia, y pueden aumentar las discinesias (Goth, 1974).

Otra de las terapias farmacológicas que se ha intentado, es a través del uso de drogas anticolinérgicas sintéticas (trihexifenidilo [Artane] y Biperiden). La eficacia de estos tratamientos dirigió la atención sobre el posible papel de mecanismos colinérgicos en el desencadenamiento de la EP, suponiendo que algunos centros cerebrales se vuelven hipersensibles a la acetilcolina debido a la supresión de la influencia inhibitoria dopaminérgica.

Algunos datos experimentales que apoyan esta idea son: la tremorina, producto colinomimético, produce en los animales un síndrome parecido al parkinsonismo (Goth, 1974); la inyección de

* Los periodos ON-OFF se refieren a las fluctuaciones que ocurren durante el día en los síntomas de la EP. Durante los periodos ON, el paciente muestra una mejoría en la sintomatología motora, mientras que en la fase OFF, se acentúa el agravamiento de los mismos. Algunos autores han propuesto que los periodos ON-OFF pueden acentuarse durante el tratamiento farmacológico con L-Dopa.

acetilcolina en el globo pálido de pacientes sometidos a cirugía estereotáxica, originó un aumento contralateral del temblor (Nashold, 1959). La fisostigmina (anticolinesterásico), aumenta los síntomas motores en los pacientes con EP (Duvoisin, 1967).

También se ha observado que drogas antihistamínicas mejoran los síntomas de la EP, quizá esto se debe a que la mayor parte de los antihistamínicos tienen acciones anticolinérgicas, ya que ni la histamina ni la serotonina parecen participar de manera importante en los síntomas de esta enfermedad.

Otras estrategias farmacológicas que se han intentado incluyen: el uso de fármacos que aumentan la liberación de dopamina, como la anfetamina; fármacos que actúan directamente sobre receptores dopaminérgicos postsinápticos, como la bromocriptina o el lisuride; e inhibidores de la MAO_B, que es una de las enzimas encargadas de la degradación de la dopamina, como el deprenil (para revisión ver: Lieberman, 1993; Koller y Paulson, 1990).

c) Transplante de tejido al cerebro.- Debido a las dificultades en el tratamiento farmacológico, se ha seguido intentando el empleo de métodos quirúrgicos como alternativa terapéutica. En la última década se ha intensificado el uso de la técnica de transplante de tejido al cerebro para reestablecer funciones perdidas debido al daño cerebral. Para ello, se han desarrollado una gran variedad de técnicas de transplante, por ejemplo, se han colocado trozos de tejido dentro de una hendidura hecha en la superficie de la corteza de animales huéspedes; en otros casos, primero se prepara el tejido huésped haciéndole una cavidad y, después de unos días, cuando la superficie se ha revascularizado, se coloca el tejido transplantado sobre esta superficie. Otra variante es la inyección de trozos de tejido o de una suspensión con células disociadas, empleando para ello métodos estereotáxicos (para revisión ver: Bjorklund y Stenevi, 1984).

También, se han estudiado cuáles son los sitios en donde la sobrevivencia del tejido transplantado es más factible, así como las edades óptimas tanto del animal donador como del huésped. Los

resultados de estos estudios revelan que, el tejido transplantado al sistema nervioso central puede sobrevivir por periodos prolongados, no se producen reacciones de rechazo, las células transplantadas adquieren la morfología de las células originales y pueden establecer conexiones recíprocas con regiones adyacentes del tejido huésped.

Además, se ha evaluado la recuperación conductual como producto de estas manipulaciones, empleando para ello modelos animales en los cuales es posible producir alteraciones motoras y/o cognitivas al afectar selectivamente el sistema dopaminérgico nigroestriado. En ratas, la destrucción de las neuronas de la vía nigroestriada, por la inyección unilateral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), les produce alteraciones motoras, conocidas como conducta de giro, las cuales son reveladas por la administración de sustancias promotoras de la liberación de dopamina, como la anfetamina, o por la administración de agonistas de los receptores dopaminérgicos, como la apomorfina; estas alteraciones se revierten si a los animales se les implanta trozos de sustancia nigra fetal o de tejido de médula suprarrenal en el estriado (Perlow et al., 1979; Freed et al., 1980; Bjorklund et al., 1980; Dunnett et al., 1981a,b; Stromberg et al., 1984; Herrera-Marschitz et al., 1984).

El desarrollo de un modelo de parkinsonismo en primates, por la administración de la neurotoxina MPTP, ha sido de gran ayuda para evaluar la recuperación conductual asociada con el implante de tejido al cerebro. La administración de esta sustancia produce, en el corto plazo, alteraciones motoras severas que semejan a las observadas en los pacientes humanos con EP que obtienen una puntuación equivalente al estado IV (severas alteraciones motoras, requiriendo el paciente considerable asistencia) o V (confinamiento en cama o en silla de ruedas) en la escala de Hoehn y Yahr (Mitchell et al., 1989). En estos casos, se observa una notable mejoría en las alteraciones motoras después del implante de tejido de sustancia nigra fetal (para revisión ver: Markey, 1986).

Estos hechos hicieron pensar que las técnicas de trasplante podían tener una aplicación clínica directa en algunas enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, como la EP.

El tratamiento de la EP mediante el trasplante unilateral autólogo de tejido de la médula adrenal al parénquima del núcleo caudado, fue intentado por vez primera por Backlund et al., (1985), quienes reportaron los resultados obtenidos en dos pacientes con EP a los cuales les fueron trasplantados pequeños fragmentos de médula de la glándula suprarrenal a la cabeza del núcleo caudado, con el fin de mejorarlos de sus síntomas. Estos pacientes tenían predominio de rigidez y acinesia, respondían a la medicación con L-Dopa, pero presentaban los efectos colaterales ya descritos, en grado tal que, durante los periodos OFF, no podían moverse y debían permanecer en cama la mayor parte del tiempo.

El trasplante se realizó siguiendo una técnica estereotóxica, para ello, primeramente removieron la glándula adrenal y disectaron fragmentos de tejido de la médula, libres de la corteza, los cuales fueron colocados en una solución salina y fueron procesados con material que permitiera realizar la histoquímica de fluorescencia; posteriormente, estos fragmentos fueron colocados en la cabeza del núcleo caudado empleando para ello una cánula que fue introducida a través de la sutura coronal.

Los pacientes presentaron una mejoría inicial en sus síntomas y, con el transcurso del tiempo, uno de ellos volvió a manifestarlos con la misma intensidad que antes de la cirugía, mientras que, en el otro paciente, se observó un decremento moderado en la rigidez de los brazos, acompañado de una mejoría en los movimientos de estos durante todo el periodo postoperatorio evaluado (seis meses); en ambos casos, se detuvo el rápido deterioro que habían presentado los pacientes antes de la operación.

Posteriormente, el mismo grupo de investigadores (Olson et al., 1986), en dos pacientes, implantaron unilateralmente en el putamen, tejido que contenía células cromafines, ya que es en esta estructura donde se presentan los mayores déficits dopaminérgicos, encontrando una mejoría en la ejecución motora en los primeros días postoperatorios, así como un decremento bilateral de la rigidez. A los dos meses, uno de los pacientes reportó una mejoría en la habilidad de caminar, así como en el balance, mientras que, en el otro paciente, se reportó un alargamiento en los periodos ON durante los 40 días

siguientes a la cirugía. Estos autores concluyen que la implantación de tejido en el putamen tiene "... algunos efectos benéficos agudos y semicrónicos en los pacientes con parkinsonismo".

Un paso más en el tratamiento quirúrgico de la EP fue dado por Madrazo et al., (1987), quienes realizaron algunas variantes al procedimiento quirúrgico empleado hasta entonces. A diferencia de la técnica empleada por Backlund et al., que colocaron el trasplante en el parénquima del núcleo caudado, y tomando en consideración estudios que habían demostrado que el tejido transplantado sobrevive y se desarrolla mejor si se coloca en las regiones peri e intraventriculares (Perlow et al., 1980; Rosenstein y Brightman, 1978; Wuerthele et al., 1981), Madrazo et al., (1987) colocaron el trasplante en la cabeza del núcleo caudado, en contacto directo con el ventrículo lateral. Para ello, realizaron una craneotomía frontal derecha de 3 cm cuadrados y, a través de esta, insertaron transcorticalmente un separador hasta el cuerno frontal del ventrículo lateral; para separar el tejido se introdujo solución salina en el separador. Finalmente, expusieron la cabeza del núcleo caudado y realizaron un corte de 3 mm cúbicos, sobre el cual fueron colocados fragmentos de tejido de la médula suprarrenal extraídos del propio paciente, los cuales se fijaron a la pared ependimal mediante grapas de titanio.

Estos autores reportan que, los dos pacientes a los que se les practicó este tipo de trasplante, mostraron una reducción considerable en la mayoría de los síntomas clínicos de la EP, presentando una virtual desaparición de la rigidez y de la acinesia, y una importante reducción del temblor; en el primer paciente, estos cambios se mantuvieron 10 meses después de la cirugía y, en el segundo paciente, estos cambios se presentaron durante los tres meses postoperatorios en que duró el seguimiento reportado en el artículo. A la fecha, el primero de los pacientes tiene 8 años de operado y los cambios reportados se han mantenido.

La evaluación neuropsicológica preoperatoria, de un grupo de pacientes que recibieron trasplante de tejido de la médula suprarrenal, mediante la técnica descrita, reveló diversas alteraciones cognoscitivas, entre las que destacan: déficits de

memoria, alteraciones en funciones visuoespaciales y visuoperceptuales, dificultad en la programación de secuencias motoras y en programas de alternancia. Las evaluaciones postoperatorias, realizadas a los 3 y 12 meses posteriores a la cirugía, mostraron mejorías en las funciones cognitivas señaladas, a excepción de los déficits de memoria que se mantuvieron sin cambio. (Ostrosky-Solís et al., 1988; Madrazo et al., 1990a, b).

A partir de la publicación y presentación de este trabajo en diversos congresos internacionales, comenzaron a realizarse en varios lugares del mundo implantes de médula adrenal al estriado, replicando la técnica empleada por Madrazo et al., o implementando algunas variaciones a esta (Goetz et al., 1989; 1990). Los resultados reportados han sido muy variados y difíciles de interpretar debido a varias razones, entre las cuales podemos anotar: diferencias en la edad de los pacientes, diferencias en la severidad de la sintomatología, variaciones en la terapia farmacológica pre y postoperatoria, diferencias en los métodos y en las técnicas de trasplante empleadas, etc. En los casos en los que se han reportado mejorías, estas han sido clasificadas como moderadas y sostenidas, en algunos de los síntomas de la enfermedad. Entre las mejorías más consistentemente reportadas entre los diferentes grupos tenemos: un incremento en la duración de los periodos ON y un aumento en la calidad de los periodos OFF, así como mejorías en algunos signos motores (particularmente en la rigidez), se estabiliza el curso de la enfermedad, y se muestra una reducción en la dosis de medicamento; observándose que estos cambios se mantienen por periodos prolongados (Tabla III).

El mecanismo neurofisiológico por el cual se estén ejerciendo estos efectos está sujeto a discusión, algunas de las hipótesis propuestas señalan:

- 1) Las células de la médula adrenal, que originalmente liberaban adrenalina y noradrenalina, pueden diferenciarse como células dopaminérgicas, y establecer conexiones con el tejido huésped, reestableciendo la vía dopaminérgica (Freed et al., 1980).

2) Las células transplantadas pueden actuar como una bomba de infusión continua, liberando dopamina tanto al tejido estriatal huésped, como a otras estructuras a través del líquido cefalorraquídeo (Bjorklund et al., 1981).

TABLA III. Resultados del implante de tejido autoadrenal y fetal en pacientes con enfermedad de Parkinson (Recopilación: Ostrosky-Solis).

Núm. pacientes	Edad	Severidad	TRANSPLANTE DE TEJIDO ADRENAL					Dosis L-Dopa	Ref.
			MEJORA						
			Buena	Moderada	Ligera	Sin cambio	Empoora- miento		
4		Avanzada	Efectos benéficos agudos y semicrónicos					Un paciente disminuyó	1,2
34	38-57	VARIABLE	52%	20%	15%	9%	9%	82% disminuyeron 18% sin medicación	3
12	37-65	Avanzada	25%	25%	17%	-	-	Disminuyeron	4
10	46-68	Avanzada	40%	40%	20%	-	-	100% sin medicación	5
8		Poca respuesta a L-Dopa	50%	-	-	-	-	Disminuyeron	6
6	< 50	Moderada y severa	25%	33%	-	42%	8%	50% disminuyeron 25% sin cambio 25% incrementaron Sin cambio	7
6	> 60	Muy severa	-	-	-	100%	-	Sin cambio	8
6		Muy severa	67% con alguna mejoría			17%	-	Sin cambio	9
7	38-58	Severa	-	14%	86%	-	-	57% disminuyeron	10
5	< 65	Poca respuesta a L-Dopa	40%	20%	-	20%	20%	60% sin cambio 20% disminuyeron 20% sin medicación	11
3	43-59	Avanzada	-	33%	66%	-	-	Sin cambio	12
18	35-75	Severa	39%	-	-	-	11%	Sin cambio	13
118	44-63		21%	58%	-	6%	15%		14
61	42-63		Mejoría significativa				-	Sin cambio	15

TRANSPLANTE DE TEJIDO FETAL									
4	42-52	Severa	75%	25%	-	-	-	80% disminuyeron	16
3	35-56	Severa	67%	33%	-	-	-	50% disminuyeron	16
12	41-66	Severa	Mejoría moderada en la mayoría				-	Disminuyeron	17
2	48-53		-	50%	-	50%	-	Sin cambio	18
23	35-60	Severa	Mejoría significativa en la mayoría				-	96% disminuyeron	19

Referencias:

- | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 1) Backlund et al., (1985) | 8) Allen et al., (1989) | 14) AANS (1990) |
| 2) Olson et al., (1986) | 9) Cahill y Olanow (1990) | 15) UPRS |
| 3) Madrazo et al., (1987) | 10) Kelly et al., (1989) | 16) Madrazo et al., (1988) |
| 4) Lieberman et al., (1989) | 11) Petruk et al., (1990) | 17) Hitchcock et al., (1988) |
| 5) Jiao et al., (1989) | 12) Jankovic et al., (1989) | 18) Lindvall et al., (1988) |
| 6) Neal y Apuzzo (1989) | 13) Goetz et al., (1989) | 19) Molina et al., (1990) |
| 7) Burns et al., (1988) | | |

3) La lesión que se produce en el núcleo caudado para colocar el trozo de tejido que se implanta, puede producir la mejoría observada en los signos y síntomas de la enfermedad, al estimular la revascularización de la región afectada (Bakay et al., 1988).

4) El tejido transplantado y/o la lesión producida durante la intervención quirúrgica, pueden estimular la liberación de factores tróficos que estimulen el crecimiento de las fibras dopaminérgicas del cerebro huésped, que no fueron afectadas por la enfermedad, las cuales, al extenderse, inervarían zonas más extensas del estriado que habían quedado parcialmente denervadas por la degeneración de la vía nigroestriada (Moore, 1987).

5) El ajuste en la medicación en el estado postoperatorio puede influir en la mejoría clínica, y

6) Se ha sugerido también la posibilidad de que la mejoría observada pueda deberse a un efecto placebo.

Poco tiempo después de la aplicación de esta técnica por Madrazo y cols., esta ha sido sustituida por algunas variantes de los métodos de trasplantes, destacando el implante de tejido embrionario (Madrazo et al., 1988, 1990a, b; Hitchcock et al., 1988; Lindvall et al., 1988, 1989; Molina, 1990; Freed et al., 1990).

CAPITULO II

EVALUACION ELECTROFISIOLOGICA DE ALTERACIONES FUNCIONALES

El registro de la actividad eléctrica cerebral permite analizar los cambios de voltaje generados por la interacción de diversos grupos neuronales dentro del cerebro. Esta técnica ha sido incorporada dentro de los distintos métodos que existen para valorar pacientes con trastornos neurológicos, ya que es una técnica no invasiva que nos permite obtener una visión del estado funcional del cerebro para lograr un diagnóstico y un seguimiento más preciso.

El registro de la actividad eléctrica cerebral puede dividirse en dos: la actividad espontánea (EEG), que es aquella que no podemos asociar con algún estímulo en particular, y los potenciales relacionados a eventos (PREs), que es la actividad cerebral producida por la presentación de un estímulo.

1. Actividad espontánea.

De acuerdo a la frecuencia de las oscilaciones observadas, de su amplitud y del estado conductual en que se presenta, la actividad espontánea se clasifica en distintos ritmos, siendo los más importantes los siguientes (para revisión ver: Harmony, 1984a; John, 1977):

Ritmo Alfa.- Lo describió H. Berger, y se refiere al tipo de actividad cerebral que tiene una frecuencia entre 8 y 12 Hz., con una amplitud variable y que es frecuente registrarlo en zonas posteriores del cerebro, en la condición de ojos cerrados. Este tipo de actividad puede atenuarse por distintas razones, entre las que destacan: la condición de ojos abiertos, el estado de alerta, la realización de tareas, etc.

Ritmo Beta.- También fue descrito por H. Berger e incluye a las oscilaciones rápidas (13 - 30 Hz.), de baja amplitud, que se observan generalmente durante periodos de alerta y mientras se realizan tareas que requieren el procesamiento de información. En general, este ritmo aparece cuando ocurre el bloqueo del ritmo alfa.

Ritmo Delta.- Tiene una frecuencia entre 0.5 y 3.5 Hz., se presenta en forma de ondas de gran amplitud que están asociadas con las fases III y IV de sueño; es común observarlo durante la infancia. En estado de vigilia, su presencia tiende a ir disminuyendo conforme va madurando el sistema nervioso central. Cuando esta actividad se presenta en una proporción alta, en sujetos adultos en estado de vigilia, representa un síntoma de daño orgánico y sugiere la presencia de procesos irritativos en el sistema nervioso. El empleo de técnicas más precisas de análisis de frecuencias ha permitido detectar la presencia de este ritmo en adultos sanos en estado de vigilia, especialmente en derivaciones fronto-temporales (Harmony, 1984a; John, 1977).

Ritmo Theta.- Este ritmo fue descrito en 1944 por G. Walter y V. Dovey, y se caracteriza por una frecuencia entre 4 y 8 Hz., mostrando una amplitud variable. Es común observarlo en el hipocampo y guarda una estrecha relación con el ritmo alfa presente en la corteza, de modo que, el bloqueo de este último, se acompaña de la aparición de ondas theta en el hipocampo. Se puede observar bajo distintos estados conductuales, por ejemplo, Walter relacionó su aparición con estados de frustración, aunque también se ha asociado con la presencia de estados emotivos intensos, con la actividad intelectual imaginativa y perceptual, y es común observarlo en las fases I y II de sueño, así como durante la fase de sueño paradójico.

Una forma de analizar el EEG de acuerdo a sus frecuencias, es a través de un algoritmo conocido como la Transformada de Fourier, que permite descomponer una señal compleja, como el EEG, en las frecuencias que lo forman, determinando el grado de contribución de cada una de ellas, empezando por la frecuencia fundamental, que es aquella que tiene un periodo igual al segmento de señal que se evalúa, continuando con los armónicos o múltiplos de esa frecuencia fundamental. Así, por ejemplo, si se tiene una señal que dura un segundo, su frecuencia fundamental será de 1 Hz., y los armónicos serán de 2, 3, 4... Hz., (Matousek, 1973; Harmony, 1984a).

Con base en estos métodos de análisis, se han obtenido parámetros de normalidad de acuerdo con la edad de los sujetos (Matousek, 1973, en John, 1977), los cuales resultan de gran utilidad cuando se emplea el EEG como una técnica para diagnosticar diferentes alteraciones neurológicas y nos indica en qué medida los datos observados se desvían de la norma.

De este modo, se ha encontrado que pacientes ancianos, con demencia senil de tipo Alzheimer, presentan un incremento del ritmo theta, el cual se acompaña de una disminución de actividad beta; estos datos fueron significativamente diferentes con respecto a un grupo control pareado por edad, sexo, nivel socioeconómico y raza (Cohen et al., 1983) y concuerdan con otras investigaciones en las que se ha reportado que, con la vejez, ocurre un aumento en las bandas de delta y theta, y una disminución de alfa y beta (Obrist, 1976; Hughes y Cayaffa, 1977).

El EEG también ha sido empleado para diagnosticar diversas alteraciones psiquiátricas, por ejemplo, Pollock y Schneider (1990) reportan un aumento del ritmo alfa en pacientes deprimidos.

Otros autores han encontrado que, sujetos con altos niveles de ansiedad, presentan menor cantidad de ritmo theta y, con la administración de benzodiazepinas, se revierte el efecto y los sujetos presentan un incremento en este ritmo.

Con respecto a la EP no existen reportes en la literatura acerca de cambios específicos en los parámetros electroencefalográficos descritos.

2. Potenciales Relacionados a Eventos.

Los potenciales relacionados a eventos (PREs) son respuestas electrofisiológicas que están temporalmente relacionadas con procesos sensoriales y/o cognitivos. El supuesto básico del registro de los PREs es que: "... como resultado del evento, un grupo de neuronas funcionalmente relacionadas con el mismo, exhiben una organización espaciotemporal particular, esto es, patrones de coherencia o eventos sinápticos coordinados ocurren en distintas partes del cerebro en una secuencia temporal determinada por conexiones anatómicas, tiempos de transmisión y parámetros similares de un grupo neuronal" (Harmony, 1984b).

Las respuestas eléctricas corticales que ocurren ante la presentación de un estímulo, usualmente tienen una amplitud menor que la actividad electrofisiológica de base y, por lo tanto, son enmascaradas por esta. Con el fin de extraer la señal producida por el estímulo, de la actividad de fondo o ruido, se producen respuestas individuales en forma repetida y se promedian, reduciendo de este modo la aparición de componentes del EEG espontáneo que no están relacionados con el estímulo, y resaltando los rasgos de las respuestas que sí se ajustan a él.

En resumen, el término potencial relacionado a eventos, usualmente se utiliza para denotar el promedio de respuestas individuales ante la presencia de un estímulo, cuya aparición temporal es controlada por el investigador.

Estos potenciales consisten de una secuencia de picos positivos y negativos que varían en el tiempo de ocurrencia, a partir del estímulo (latencia), y en su amplitud. La forma de la onda cambia de acuerdo a la modalidad sensorial que fue estimulada, al tipo de estímulo y a la naturaleza de los procesos perceptuales y cognitivos que estén involucrados en la percepción y codificación del mismo.

A las ondas del potencial que ocurren en los primeros milisegundos, se les conoce como componentes de latencia corta; estos componentes varían en función de los parámetros físicos de los estímulos, siendo independientes del estado psicológico del sujeto y

de las demandas de la tarea. Debido a esto, también se les conoce como componentes exógenos (Hillyard, 1985; Hillyard y Kutas, 1983) (Figura 3).

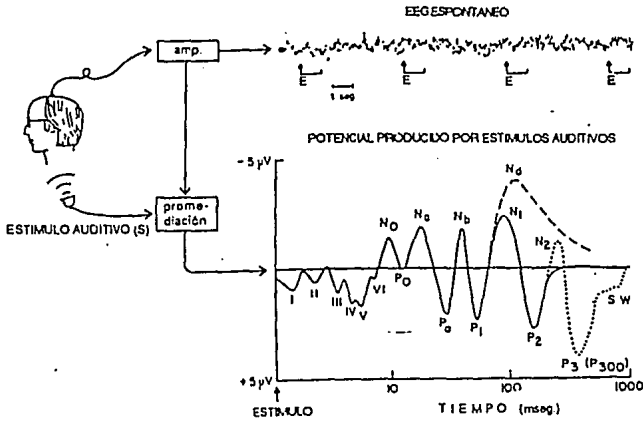


Fig.3 Representación de los componentes de los PREs registrados después de un estímulo auditivo. En el trazo superior se observa el electroencefalograma (EEG); en éste no se reconocen los PREs. El trazo inferior muestra el promedio de muchas épocas del EEG. La escala de tiempo logarítmica permite visualizar los componentes de tallo cerebral (I-VI), los componentes de latencia media (No, Po, Na, Pa y Nb), y algunos de los componentes "endógenos" (N1, P2, N2, P3, Nd y SW) (tomada de Hillyard y Picton, 1987).

Existen otros componentes, llamados de latencia larga o endógenos, que están asociados con procesos perceptuales y cognitivos, y que varían de acuerdo al estado del sujeto, el significado del estímulo y las demandas de la tarea, siendo los más conocidos los componentes N1 y Nd, relacionados con la atención selectiva; la onda N2, que aparece en tareas de discriminación activa

de los estímulos; un componente positivo tardío, conocido como P3 o P300, el cual se ve influenciado por factores cognitivos y aparece ante una gran diversidad de situaciones, por ejemplo, ante la presencia de estímulos poco probables, con la ausencia de estímulos esperados, durante la resolución de situaciones de incertidumbre, en la decisión de actos cognitivos, con el procesamiento de palabras y oraciones, y con la actualización de eventos en la memoria de corto plazo (Figura 3).

Debido a que en este trabajo, el interés primordial fue sobre los cambios en el componente P3, lo describiremos con mayor detalle.

El componente P3 lo describió por vez primera Sutton et al., (1965), y consiste en una onda de polaridad positiva que ocurre entre los 300 y 500 mseg después de presentarse un estímulo que es relevante para la tarea que esté realizando el sujeto, observándose una amplitud máxima en zonas centrales.

El diseño experimental que comúnmente se emplea para generar este componente consiste en la presentación repetida de dos tipos de estímulos auditivos, que difieren en el tono, por ejemplo, 1000 y 2000 Hz, uno de ellos se presenta en forma regular (estímulo estándar) y es reemplazado ocasional y aleatoriamente por el otro estímulo (estímulo raro o prueba), ante el cual el sujeto debe responder, ya sea apretando una palanca o contando el número de veces que este ocurre.

Diversas variables afectan la amplitud y latencia de este componente, por ejemplo, su amplitud está directamente relacionada con la probabilidad de ocurrencia del estímulo prueba, de modo que los estímulos poco probables, producen una amplitud mayor y lo contrario ocurre cuando la probabilidad de ocurrencia del estímulo prueba es alta (Duncan-Johnson y Donchin, 1977).

Por otra parte, la latencia de P3 se prolonga cuando la tarea que tiene que realizar el sujeto se dificulta, por ejemplo, si la discriminación entre los estímulos se hace más difícil o si el sujeto debe elegir entre distintos tipos de estímulos prueba (McCarthy y Donchin, 1981). Un dato muy consistente en la literatura se refiere al alargamiento de la latencia de P3 con la edad y a la presencia de un incremento adicional que se observa en las demencias, lo cual sugiere

que el P3 es sensible a la lentificación cognitiva relacionada con la edad, así como a las alteraciones cognitivas inducidas por la enfermedad (Pfefferbaum, 1984a,b).

De modo que, la latencia de P3 provee una buena medida del tiempo de procesamiento, el cual parece ser independiente del tiempo requerido para seleccionar y ejecutar la respuesta, por lo tanto, este componente no es contaminado por procesos asociados con la respuesta motora (Ritter et al., 1972; Kutas et al., 1977; McCarthy y Donchin, 1981). Esto último resulta sumamente importante en la clínica, ya que nos permite evaluar aspectos cognitivos en pacientes con alteraciones motoras, sin que los procesos relacionados con la respuesta influyan en la evaluación de las funciones cognoscitivas.

Diversas investigaciones se han realizado para comprender el significado funcional del componente P3, sin embargo, a pesar de conocer un gran número de variables que lo afectan, todavía no existe una explicación unificada sobre el significado funcional, sugiriéndose que este componente no es generado por un sólo proceso, sino que puede representar a varios componentes, generados en múltiples zonas, con diferentes papeles funcionales (Squires et al., 1975; Friedman et al., 1981; Ruchkin et al., 1981).

La asociación del componente P3 con diversos procesos cognitivos ha propiciado el interés en su utilidad clínica, ya que puede emplearse en la evaluación de disfunciones cognitivas que caracterizan a algunas alteraciones neurológicas. Pfefferbaum et al., (1984b), reportaron una reducción significativa en la amplitud de P3 en pacientes esquizofrénicos y lo mismo se ha observado en pacientes alcohólicos (Porjesz y Begleiter, 1985). Esta disminución en la amplitud de P3 podría interpretarse como una baja en el interés general que se observa en estos pacientes, sin embargo, se ha intentado modificar el estado motivacional de estos sujetos, ofreciéndoles dinero por una buena ejecución, observando de cualquier forma una disminución en la amplitud al compararlos con un grupo control (Brecher y Begleiter, 1983).

Los cambios en la latencia de P3 en pacientes esquizofrénicos son inconsistentes, en algunos casos se reporta alargamiento en la

latencia (Pfefferbaum et al., 1984b; Baribeau-Braun et al., 1983), mientras que en otros trabajos no se han observado estos cambios (Roth et al., 1980; Levit et al., 1973).

Por otra parte, estudios realizados en pacientes deprimidos han reportado que la latencia del componente P3 no se encuentra alterada con respecto a sujetos normales, mientras que la evaluación de la amplitud ha producido resultados inconsistentes, algunos autores reportan una disminución del componente (Pfefferbaum et al., 1984b; Roth et al., 1981), mientras que otros no reportan cambios (Levit et al., 1973; Litzelman et al., 1980). Algunas de estas inconsistencias pueden explicarse por el hecho de que los diseños experimentales y los métodos de evaluación del componente P3 varían entre los distintos laboratorios, así como también la forma con la cual se lleva a cabo el diagnóstico de los desórdenes psiquiátricos.

Con respecto a la EP, se han evaluado distintos componentes de los PREs. Debido a que en el sistema visual, la retina y el cuerpo geniculado lateral, existen conexiones dopaminérgicas que pueden estar alteradas en los pacientes con EP, se han realizado trabajos para ver los efectos del tratamiento con L-Dopa sobre los potenciales provocados por patrones visuales, encontrándose que la latencia de los primeros componentes se encuentra más tardía en los pacientes con EP, que el retardo se correlaciona con la severidad y que el efecto es reversible con tratamiento farmacológico (Gawel et al., 1981; Bhaskar et al., 1986; Bodis-Wollner y Yahr, 1978; Bodis-Wollner et al., 1982).

En cuanto a los componentes tardíos se han reportado cambios en la variación contingente negativa (CNV) y en el componente P3. Amabile et al., (1986) estudiaron la CNV en pacientes con EP; esta es una onda lenta que se presenta entre la ocurrencia de dos estímulos y que se ha asociado con procesos de expectancia o preparación para la respuesta; estos autores evaluaron a los pacientes en varias ocasiones: la primera, sin tratamiento con L-Dopa y a los 15 y 30 días posteriores al tratamiento con L-Dopa, encontrando que, durante el tratamiento farmacológico, se incrementa la amplitud de la onda

CNV, lo cual apoya la idea de que la generación de este componente depende de mecanismos dopaminérgicos.

Una propuesta similar fue planteada por Stanzione et al., (1991) para el caso de la generación del componente P300. Estos autores encontraron que, pacientes con EP bajo tratamiento con L-Dopa, mostraron una latencia de P3 similar a la de un grupo de sujetos sanos, mientras que, sin el tratamiento farmacológico, la latencia de P3 se alargó significativamente.

Por otra parte, con el fin de evaluar el estado cognitivo de los pacientes con EP, Hansch et al., (1982) registraron potenciales auditivos, empleando el paradigma clásico de P300, en 20 pacientes con EP y los compararon con los de un grupo control pareado por edad, encontrando que los pacientes con EP presentaron un incremento significativo en la latencia de los componentes P2 y P3.

Goodin y Aminoff (1987), intentando demostrar que existen distintos tipos de demencias, de acuerdo a las regiones cerebrales que se encuentran afectadas, registraron potenciales provocados auditivos en dos grupos de pacientes con EP, uno de los cuales estaba formado por pacientes demenciados y el otro por pacientes no demenciados, y compararon los resultados con los datos obtenidos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, así como con un grupo de sujetos normales, encontrando que, los pacientes demenciados con EP, presentan un alargamiento en la latencia de los componentes N1, N2 y P3, mientras que entre los pacientes no demenciados y los sujetos del grupo control no se observaron diferencias. Por su parte, los pacientes con Alzheimer presentaron un retardo en la latencia de los componentes N2 y P3, siendo el alargamiento de la onda N1 el que diferencia a los pacientes demenciados con EP de los pacientes con Alzheimer.

CAPITULO III

TRABAJO EXPERIMENTAL

1. Planteamiento del problema

En numerosos trabajos se reporta la presencia de alteraciones cognoscitivas en pacientes con EP y se sugiere que los déficits observados pueden ser originados por alteraciones en los sistemas dopaminérgicos subcorticales que proyectan al estriado y la corteza cerebral.

Recientemente, se desarrolló una nueva técnica quirúrgica que consiste en el trasplante de trozos de tejido de la médula suprarrenal a la cabeza del núcleo caudado, en pacientes que presentan problemas con el tratamiento farmacológico habitual, y se reporta una mejoría sostenida en los síntomas motores de los pacientes operados (Madrazo et al., 1987).

Al margen de los cambios motores observados, una preocupación fundamental en la aplicación de esta nueva técnica se relaciona con los efectos de la cirugía y del trasplante sobre las funciones cognoscitivas de los pacientes. Es por ello que el objetivo principal de este trabajo fue evaluar el estado pre y postoperatorio de los pacientes sometidos a esta nueva técnica quirúrgica, empleando para ello el registro de la actividad cerebral espontánea y de los potenciales relacionados a eventos, los cuales han demostrado ser un indicador electrofisiológico importante para valorar las funciones cognoscitivas.

2. Sujetos

En este trabajo se reportan los cambios electrofisiológicos pre y postoperatorios en pacientes (11 hombres y 5 mujeres) con EP de naturaleza idiopática, quienes fueron sometidos a cirugía de trasplante de tejido al cerebro para aliviar los síntomas de esa enfermedad; el promedio de edad de los pacientes fue de 46.6 años (rango 34 - 60), con un error estándar de 2.3 años. Como control, registramos en dos ocasiones a 9 pacientes con la misma enfermedad, pero que no fueron sometidos a la cirugía; la edad media de estos pacientes fue de 52.4 años (rango 45 - 63), con un error estándar de 2.1 años.

En el grupo sometido a cirugía, los síntomas estuvieron presentes entre 3 y 16 años ($X = 8.9$; E.S. = 1.0) y el promedio de severidad preoperatoria, de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr (1967) fue de 3.3 en periodo ON (fase de mejoría en los síntomas) y 3.9 en OFF (fase de empeoramiento en los síntomas). Catorce de estos pacientes recibieron tratamiento farmacológico preoperatorio con L-Dopa (125 a 1250 mg/día); siete pacientes tuvieron un tratamiento combinado con L-Dopa y anticolinérgicos (125/2 a 1000/8 mg por día de L-Dopa y anticolinérgicos, respectivamente), y dos pacientes no tomaban medicamentos antes de la cirugía (Tabla IV).

En el grupo control, la duración media de la enfermedad fue de 9.4 años \pm 1.2 E.S.; la severidad promedio fue de 3.6 en ON y 3.8 en OFF, de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr (1967). Todos los pacientes tomaban L-Dopa (250 a 1250 mg/día; y 4 pacientes tomaban, además, anticolinérgicos (2 a 8 mg/día).

Los sujetos fueron heterogéneos en términos de educación y nivel socioeconómico.

En la mayoría de los casos, el tratamiento farmacológico había dejado de ser efectivo o su eficacia se lograba durante periodos reducidos y el incremento en la dosis producía aumentos notorios de

los efectos secundarios: discinesias, aumento en la frecuencia de las oscilaciones ON-OFF, etc:

TABLA IV. Características preoperatorias de los pacientes evaluados (los valores indican la media y el error estándar).

	Pacientes Operados (n = 16)	Pacientes no Operados (n = 9)
Edad (años)	46.6 (2.3)	52.4 (2.1)
Sexo	5 Mujeres 11 Hombres	1 Mujer 8 Hombres
Duración (años)	8.9 (1.0)	9.4 (1.2)
Hoehn-Yahr	ON OFF	
	3.3 (0.5) 3.9 (0.4)	3.6 (0.4) 3.8 (0.3)
Medicación (mg/día):*		
L-Dopa	650 (115)	810 (138)
Anticolinérgicos	2.5 (0.8)	3.4 (1.4)

* Dosis ingerida en el estado preoperatorio o en la primera sesión de evaluación.

3. Material y procedimiento

En el grupo de pacientes operados obtuvimos datos preoperatorios y postoperatorios a los 3 (POST3) y 9 meses (POST9) de ocurrida la cirugía, registramos la actividad cerebral espontánea, con ojos abiertos y cerrados, así como los potenciales relacionados a eventos ante estímulos auditivos. En el caso del grupo control (pacientes con EP no-operados), el tiempo promedio transcurrido

entre la primera y la segunda evaluación fue de 4 meses, y en ellos realizamos las mismas mediciones.

El registro electroencefalográfico lo obtuvimos empleando electrodos de disco Ag/AgCl, los cuales colocamos en las derivaciones F3, F4, Pz, O1 y O2, de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958); los electrodos activos fueron referidos a los lóbulos de ambas orejas (cortocircuitados) y, como control, registramos el electrooculograma con electrodos colocados en el canto superior interno e inferior externo del ojo derecho.

Amplificamos la señal a través de un polígrafo Grass, modelo 8-16D, empleando los filtros de corte en 1 y 70 Hz.; esta señal la capturamos en línea en una computadora tipo PC a través de un convertidor analógico-digital de 10 bits, digitalizando a una tasa de 100 Hz., para el caso de la actividad espontánea y a 250 Hz., para los PREs. La impedancia de los electrodos la mantuvimos por debajo de los 10 Kohms.

El análisis de la actividad cerebral espontánea comprendió 20 épocas de 2.56 segundos cada una, libres de artefactos musculares y de movimientos oculares; para cada tramo realizamos un análisis de frecuencias, empleando la transformada rápida de Fourier, calculando la potencia absoluta para las bandas de delta (0.7 - 3.1 Hz.), theta (3.5 - 7.8 Hz.), alfa (8.2 - 12.8 Hz.) y beta (13.2 - 30 Hz.) y obtuvimos el promedio para cada banda en los 10 tramos. Además, con el fin de determinar las relaciones funcionales entre distintas áreas cerebrales, evaluamos la correlación inter (F3 - F4 y O1 - O2) e intrahemisférica (F3 - O1 y F4 - O2), empleando el coeficiente de correlación de Pearson.

Los PREs los registramos empleando un diseño de discriminación auditiva. En este, presentamos 400 estímulos en forma binaural, a través de unos audífonos, en 10 sesiones de 40 estímulos cada una, para permitir que los pacientes tuvieran varios periodos de descanso; los estímulos estuvieron formados por tonos de 500 y 1000 Hz., que fueron presentados con una duración de 40 ms y una intensidad de 60 dB SPL, la tasa de presentación fue de 1 tono cada 1.5 segundos.

En el diseño empleado (oddball), un estímulo de una clase particular (500 o 1000 Hz.) apareció en forma regular (estímulo estándar) y, ocasionalmente, fue reemplazado por el otro tono (estímulo prueba), ante el cual el paciente debía responder oprimiendo un botón. La secuencia de presentación de los tonos la establecimos en forma aleatorizada, con las restricciones siguientes: el estímulo prueba no debía ser el primero de la secuencia, y no debían de ocurrir dos estímulos de esa clase en forma sucesiva. Contrabalanceamos entre los pacientes el tipo de estímulo prueba (500 o 1000 Hz.) pero, para cada paciente, este se mantuvo igual en las evaluaciones pre y postoperatorias. Del total de 400 tonos presentados, 320 pertenecieron a la clase de estímulo estándar y 80 a la de estímulo prueba (20% de probabilidad).

Además de registrar los PREs asociados a los estímulos estándar y prueba, registramos el tiempo de reacción ante este último estímulo, empleando para ello un reloj marca Lafayette, que fue activado por el estimulador que generaba los tonos y se detenía al oprimir el paciente un botón.

Al final de la sesión experimental, promediamos los potenciales individuales en forma separada para el estímulo estándar y para el estímulo prueba, eliminando aquellos ensayos en los que se presentaron artefactos musculares que saturaban el convertidor analógico/digital (A/D) y/o movimientos oculares mayores de 50 uv. También eliminamos del promedio aquellos ensayos en los cuales los pacientes respondían con lentitud; el nivel límite se estableció en dos desviaciones estándar por arriba de la media de respuesta de cada paciente. Esto lo realizamos con el fin de eliminar las variaciones asociadas con el nivel de alertamiento que pudieran ocurrir a lo largo de la sesión.

El número mínimo de potenciales libres de artefactos que empleamos para la obtención del promedio fue de 20. Para cada sujeto, se igualó el número de estímulos individuales a promediar entre las distintas condiciones pre y post-operatorias.

Siete pacientes (cinco del grupo operado y dos del grupo control) fueron excluidos del análisis de los PREs por tener menos de 20 ensayos libres de artefactos, quedando una *n* de 11 en el grupo

operado y de 7 en el grupo no operado (aunque en los pacientes que fueron excluidos de este análisis sí se evaluó la potencia por banda y la correlación).

De los potenciales promediados ante el estímulo prueba, evaluamos: la amplitud, medida desde la línea base (la cual fue establecida previamente para cada canal derivando a ambas entradas del amplificador la misma señal y midiendo el nivel de entrada en el convertidor A/D), y la latencia de las ondas N1, P2, N2, P3 y N4.

Para la medición de los componentes de los PREs realizamos lo siguiente: establecimos un rango de latencia para cada onda (N1, 50-150 ms; P2, 120-270; N2, 140-320; P3, 220-450; N4, 300-700 ms), posteriormente, identificamos visualmente los picos de mayor amplitud en esos rangos de latencia, y los valores de latencia y amplitud los localizamos en un listado digital de los PREs. En los casos en que se presentaron 2 picos con una amplitud parecida y con la misma polaridad, dentro del rango de latencia de alguno de los componentes, obtuvimos un promedio de amplitud y latencia de esos picos.

Una vez que obtuvimos los datos, de la potencia absoluta por bandas y de la correlación inter e intrahemisférica, así como de la amplitud y latencia de los componentes de los PREs, empleamos un análisis de varianza de medidas repetidas de dos factores, siendo uno de los factores el estado Pre y Postoperatorio a los 3 y 9 meses, para el caso del grupo de pacientes operados, y test-retest, para el grupo control; y el segundo factor fueron las zonas de registro. Los efectos simples los evaluamos empleando la prueba de Duncan. En todos los casos, el nivel de significancia lo establecimos en $p < 0.05$. Con el fin de normalizar los datos, los valores de la potencia absoluta por bandas los transformamos a logaritmos neperianos y los valores de correlación a puntajes Z.

Además, calculamos la correlación entre la latencia del componente P3 y el tiempo de reacción, así como también entre la latencia de P3 y la edad, y el tiempo de reacción con la edad.

4. Resultados

a) Actividad eléctrica espontánea.

a.1) Pacientes que recibieron trasplante.

Para la banda de delta, en la condición de ojos abiertos (tabla V) y cerrados (tabla VI), observamos diferencias significativas por zonas ($F_{(4,140)} = 5.43$, $p < 0.001$; y $F_{(4,140)} = 9.32$, $p < 0.001$, respectivamente); el análisis de Duncan reveló una potencia mayor de esta banda en las regiones frontales (F3 y F4) y en la región parietal (Pz). Además, observamos una disminución en la potencia de esta banda a los 3 meses posteriores a la cirugía, regresando a los valores preoperatorios en la evaluación realizada a los 9 meses. Estos cambios fueron estadísticamente significativos para la condición de ojos cerrados ($F_{(2,140)} = 5.81$, $p < 0.005$) y, aunque la interacción no resultó significativa, la zona F4 mostró un patrón inverso a las otras zonas, ya que en esta región observamos un incremento a los 3 meses postcirugía, en ambas condiciones.

Además, en el estado preoperatorio, la potencia absoluta de delta entre las zonas F3 y F4 fue muy similar (12.70 - 12.72, con ojos abiertos, y 12.84 - 12.87 con ojos cerrados), mientras que, en la fase postoperatoria, observamos asimetrías hemisféricas, obteniéndose, a los 3 meses, los valores de 12.67 - 12.99, en la condición de ojos abiertos, y de 12.70 - 13.04 con ojos cerrados; mientras que a los 9 meses los valores fueron 12.61 - 12.87, con ojos abiertos, y 12.91 - 12.96 con ojos cerrados, siendo en todos los casos mayor la potencia de delta en el hemisferio derecho.

La banda de theta no mostró diferencias regionales, ni cambios atribuibles al estado operatorio.

Por otra parte, la banda de alfa mostró el gradiente antero-posterior característico, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las zonas ($F_{(4,140)} = 15.33$, $p < 0.001$, para el caso de ojos abiertos y $F_{(4,140)} = 25.17$, $p < 0.001$, con ojos cerrados). En ambas condiciones, el ANOVA reveló diferencias significativas entre el estado pre y postoperatorio ($F_{(2,140)} = 6.50$, $p < 0.005$, con ojos abiertos y $F_{(2,140)} = 10.36$, $p < 0.001$, para el caso de ojos cerrados).

Tabla V. Media y desviación estándar de la potencia absoluta por bandas en la condición de ojos abiertos, en el grupo de pacientes operados. Los valores representan la transformación logarítmica de la potencia. Se indican también los resultados del análisis de varianza.

BANDAS

	DELTA	THETA	ALFA	BETA
F3 PREOP	12.70 (0.34)	13.00 (0.40)	12.46 (0.40)	12.95 (0.93)
POST3	12.67 (0.38)	13.14 (0.75)	12.84 (0.64)	13.29 (0.68)
POST9	12.61 (0.41)	12.89 (0.77)	12.66 (0.85)	13.01 (1.06)

	12.66	13.01	12.65	13.08
F4 PREOP	12.72 (0.29)	12.94 (0.37)	12.54 (0.49)	12.93 (0.68)
POST3	12.99 (0.46)	13.45 (0.79)	12.90 (0.49)	13.16 (0.61)
POST9	12.87 (0.51)	13.31 (0.75)	13.11 (0.82)	13.33 (0.67)

	12.86	13.24	12.85	13.14
Pz PREOP	13.02 (0.19)	13.11 (0.35)	13.06 (0.65)	13.03 (0.48)
POST3	12.83 (0.29)	13.19 (0.53)	13.32 (0.87)	13.05 (0.55)
POST9	12.92 (0.20)	13.28 (0.40)	13.49 (0.75)	13.22 (0.79)

	12.92	13.20	13.29	13.10
O1 PREOP	12.70 (0.34)	13.02 (0.60)	13.29 (0.97)	13.42 (0.88)
POST3	12.47 (0.28)	13.14 (0.73)	13.58 (0.87)	13.59 (0.71)
POST9	12.79 (0.60)	13.20 (0.94)	13.67 (1.30)	13.61 (1.16)

	12.65	13.12	13.51	13.54
O2 PREOP	12.78 (0.35)	12.97 (0.51)	13.32 (0.81)	13.54 (0.74)
POST3	12.41 (0.38)	13.03 (0.70)	13.49 (0.80)	13.72 (0.71)
POST9	12.55 (0.34)	13.17 (0.91)	13.53 (1.34)	13.74 (1.31)

	12.58	13.06	13.44	13.67
X PREOP	12.79	13.01	12.93	13.17
X POST3	12.67	13.19	13.22	13.36
X POST9	12.75	13.17	13.29	13.38
ANOVA				
Factor:	p	p	p	p
ZONAS	< 0.001	n.s.	< 0.001	< 0.001
ESTADO	n.s.	n.s.	< 0.005	n.s.
INTERACCION	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabla VI. Media y desviación estándar de la potencia absoluta por bandas en la condición de ojos cerrados, en el grupo de pacientes operados. Los valores representan la transformación logarítmica de la potencia. Se indican también los resultados del análisis de varianza.

B A N D A S

	DELTA	THETA	ALFA	BETA
F3 PREOP	12.84 (0.39)	13.27 (0.47)	13.48 (0.78)	13.28 (0.96)
POST3	12.70 (0.39)	13.34 (0.64)	13.53 (0.59)	13.32 (0.66)
POST9	12.91 (0.37)	13.10 (0.55)	13.01 (0.82)	12.89 (0.80)
	----	----	----	----
	12.81	13.24	13.34	13.16
F4 PREOP	12.87 (0.36)	13.17 (0.45)	13.42 (0.71)	13.20 (0.63)
POST3	13.04 (0.39)	13.57 (0.73)	13.67 (0.56)	13.29 (0.43)
POST9	12.96 (0.50)	13.38 (0.82)	13.41 (0.88)	13.15 (0.77)
	----	----	----	----
	12.96	13.38	13.50	13.21
Pz PREOP	13.03 (0.18)	13.36 (0.33)	14.30 (0.79)	13.38 (0.56)
POST3	12.71 (0.30)	13.34 (0.59)	14.42 (0.59)	13.36 (0.53)
POST9	13.08 (0.27)	13.47 (0.42)	13.87 (0.77)	13.28 (0.72)
	----	----	----	----
	12.94	13.39	14.20	13.34
O1 PREOP	12.68 (0.30)	13.17 (0.57)	14.40 (0.84)	13.63 (0.88)
POST3	12.42 (0.35)	13.19 (0.71)	14.55 (0.84)	13.90 (0.86)
POST9	12.77 (0.68)	13.33 (0.94)	14.09 (1.39)	13.55 (1.07)
	----	----	----	----
	12.62	13.23	14.35	13.69
O2 PREOP	12.68 (0.30)	13.14 (0.48)	14.32 (0.87)	13.68 (0.83)
POST3	12.37 (0.29)	13.16 (0.67)	14.52 (0.68)	13.87 (0.73)
POST9	12.59 (0.40)	13.26 (0.79)	13.99 (1.47)	13.66 (1.31)
	----	----	----	----
	12.55	13.19	14.28	13.74
X PREOP	12.82	13.22	12.98	13.43
X POST3	12.65	13.32	14.14	13.55
X POST9	12.86	13.31	13.67	13.31
ANOVA				
Factor:	p	p	p	p
ZONAS	< 0.001	n.s.	< 0.001	< 0.001
ESTADO	< 0.005	n.s.	< 0.001	n.s.
INTERACCION	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Con las pruebas de Duncan observamos un incremento en la potencia en la banda de alfa durante las evaluaciones postoperatorias realizadas.

La banda de beta no sufrió cambios significativos por la cirugía de transplante de tejido, aunque sí observamos diferencias regionales, siendo máxima en zonas posteriores ($F_{(4,140)} = 6.34$, $p < 0.001$, con ojos abiertos, y $F_{(4,140)} = 7.81$, $p < 0.001$, con ojos cerrados).

a.2) Pacientes que no recibieron el transplante.

En el caso del grupo control observamos diferencias significativas entre las zonas registradas en las bandas de delta, theta y alfa, en la condición de ojos abiertos, mientras que con ojos cerrados hubo diferencias por zonas en las bandas de delta y alfa.

En cuanto al factor estado (test-retest), se presentaron incrementos significativos en la potencia durante el retest, en las bandas de theta (test $X = 12.88$, retest $X = 13.25$; $F_{(4,54)} = 31.59$, $p < 0.001$) y beta (test $X = 12.81$, retest $X = 13.06$; $F_{(4,54)} = 6.18$, $p = 0.01$), para la condición de ojos abiertos (Tabla VII), mientras que, con ojos cerrados, los aumentos en el retest los observamos en las bandas de delta (test $X = 12.73$, retest $X = 12.87$; $F_{(4,54)} = 4.44$, $p < 0.05$) y theta (test $X = 13.05$, retest $X = 13.38$; $F_{(4,54)} = 24.11$, $p < 0.001$) (Tabla VIII).

a.3) Pacientes que recibieron transplante.

Por lo que respecta a los valores de correlación inter e intrahemisférica, observamos diferencias significativas de acuerdo a la zona, tanto en la condición de ojos abiertos como de cerrados ($F_{(3,99)} = 109$, $p < 0.001$ y $F_{(3,99)} = 140$, $p < 0.001$, respectivamente), siendo máximos los valores para las correlaciones interhemisféricas que para las intrahemisféricas, y máximas también para las regiones occipitales que frontales (Tabla IX).

En ambas condiciones observamos una disminución en la correlación en las evaluaciones postoperatorias ($F_{(2,99)} = 7.16$, $p < 0.001$, con ojos abiertos; y $F_{(2,99)} = 9.79$, $p < 0.001$, con ojos cerrados) (Tabla IX y Figura 4). Aunque la interacción no resultó significativa, la disminución en la correlación fue más notoria en las regiones frontales (F3-F4) y en el hemisferio derecho (F4-O2).

Tabla VII. Media y desviación estándar de la potencia absoluta por bandas en la condición de ojos abiertos, en el grupo de pacientes no operados (grupo control). Los valores representan la transformación logarítmica de la potencia. Se indican también los resultados del análisis de varianza.

B A N D A S

	DELTA	THETA	ALFA	BETA
F3 TEST	12.56 (0.47)	12.87 (0.55)	12.91 (1.03)	12.88 (0.85)
RETEST	12.52 (0.29)	12.99 (0.69)	12.85 (0.87)	12.96 (0.57)
	----	----	----	----
	12.54	12.93	12.88	12.92
F4 TEST	12.58 (0.30)	12.87 (0.47)	12.89 (0.88)	12.80 (0.76)
RETEST	12.70 (0.33)	13.17 (0.63)	12.99 (0.73)	13.08 (0.50)
	----	----	----	----
	12.64	13.02	12.94	12.94
Pz TEST	12.96 (0.36)	13.02 (0.57)	13.25 (0.90)	12.73 (0.60)
RETEST	13.03 (0.40)	13.49 (0.88)	13.36 (0.90)	12.95 (0.50)
	----	----	----	----
	12.99	13.25	13.30	12.84
O1 TEST	12.68 (0.40)	12.83 (0.62)	13.10 (0.73)	12.79 (0.58)
RETEST	12.80 (0.45)	13.24 (0.78)	13.32 (0.63)	13.13 (0.81)
	----	----	----	----
	12.74	13.03	13.21	12.96
O2 TEST	12.67 (0.46)	12.81 (0.56)	13.09 (0.70)	12.84 (0.56)
RETEST	12.76 (0.55)	13.35 (0.83)	13.30 (0.60)	13.16 (0.80)
	----	----	----	----
	12.71	13.08	13.19	13.00
X TEST	12.69	12.88	13.05	12.81
X RETEST	12.76	13.25	13.16	13.06
ANOVA	P	P	P	P
Factor:	< 0.005	< 0.05	< 0.005	n.s.
ZONAS	n.s.	< 0.001	n.s.	= 0.01
ESTADO	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
INTERACCION				

Tabla VIII. Media y desviación estándar de la potencia absoluta por bandas en la condición de ojos cerrados, en el grupo de pacientes no operados (grupo control). Los valores representan la transformación logarítmica de la potencia. Se indican también los resultados del análisis de varianza.

B A N D A S

	DELTA	THETA	ALFA	BETA
F3 TEST	12.58 (0.54)	13.01 (0.74)	13.36 (1.07)	12.88 (0.75)
RETEST	12.74 (0.49)	13.18 (0.79)	13.37 (0.75)	12.90 (0.49)
	-----	-----	-----	-----
	12.66	13.09	13.37	12.89
F4 TEST	12.61 (0.52)	13.00 (0.60)	13.33 (1.00)	12.80 (0.71)
RETEST	12.85 (0.47)	13.39 (0.72)	13.44 (0.67)	12.95 (0.42)
	-----	-----	-----	-----
	12.73	13.19	13.30	12.88
Pz TEST	12.98 (0.49)	13.22 (0.82)	13.63 (0.99)	12.82 (0.53)
RETEST	13.10 (0.55)	13.59 (0.91)	13.86 (0.67)	13.07 (0.44)
	-----	-----	-----	-----
	13.04	13.40	13.75	12.94
O1 TEST	12.73 (0.54)	12.03 (0.90)	13.68 (1.00)	12.99 (0.73)
RETEST	12.83 (0.42)	13.27 (0.78)	13.93 (0.82)	13.20 (0.73)
	-----	-----	-----	-----
	12.70	13.15	13.80	13.10
O2 TEST	12.76 (0.64)	12.98 (0.89)	13.74 (0.90)	13.06 (0.75)
RETEST	12.81 (0.58)	13.49 (0.78)	14.06 (0.72)	13.28 (0.59)
	-----	-----	-----	-----
	12.78	13.24	13.90	13.17
X TEST	12.73	13.05	13.55	12.91
X RETEST	12.87	13.38	13.73	13.08
ANOVA	p	P	p	p
Factor:				
ZONAS	< 0.01	n.s.	< 0.005	n.s.
ESTADO	< 0.05	< 0.001	n.s.	n.s.
INTERACCION	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

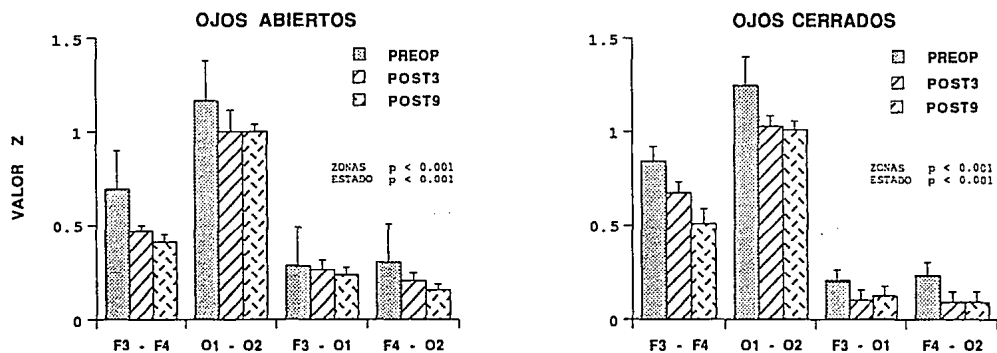
Tabla IX. Media y desviación estándar de la correlación inter e intrahemisférica en la condición de ojos abiertos y cerrados, en el grupo de pacientes operados*. Se indican también los resultados del análisis de varianza.

OJOS ABIERTOS	F3-F4	O1-O2	F3-O1	F4-O2
PREOP	0.69 (0.19)	1.17 (0.42)	0.28 (0.12)	0.30 (0.14)
POST3	0.47 (0.10)	1.00 (0.39)	0.26 (0.15)	0.20 (0.13)
POST9	0.40 (0.12)	1.00 (0.14)	0.23 (0.14)	0.15 (0.10)
	---	---	---	---
X	0.52	1.06	0.25	0.22
X PREOP	0.61			
X POST3	0.48			
X POST9	0.45			
ANOVA				
Factor:	p			
ZONAS	< 0.001			
ESTADO	< 0.001			
INTERACCION	n.s.			

OJOS CERRADOS	F3-F4	O1-O2	F3-O1	F4-O2
PREOP	0.84 (0.26)	1.25 (0.46)	0.20 (0.19)	0.23 (0.21)
POST3	0.67 (0.17)	1.03 (0.17)	0.10 (0.15)	0.09 (0.14)
POST9	0.51 (0.25)	1.01 (0.15)	0.12 (0.14)	0.09 (0.16)
	---	---	---	---
X	0.67	1.09	0.14	0.14
X PREOP	0.63			
X POST3	0.47			
X POST9	0.43			
ANOVA				
Factor:	p			
ZONAS	< 0.001			
ESTADO	< 0.001			
INTERACCION	n.s.			

* Los valores están expresados en unidades Z.

PACIENTES CON TRANSPLANTE



PACIENTES SIN TRANSPLANTE

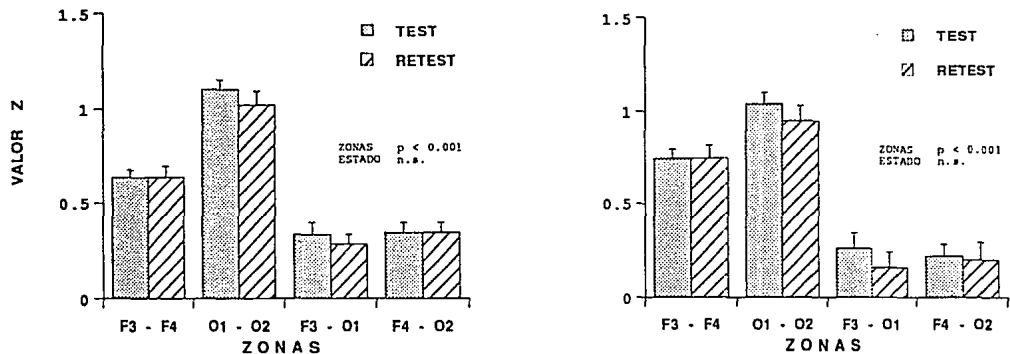


Fig.4 Correlaciones inter e intrahemisféricas en el grupo que recibió el transplante y en el grupo control. El análisis estadístico reveló diferencias significativas entre las condiciones pre y postoperatorias del grupo experimental. Se presentan los valores de correlación transformados a puntajes Z.

a.4) Pacientes que no recibieron el trasplante.

Por último, para el caso de la correlación inter e intrahemisférica en el grupo control, observamos las mismas diferencias entre zonas que las que se presentaron en el grupo operado, es decir, una correlación mayor en las relaciones interhemisféricas que en las intrahemisféricas, y mayor correlación en zonas occipitales que frontales. En ningún caso se notó un efecto debido al retest (Tabla X y Figura 4).

Tabla X. Media y desviación estándar de la correlación inter e intrahemisférica en la condición de ojos abiertos y cerrados, en el grupo de pacientes no operados*. Se indican también los resultados del análisis de varianza.

OJOS ABIERTOS	F3-F4	O1-O2	F3-O1	F4-O2
TEST	0.64 (0.10)	1.10 (0.14)	0.34 (0.14)	0.35 (0.13)
RETEST	0.64 (0.16)	1.02 (0.19)	0.29 (0.12)	0.35 (0.12)
X	0.64	1.06	0.31	0.35
X TEST	0.61			
X RETEST	0.58			
ANOVA				
Factor:	p			
ZONAS	< 0.001			
ESTADO	n.s.			
INTERACCION	n.s.			

OJOS CERRADOS	F3-F4	O1-O2	F3-O1	F4-O2
TEST	0.75 (0.14)	1.04 (0.17)	0.27 (0.20)	0.23 (0.17)
RETEST	0.75 (0.17)	0.95 (0.22)	0.17 (0.20)	0.21 (0.24)
X	0.75	1.00	0.22	0.22
X TEST	0.58			
X RETEST	0.52			
ANOVA				
Factor:	p			
ZONAS	< 0.001			
ESTADO	n.s.			
INTERACCION	n.s.			

* Los valores están expresados en unidades Z.

b) Potenciales Relacionados a Eventos

Los datos analizados se refieren a la amplitud y latencia de las ondas de los PREs asociadas al estímulo prueba. Los sujetos con menos de 20 potenciales libres de artefactos fueron excluidos del análisis final, este procedimiento llevó a la eliminación de 5 pacientes del grupo operado y 2 del grupo control, quedando un n final de 11 y 7, respectivamente.

Los PREs obtenidos ante el estímulo prueba presentaron claramente las ondas N1, P3 y N4 (Figura 5), mientras que el complejo P2-N2 no se pudo identificar en algunos de los sujetos. Los PREs registrados ante el estímulo estándar sólo mostraron la onda N1 de manera clara.

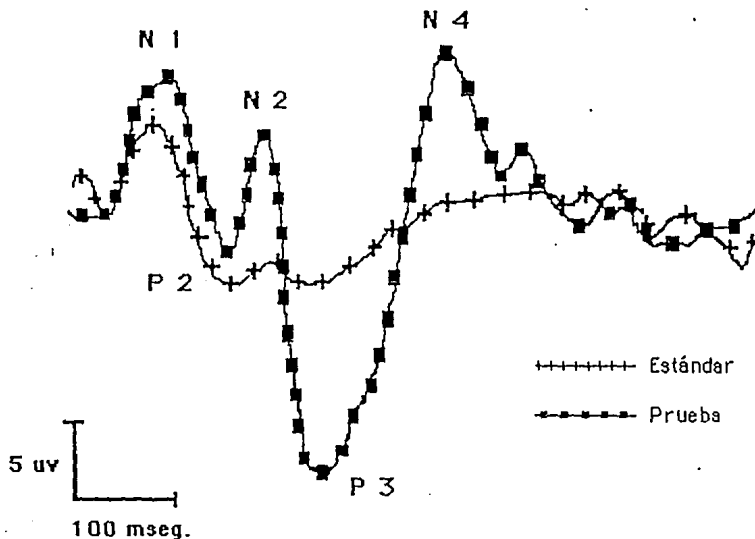


Fig.5 Potenciales auditivos registrados en la región Pz en un paciente con EP. Cada potencial representa el promedio de 30 estímulos; el trazo con cuadros muestra el potencial producido por el estímulo prueba, mientras que el trazo con cruces es el potencial producido por el estímulo estándar.

Por lo que respecta a los cambios en la amplitud, en el grupo operado, observamos que, a excepción de la onda N2, los demás componentes del potencial mostraron diferencias significativas en la distribución regional durante las tres evaluaciones que realizamos (Figura 6). La onda N1 mostró el gradiente antero-posterior característico (frontal, $X = 6.6$ uv; Pz, $X = 4.3$ uv; y occipital, $X = 3$ uv) ($F_{(4,140)} = 17.99$, $p < 0.001$). La onda P2 presentó amplitudes mayores en la zona parietal ($X = 5.9$ uv) y frontal ($X = 5.5$ uv), siendo significativamente menor en las zonas occipitales ($X = 4$ uv) ($F_{(4,140)} = 4.62$, $p < 0.005$); esto mismo ocurrió con la onda N4 (Pz, $X = 6.1$ uv; frontal, $X = 6.6$ uv; y occipital, $X = 4.8$ uv) ($F_{(4,140)} = 4.6$, $p < 0.005$). En ninguno de estos componentes encontramos diferencias significativas entre el estado pre y postoperatorio.

Para el caso de la amplitud de la onda P3, el ANOVA reveló diferencias significativas entre las zonas ($F_{(4,140)} = 13.99$, $p < 0.001$), siendo máxima en Pz ($X = 10.7$ uv), seguida por las zonas occipitales ($X = 8.4$ uv) y, finalmente, las zonas frontales ($X = 5.8$ uv), el análisis *a posteriori*, con la prueba de Duncan, reveló diferencias significativas en todos los casos.

La onda P3 fue la única que mostró diferencias significativas en la amplitud entre las condiciones pre y postoperatorias (Figura 7), en este caso observamos un decremento en la amplitud en los estados postoperatorios (PREOP, $X = 8.7$ uv; POSTOP3, $X = 7.5$ uv, y POSTOP9, $X = 7.2$ uv.; $F_{(2,140)} = 3.12$, $p < 0.05$). Aunque la interacción no resultó estadísticamente significativa, la zona Pz y las regiones frontales mostraron más claramente este cambio (Figura 6).

Por lo que respecta a los cambios en la latencia, la onda N1 mostró diferencias significativas entre las zonas ($F_{(4,140)} = 3.94$, $p = 0.005$), presentando una latencia más tardía en las zonas occipitales ($X = 101$ mseg) que en las frontales ($X = 95$ mseg) y que en parietal ($X = 94$ mseg).

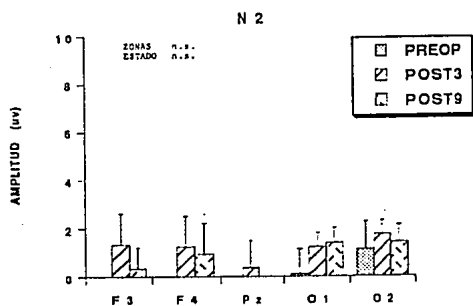
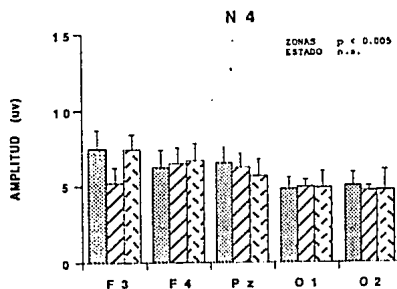
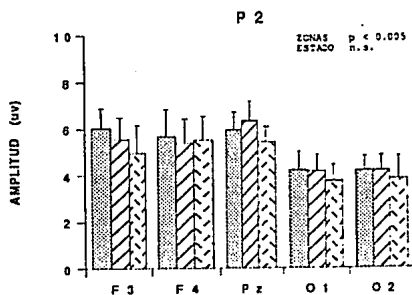
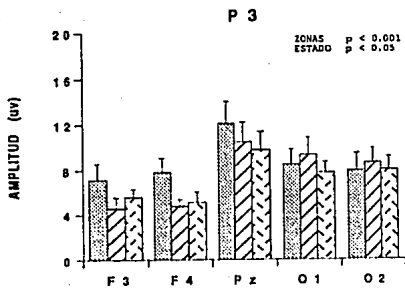
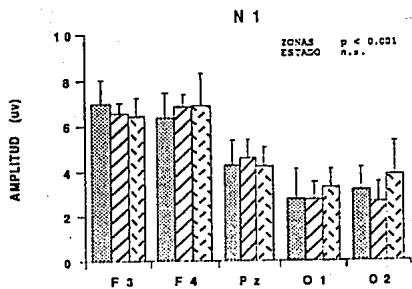


Fig.6 Valores promedio de la amplitud de los componentes del potencial ante el estímulo prueba en las distintas regiones registradas, en el grupo de pacientes que recibieron el transplante. Solamente el componente P3 presentó una disminución estadísticamente significativa en el estado postoperatorio.

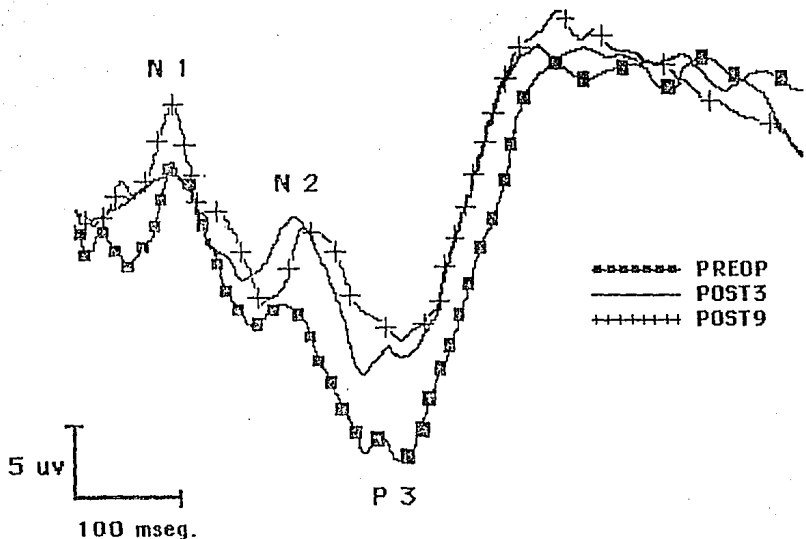


Fig.7 Potenciales registrados en la región Pz ante el estímulo prueba en un paciente con EP antes del trasplante (cuadros) y a los 3 (línea continua) y 9 (cruces) meses posteriores a la cirugía. Se observa una disminución en la amplitud del componente P3 en el periodo postoperatorio.

Además, observamos una disminución estadísticamente significativa ($F_{(2,140)} = 6.76$, $p < 0.005$) en la latencia de la onda N1 a los 3 meses posteriores a la cirugía, la cual se revierte a los 9 meses (PREOP, $X = 99$ msec, POSTOP3, $X = 92.8$, y POSTOP9, $X = 100.2$ msec). Esta diferencia fue más notoria en las regiones frontales, en donde observamos una disminución de 11 msec con respecto al estado preoperatorio (PREOP, $X = 100$ msec; POSTOP3, $X = 89$ msec, y POSTOP9, $X = 96$ msec).

Los resultados de los cambios de latencia en los componentes del potencial producido por el estímulo prueba, entre los distintos estados pre y postoperatorios, se muestran en la figura 8.

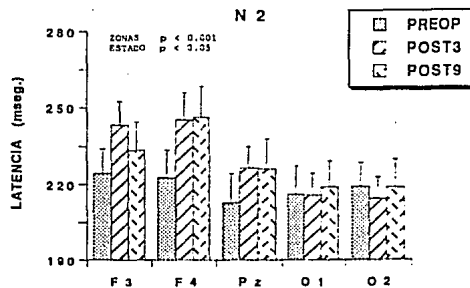
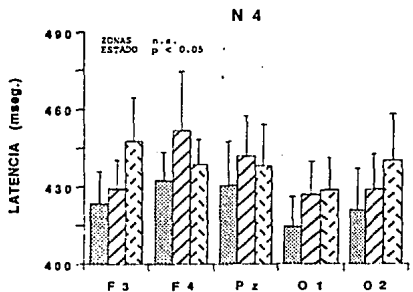
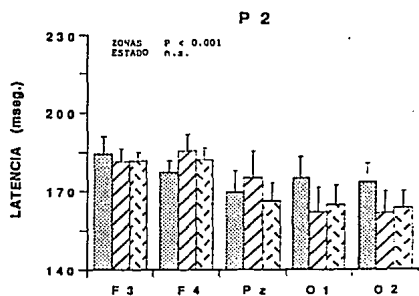
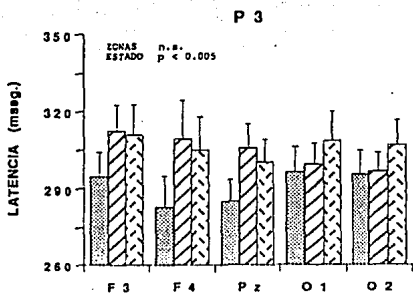
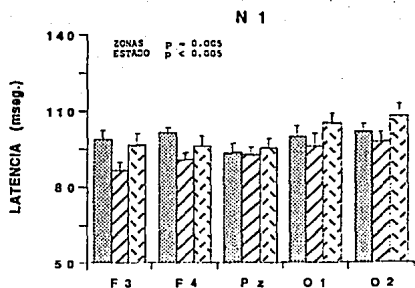


Fig. 8 Valores promedio de la latencia de los componentes del potencial ante el estímulo prueba en las distintas regiones registradas, en el grupo de pacientes que recibieron el transplante. Las ondas N2, P3 y N4 mostraron un aumento significativo en la latencia durante el periodo postoperatorio.

La latencia de las ondas P2 y N2 mostró diferencias significativas entre las zonas ($F_{(4,140)} = 6.6$, $p < 0.001$; y $F_{(4,140)} = 6.16$, $p < 0.001$, respectivamente); las pruebas de Duncan revelaron, en ambos casos, una latencia mayor en las regiones frontales.

Por último, los componentes N2, P3 y N4, mostraron un alargamiento estadísticamente significativo en la latencia durante el periodo postoperatorio evaluado. En el caso de la onda N2, el aumento promedio fue de 10 mseg (PREOP, $X = 219$ mseg; POSTOP3 y POSTOP9, $X = 229$ mseg) ($F_{(2,140)} = 3.6$, $p < 0.05$). Por otra parte, la latencia de la onda P3 se alargó 14.5 mseg en promedio (PREOP, $X = 291$ mseg; POSTOP3, $X = 305$ mseg; y POSTOP9, $X = 306$ mseg) ($F_{(2,140)} = 6.47$, $p < 0.005$). Mientras que, para el caso de N4, la latencia se alargó en promedio 13.5 mseg (PREOP, $X = 424$; POSTOP3, $X = 436$; y POSTOP9, $X = 439$ mseg) ($F_{(2,140)} = 3.73$, $p < 0.05$).

En el caso del grupo control, observamos diferencias estadísticamente significativas en la amplitud de acuerdo a las regiones cerebrales registradas. Para el caso de las ondas N1 ($F_{(4,54)} = 18.9$, $p < 0.001$), P2 ($F_{(4,54)} = 11.13$, $p < 0.001$), P3 ($F_{(4,54)} = 9.2$, $p < 0.001$) y N4 ($F_{(4,54)} = 6.74$, $p < 0.001$), observamos el mismo patrón de distribución que se presentó en el grupo operado (Tabla XI).

La onda P3 mostró una disminución en su amplitud en la segunda evaluación (Test, $X = 6.7$ uv; Retest, $X = 5.9$ uv), estando muy cerca del nivel de significancia estadística ($F_{(1,54)} = 3.81$, $p = 0.053$). El resto de los componentes del potencial no mostraron cambios en la amplitud en las dos evaluaciones realizadas.

Para el caso de la latencia, no observamos cambios significativos en ninguno de los componentes del potencial entre la primera (test) y la segunda evaluación (retest) (Tabla XII).

Tabla XI. Media y desviación estándar de la amplitud de los componentes de los PREs, registrados ante el estímulo prueba, en el grupo de pacientes no operados. Se indican también los resultados del análisis de varianza.

	N1	P2	N2	P3	N4
F3 TEST	7.1 (5)	5.3 (4)	1.6 (2)	5.1 (2)	5.7 (3)
RETEST	7.0 (3)	5.3 (4)	1.2 (2)	4.8 (2)	5.2 (2)
	---	----	----	----	----
X	7.1	5.3	1.4	4.9	5.4
F4 TEST	7.1 (4)	3.5 (4)	1.5 (3)	6.0 (2)	5.6 (4)
RETEST	7.4 (2)	4.9 (4)	1.0 (2)	6.4 (2)	5.1 (4)
	---	----	----	----	----
X	7.2	4.2	1.3	6.2	5.3
PZ TEST	4.3 (2)	3.2 (3)	3.3 (5)	9.4 (3)	3.7 (4)
RETEST	4.2 (4)	3.0 (4)	2.8 (5)	8.0 (3)	4.5 (4)
	---	----	----	----	----
X	4.2	3.1	3.0	8.7	4.1
O1 TEST	2.1 (1)	1.5 (2)	2.7 (3)	6.5 (2)	2.4 (3)
RETEST	2.3 (2)	1.2 (2)	2.5 (4)	5.1 (1)	2.7 (3)
	---	----	----	----	----
X	2.2	1.3	2.6	5.8	2.5
O2 TEST	1.8 (2)	2.0 (2)	2.1 (3)	6.7 (1)	1.9 (3)
RETEST	1.9 (1)	1.5 (2)	2.1 (4)	5.3 (2)	2.5 (2)
	---	----	----	----	----
X	1.8	1.7	2.1	6.0	2.2
X TEST	4.5	3.1	2.2	6.7	3.8
X RETEST	4.6	3.2	1.9	5.9	4.0
ANOVA					
Factor:	p	p	p	p	p
ZONAS	< 0.001	< 0.001	n.s.	< 0.001	< 0.001
ESTADO	n.s.	n.s.	n.s.	= 0.053	n.s.
INTERAC.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabla XII. Media y desviación estándar de la latencia de los componentes de los PREs, registrados ante el estímulo prueba, en el grupo de pacientes no operados. Se indican los resultados del análisis de varianza.

	N1	P2	N2	P3	N4
F3 TEST	97 (10)	177 (10)	230 (39)	281 (36)	420 (32)
RETEST	97 (11)	182 (7)	234 (31)	291 (38)	426 (34)
X	---	----	----	----	----
	97	180	232	286	423
F4 TEST	98 (10)	178 (23)	230 (41)	298 (25)	432 (29)
RETEST	94 (11)	180 (13)	227 (38)	290 (33)	436 (37)
X	---	----	----	----	----
	96	179	229	294	434
PZ TEST	100 (9)	179 (40)	226 (48)	302 (27)	430 (33)
RETEST	97 (10)	178 (37)	217 (42)	294 (41)	438 (29)
X	---	----	----	----	----
	98	178	222	298	434
O1 TEST	99 (11)	172 (43)	225 (47)	313 (38)	414 (39)
RETEST	96 (25)	169 (44)	217 (37)	299 (31)	428 (34)
X	---	----	----	----	----
	98	170	221	306	421
O2 TEST	106 (10)	182 (46)	226 (49)	312 (38)	420 (37)
RETEST	94 (23)	173 (47)	221 (46)	303 (26)	428 (39)
X	---	----	----	----	----
	100	177	223	307	424
X TEST	100	177	227	301	423
X RETEST	96	176	223	295	431
ANOVA					
Factor:	p	p	p	p	p
ZONAS	n.s.	n.s.	n.s.	= 0.05	n.s.
ESTADO	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
INTERAC.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

c) Tiempo de reacción

El tiempo de reacción ante la presentación del estímulo prueba, en el grupo de pacientes que recibieron el trasplante, mostró un ligero alargamiento en el estado postoperatorio, el cual no fue estadísticamente significativo (PREOP, $X = 381 \pm 113$; POSTOP3, $X = 409 \pm 107$; y POSTOP9, $X = 391 \pm 58$ mseg).

Por su parte, el tiempo de reacción del grupo control no varió entre la primera y segunda evaluación (Test, $X = 391 \pm 79$ mseg.; Retest, $X = 392 \pm 75$ mseg). Estos valores no difieren de los observados en el grupo operado.

d) Correlación entre variables (T.R., Latencia P3 y Edad)

En el grupo de pacientes que recibieron el trasplante de tejido encontramos que la latencia de la onda P3 en la zona Pz, correlacionó significativamente con la edad, tanto en el estado preoperatorio, como en las fases postoperatorias, mostrando una r de 0.72, 0.77 y 0.87, respectivamente ($p < 0.01$, en todos los casos). Por otra parte, el tiempo de reacción no mostró correlaciones significativas con la latencia de P3 en la zona Pz (PREOP, $r = 0.22$; POSTOP3, $r = -0.04$; y POSTOP9, $r = 0.69$), ni con la edad (PREOP, $r = -0.63$; POSTOP3, $r = -0.36$; y POSTOP9, $r = -0.35$) (Tabla XIII).

Tabla XIII. Correlaciones entre las variables: latencia de P3 en la zona Pz, edad y tiempo de reacción (TR). Encontramos una correlación estadísticamente significativa entre la latencia de P3 y la edad de los sujetos, en todas las condiciones.

	Latencia P3	T R	CONDICION
Edad	0.72 *	- 0.63	PREOP
	0.77 *	- 0.36	POSTOP3
	0.87 *	- 0.35	POSTOP9
T R	0.22		PREOP
	- 0.04		POSTOP3
	0.69		POSTOP9

*p < 0.01

5. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que, las medidas electrofisiológicas que presentaron cambios en el estado postoperatorio fueron:

1) En la actividad eléctrica cerebral espontánea, el grupo de pacientes que recibió el trasplante, presentó un aumento en la potencia de delta en la región F4, aunque en este caso no se alcanzó la significancia estadística. En las otras regiones registradas observamos, en la condición de ojos cerrados, una disminución en la potencia de delta y un aumento de alfa en la primera evaluación postoperatoria (3 meses), ambas de carácter transitorio ya que no se presentaron en la segunda evaluación postoperatoria (9 meses), mientras que, para la condición de ojos abiertos, observamos un aumento sostenido de alfa en la fase postoperatoria.

Por su parte, el grupo control, en la segunda evaluación, mostró un aumento en las bandas de delta y theta en la condición de ojos cerrados, y un aumento de theta y beta en la condición de ojos abiertos.

2) En la correlación inter e intrahemisférica es en donde se observaron los cambios más consistentes a lo largo del periodo postoperatorio, presentándose una disminución sostenida en la correlación interhemisférica en las regiones frontales (F3 - F4) y también una disminución en la correlación intrahemisférica derecha (F4 - O2).

En el grupo control no se presentaron cambios en la correlación inter e intrahemisférica entre la primera y la segunda evaluación.

3) En los PREs, los pacientes operados mostraron una disminución en la amplitud de la onda P3 durante todo el periodo postoperatorio evaluado, así como una disminución transitoria en la latencia de la onda N1, y un alargamiento sostenido en la latencia de los componentes N2, P3 y N4.

En el grupo control, el único cambio que observamos fue un decremento, cercano al nivel de significancia, en la amplitud de P3 en la segunda evaluación.

4) El tiempo de reacción no mostró cambios estadísticamente significativos en ninguno de los grupos, aunque los pacientes que recibieron el transplante presentaron un ligero alargamiento.

5) Por último, la latencia del componente P3 correlacionó significativamente con la edad y no se encontraron correlaciones significativas entre las variables latencia de P3 y tiempo de reacción, ni entre el tiempo de reacción y la edad.

La discusión de los resultados será expuesta de manera separada para la actividad espontánea y para los PREs.

a) Actividad espontánea (Potencia absoluta).-

En los últimos años se han publicado diversos trabajos que indican la utilidad del electroencefalograma (EEG) y los potenciales relacionados a eventos (PREs) en la evaluación de pacientes con alteraciones neurológicas y psiquiátricas (ver revisión en: John et al., 1989). Estudios cuantitativos combinados han producido nueva información acerca de diferentes estados patológicos. Aunque se desconocen las bases neurofisiológicas para la generación del EEG, este ha probado su efectividad para identificar patrones de frecuencia anormal indicativos de diferentes condiciones patológicas en el cerebro (Sulg, 1984).

El análisis del EEG posee varias ventajas sobre otras técnicas que se han utilizado para valorar el estado de pacientes con alteraciones neurológicas, como son: la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear, ya que es menos costoso, no involucra riesgos al paciente y toma menos tiempo que las evaluaciones neuropsicológicas, además que produce información que no siempre puede ser obtenida con los otros métodos señalados, como es el caso de alteraciones difusas.

El EEG sirve también para valorar el curso de los procesos patológicos a través del registro secuencial de la actividad cerebral y puede aportar indicadores acerca del pronóstico, lo cual posibilita un mejor manejo de los pacientes.

Una de las aplicaciones más comunes del EEG es en el caso de pacientes con daño cerebral, así como también en el diagnóstico de fenómenos compresivos, tales como los que ocurren en casos de hematoma subdural, higroma subdural y hemorragia intracerebral; aunque también puede ser de utilidad en la evaluación de casos que presentan lentificación en el flujo sanguíneo, aumento en la presión hidrostática intracraneal, etc. (Haymaker, 1969). Este tipo de alteraciones de la función cerebral se acompañan usualmente por una lentificación del EEG.

En diversos trabajos se ha demostrado la utilidad de la evaluación de parámetros derivados del EEG en el diagnóstico y seguimiento de diversas alteraciones neurológicas, psiquiátricas y/o cognitivas, como son: la epilepsia (Nuwer, 1988), alteraciones cerebrovasculares (Pfurtscheller y Auer, 1983; Johnkman et al., 1985), demencia (Coben et al., 1983), depresión (Brenner et al., 1986), esquizofrenia (Abrams y Taylor, 1979), desnutrición (Thatcher y Cantor, 1983), alteraciones en el aprendizaje (Becker et al., 1987; Fein et al., 1983; Kaye et al., 1981), etc.

Aunque no existen reportes en la literatura que evalúen variaciones en los diversos parámetros EEG en pacientes con EP, se podría esperar que las alteraciones anatómicas y neuroquímicas observadas en esta enfermedad, se acompañaran de cambios funcionales observables en el EEG, así como también el efecto de los procedimientos terapéuticos, quirúrgicos o farmacológicos, desarrollados para el tratamiento de esas alteraciones.

Al respecto, en este estudio observamos que, en el grupo de pacientes con EP que recibieron el transplante de tejido al cerebro, se presentó una disminución en la potencia de delta a los 3 meses postoperatorios, la cual regresó al estado preoperatorio en la evaluación realizada a los 9 meses. Sin embargo, un dato que destaca por su especificidad, es el incremento en la potencia de delta en la zona F4, en las evaluaciones realizadas a los 3 y 9 meses posteriores a la cirugía. Estos cambios diferenciales provocaron una clara asimetría en la potencia de delta entre las regiones frontales (F3 y F4).

Una posible explicación de este hecho es que la zona F4 queda adyacente al sitio donde se realizó la craneotomía para implantar el tejido en el núcleo caudado, de modo que este incremento puede estar asociado con alteraciones producidas por el procedimiento quirúrgico, ya que, uno de los rasgos electroencefalográficos característicos de lesiones intracraniales, es la presencia de ondas delta focales continuas (Goldensohn, 1979).

Varias condiciones pueden afectar directa o indirectamente la función cerebral, entre estas tenemos: desórdenes degenerativos, inflamatorios y posttraumáticos, los cuales producen cambios agudos, subagudos o crónicos, que pueden afectar al cerebro directamente, por involucramiento primario o daño a las células nerviosas, o indirectamente, por alterar factores sistémicos, metabólicos o electrolíticos que, secundariamente, pueden afectar la función cerebral.

Se ha señalado (Madrazo et al., 1990b) que, con el procedimiento quirúrgico para implantar el tejido en el cerebro de los pacientes con EP, se han presentado algunas complicaciones neurológicas, asociadas principalmente con la dificultad de aproximarse a los ventrículos cerebrales con la aguja de disección, para implantar el tejido en el núcleo caudado, por otra parte, los pacientes han presentado también algunas afecciones no neurológicas, como infecciones pulmonares y restricciones respiratorias, las cuales pudieron afectar indirectamente el funcionamiento cerebral.

Con respecto al aumento observado en la banda de alfa, en la fase postoperatoria, podría haber varias explicaciones, por ejemplo, en sujetos deprimidos se ha reportado un aumento en la potencia absoluta de alfa, el cual correlaciona de manera positiva con el inventario de depresión de Beck (Davidson et al., 1985; Schaffer et al., 1983). Por otra parte, se ha propuesto que el ritmo alfa provee un índice de activación emocional asociado con la intensidad de la emoción pero no con su contenido, o puede ser un indicador de algo común a la activación emocional, como por ejemplo, la introspección (Pollock y Schneider, 1990). John et al., (1988) muestran datos en los cuales se observa un aumento de alfa en regiones centrales y

posteriores, en pacientes con depresión unipolar, con respecto a sujetos normales.

Sin embargo, debido a que el incremento en la potencia del ritmo alfa no fue un rasgo específico del grupo de pacientes que recibieron el transplante de tejido, sino que el grupo control mostró la misma tendencia durante la segunda evaluación, además de que adicionalmente presentaron incrementos en la potencia de delta, theta y beta, no parece probable que los cambios observados puedan estar asociados con la evolución de la enfermedad, con la intervención quirúrgica o por la acción del tejido transplantado, sino que más bien podrían ser atribuidos a modificaciones en los niveles de alertamiento y/o habituación a la situación experimental. De modo que se hace necesario emplear diseños experimentales que permitan discernir entre las variaciones 'normales' relacionadas con los factores antes mencionados, de los cambios asociados con el progreso de la enfermedad o con el éxito terapéutico de alguna intervención.

b) Actividad espontánea (Correlación hemisférica).-

A diferencia de los resultados obtenidos en la potencia absoluta, los cambios en la correlación inter e intrahemisférica fueron más consistentes, ya que observamos cambios similares entre la condición de ojos abiertos y cerrados, además, los niveles de correlación entre las distintas regiones fueron comparables entre los dos grupos de pacientes con EP (operados en el estado preoperatorio y no operados).

El rasgo sobresaliente de estos cambios se refiere a la disminución en la correlación interhemisférica entre regiones frontales (F3-F4), así como también en la correlación intrahemisférica del lado derecho del cerebro (F4-O2). Estos cambios sólo se presentaron en el grupo de pacientes operados, mostrando una disminución durante toda la fase postoperatoria evaluada.

La disminución en la correlación inter e intrahemisférica, en las regiones señaladas, junto con el incremento en la potencia de delta

en la zona F4, apoyan la idea de un déficit producido en regiones de la corteza frontal cercanas a esta región durante la cirugía de trasplante de tejido, ya que la simetría entre regiones occipitales (O1-O2) o entre regiones del hemisferio izquierdo (F3-O1) no mostraron cambios en la fase postoperatoria.

Diversos estudios sugieren que la evaluación de las asimetrías en el EEG proveen de información importante acerca de las relaciones que ocurren entre distintas áreas cerebrales durante el procesamiento de información y pueden ser empleadas en forma confiable para detectar y discriminar entre diversos estados patológicos, como esquizofrenia, depresión, demencia, manía, etc. (Merrin et al., 1989; Ford et al., 1986). Se ha observado que, con incrementos en la edad, se presenta un decremento progresivo en la coherencia en la banda de frecuencias bajas (delta, theta y alfa) (Duffy et al., 1984), encontrando que los cambios más grandes ocurren entre las edades de 30-40 y 50-59 años (Flor-Henry et al., 1987).

Existen dos tipos generales de asimetrías, uno es la asimetría en amplitud y la otra es la asimetría en la forma de la onda; con respecto a la primera, desde el punto de vista clínico se considera que cuando la amplitud del EEG en un hemisferio es del doble que en el otro, es un indicador de patología orgánica.

Para la asimetría en la forma o en la fase de la señal no existe un estándar comparable que indique patología debido, en parte, a que no existen datos normativos similares a los que han sido establecidos para los valores de potencia por banda. Sin embargo, diversos estudios sugieren que la evaluación de las asimetrías en el EEG proveen de información importante acerca de las relaciones que ocurren entre distintas áreas cerebrales durante el procesamiento de información y pueden ser empleadas en forma confiable para detectar diversos estados patológicos, por ejemplo, Merrin et al., (1989) y Ford et al., (1986) emplean variables electrofisiológicas para discriminar entre pacientes esquizofrénicos, deprimidos y demenciados, encontrando que las variables de coherencia contribuyen más a la discriminación.

Flor-Henry et al., (1983), por su parte, realizaron un análisis de componentes principales con variables de frecuencia y coherencia en pacientes deprimidos, maníacos, esquizofrénicos y controles normales, encontrando que, en conjunto, la coherencia contribuye más a la discriminación. Por último, Thatcher et al., (1983) encuentran que las medidas de coherencia se relacionan más con aspectos cognitivos, evaluados mediante pruebas de inteligencia, que los valores de amplitud del EEG.

La evaluación cuantitativa del grado con el cual, las señales electroencefalográficas registradas simultáneamente en distintas regiones cerebrales, son similares, puede estar asociado con el acoplamiento fisiológico o funcional dentro del cerebro. Busk y Gailbraith (1975), encontraron correlaciones altas entre áreas que se sabe están ampliamente conectadas. De modo que, la disminución observada en el grado de correlación inter e intrahemisférica, en el grupo de pacientes que recibieron el trasplante de tejido, puede reflejar alteraciones en la organización funcional en el cerebro de estos pacientes después de la cirugía.

c) Potenciales relacionados a eventos.-

* Cambios en la amplitud.- Por lo que respecta a los cambios en la amplitud del componente P3, observamos una reducción significativa durante todo el periodo postoperatorio evaluado.

Los pacientes con EP mostraron la máxima amplitud del componente P3 en la región Pz. La amplitud que observamos en el estado preoperatorio en la zona Pz ($X = 12.1$ uv), fue muy similar a la reportada por Pfefferbaum et al., (1984a), en una muestra de sujetos normales ($X = 12.4$ uv) con un rango de edad similar al de nuestros pacientes. En el estado postoperatorio, a los 3 y 9 meses, se observa una disminución significativa, 10.3 y 9.6 uv, respectivamente.

Se han realizado varios intentos por asociar la amplitud del componente P3 con algunos estados neurológicos particulares, observándose que la reducción en la amplitud de P3 no es específica a una categoría diagnóstica, lo cual puede revelar una alteración

común, presente en diferentes grados. Así, se ha reportado disminución en la amplitud del componente P3 en sujetos viejos (Podlesny et al., 1984; Pfefferbaum et al., 1980b, 1984a), en pacientes con demencia (Goodin et al., 1978b; Polich et al., 1986) y en pacientes con depresión (Pfefferbaum et al., 1984b).

En el caso de los pacientes viejos, la disminución observada en el componente P300 puede estar asociada a los déficits de memoria que se presentan durante el envejecimiento. Una de las hipótesis sobre el significado funcional del componente P3 sostiene que es la manifestación de un proceso mediante el cual se actualiza la representación de estímulos en la memoria de trabajo (para revisión ver: Donchin y Coles, 1988). En pacientes con EP se han reportado alteraciones en la memoria de corto plazo (Brown y Marsden, 1988), las cuales, a diferencia de otros trastornos cognoscitivos, no mejoran después de ser transplantado tejido de la médula suprarrenal al núcleo caudado (Ostrosky et al., 1988).

Por otra parte, las alteraciones de memoria que se han reportado en los pacientes con EP, podrían acentuarse por el procedimiento quirúrgico ya que, con la técnica empleada por Madrazo y cols., (1987), para implantar el tejido, se produce una lesión de 3 mm cúbicos en el núcleo caudado, estructura que se ha asociado con los procesos de almacenamiento o consolidación de la información (para revisión ver: Prado-Alcalá, 1985). En resumen, los cambios observados en la amplitud del componente P3 pudieran estar relacionados con las alteraciones de memoria observadas en los pacientes con EP, aunque no puede descartarse la posibilidad de que la disminución observada pudiera estar asociada con la presencia de demencia y/o depresión en estos pacientes.

La demencia y la depresión son dos síndromes psiquiátricos que comúnmente se han asociado con la EP, aunque su aceptación no es universal. Estos síntomas en ocasiones se confunden (Mayeux et al., 1987; Agid et al., 1987b) y, según las definiciones empleadas, pueden incluirse (Cummings y Benson, 1984).

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por deterioro intelectual severo que interfiere con las funciones ocupacionales y sociales del sujeto, presentando el paciente alteraciones de memoria

y lentificación de los procesos mentales (bradifrenia), sin manifestar alteraciones en la conciencia (Agid et al., 1987b). Se ha propuesto la presencia de dos tipos de demencia, cortical/subcortical (ver revisión en: Cummings y Benson, 1984), aunque esta división ha sido cuestionada por algunos autores (Brown y Marsden, 1988).

La presencia de demencia en los pacientes con EP resulta controvertida por varias razones, entre las que destacan: el tipo de definición y de los criterios diagnósticos empleados (Brown y Marsden, 1988); la edad de los pacientes evaluados, ya que en pacientes viejos con EP (> 60 años), pueden coexistir ambas alteraciones (Cummings y Benson, 1984); el síndrome demencial puede surgir como un efecto colateral al tratamiento farmacológico para tratar la EP (Huber y Paulson, 1990); y pacientes con EP que presentan estados depresivos severos no pueden ser distinguidos de los pacientes con demencia (Agid et al., 1987b).

Por lo anterior, la incidencia de demencia en la EP es difícil de determinar. Agid et al., (1987b) la establecen en un 30% en pacientes con EP, mientras que en estudios más recientes (Dubois et al., 1990; Reid et al., 1990) se reporta que la demencia asociada a la EP se presenta más comúnmente en pacientes con inicio tardío de la EP (>65 años), mostrando una incidencia del 32% en esta población, mientras que, en pacientes jóvenes con EP (< 45 años) la incidencia fue del 8%. En ambos casos, la determinación se realizó antes del inicio del tratamiento farmacológico, de modo que no puede ser atribuida a un efecto colateral por el uso de fármacos.

Por lo que respecta a la incidencia de depresión en los pacientes con EP, los reportes son muy variados, por ejemplo, Mayeux et al., (1981) reportan que esta se presenta en el 50% de los pacientes, mientras que Santamaría et al., (1986) reportan una incidencia del 37 al 90%, y Huber y Paulson (1990) señalan un rango del 20 al 90%. Esta variabilidad puede deberse a problemas similares a los señalados para el caso de las demencias: distintos criterios de evaluación, la edad de los pacientes, el tratamiento farmacológico, etc.

La causa de la depresión en la EP no es clara, algunos autores (Santamaría et al., 1986) han señalado que esta puede ser de tipo endógeno, ya que no se observa una correlación entre los déficits

motores y el grado de depresión. Estos autores reportan que, en el 44% de los pacientes evaluados, la depresión se presentó antes de las manifestaciones motoras de la EP, siendo común su presencia en pacientes jóvenes.

Las relaciones reportadas entre la EP, la demencia y los componentes tardíos de los PREs llevó a Goodin et al., (1987) a estudiar las diferencias observadas entre pacientes demenciados y no-demenciados que presentaban la EP, observando una marcada reducción en la amplitud del componente P3 en pacientes con EP, aunque estos datos no son discutidos por los autores.

Con base en lo anterior, la reducción observada en la amplitud del componente P3 en el estado postoperatorio puede reflejar un proceso demencial y/o el desarrollo de un estado depresivo en los pacientes sometidos a la cirugía de transplante de tejido al cerebro. Al respecto, Madrazo et al., reportaron la presencia de demencia en la fase postoperatoria en 6 de 10 pacientes en que se implantó tejido de médula suprarrenal (3 presentaron una demencia leve y 3 moderada).

Sin embargo, debido a que en el grupo control, también se presentó una disminución en la amplitud del componente P3 en la segunda evaluación, la cual estuvo muy cerca del nivel de significancia ($p = 0.053$), los cambios observados en el grupo operado quizá no se encuentren asociados a las alteraciones psiquiátricas señaladas. De modo que algunas alternativas que podrían proponerse para explicar los cambios observados en la amplitud de este componente son:

a) La disminución en la relevancia o en el interés por la tarea, durante las evaluaciones consecutivas.

b) Factores asociados con el aprendizaje de la situación experimental, particularmente en lo que respecta a la probabilidad de ocurrencia del estímulo prueba, lo cual repercutiría en las evaluaciones posteriores al modificarse la probabilidad subjetiva de ocurrencia de este estímulo durante la tarea de detección.

Evidentemente, estas explicaciones no son excluyentes y están apoyadas por datos experimentales, ya que se ha demostrado que, al modificarse alguno de los elementos señalados, se presentan alteraciones en la amplitud de los componentes tardíos de los PREs.

Por ejemplo, se ha demostrado que la amplitud del componente P3 está directamente relacionada con la relevancia de los estímulos que lo generan (ver revisión en: Hillyard y Picton, 1987), la cual puede ser manipulada por el investigador. En la situación más frecuente, el sujeto debe responder a la presencia de un estímulo particular y, bajo estas condiciones, se observa la presencia del componente P3 ante la ocurrencia del estímulo prueba. Sin embargo, si se presenta exactamente la misma secuencia de estímulos, mientras el sujeto realiza otras tareas no asociadas con estos, el componente P3 no se presenta. En otros casos, se puede observar que la amplitud de P3 puede ser modulada por el grado de motivación hacia la tarea, el cual puede incrementarse si se ofrece una recompensa por cada detección correcta (Johnston, 1979; Hombert et al., 1981), observándose que, bajo estas circunstancias, la amplitud del componente P3 se incrementa y este incremento es proporcional a la cantidad de dinero ofrecido. De esta forma, los cambios observados en los pacientes con EP, pudieran estar asociados con una disminución en el interés por la tarea.

Aunque no tenemos datos objetivos para evaluar el grado de motivación de los pacientes durante la situación experimental, fue notorio que durante la primera evaluación los pacientes se mostraron más cooperativos y con deseos de realizar las distintas valoraciones, mientras que, para las evaluaciones subsecuentes, resultó cada vez más difícil contar con su participación.

Otra de las variables que afectan la amplitud del componente P3 es la probabilidad de ocurrencia del estímulo prueba, notándose una relación inversa entre estas variables, es decir, mientras más frecuente es la presentación del estímulo prueba, menor será la amplitud del componente P3 (Friedman et al., 1973; Tueting et al., 1970; Duncan-Johnson y Donchin, 1977).

Un punto importante a considerar es que, el cambio observado en la amplitud de P3, no depende tanto de la probabilidad "real" de

ocurrencia del estímulo, es decir, de la secuencia de estímulos presentada por el experimentador, sino más bien por la expectancia del sujeto ante cada uno de los estímulos presentados, a este hecho se le denomina probabilidad subjetiva del estímulo (para revisión ver: Donchin y Coles, 1988). Al respecto, Horst et al., (1980) señalan: "Nuestra noción de probabilidad subjetiva implica que los sujetos aplican su conocimiento acerca de una situación dada para formar expectancias diferenciales (probabilidades subjetivas) para los varios eventos que deben ocurrir. Estas expectancias son derivadas de información externa que es filtrada por los juicios perceptuales previos del sujeto, almacenados en una memoria falible, y viciados por las predilecciones individuales, son 'subjetivos' porque no reflejan necesariamente las probabilidades objetivas con las cuales ocurren los eventos".

De este modo, la disminución observada en la amplitud de este componente en los pacientes con EP puede ser explicada como producto del aprendizaje de la probabilidad de ocurrencia del estímulo prueba durante la primera evaluación, el cual influye en la probabilidad subjetiva con la cual son esperados los estímulos durante las evaluaciones subsecuentes.

* Cambios en la latencia.- Debido a que la latencia y amplitud del componente P3 pueden modificarse por diferentes manipulaciones experimentales, se ha propuesto que estas dos variables (amplitud y latencia) reflejan distintos procesos (Donchin y Coles, 1988). En general, la latencia de P3 se ha asociado con el tiempo requerido para el procesamiento y categorización de los estímulos.

Para los modelos de procesamiento de información, se considera que un grupo de procesos psicológicos ocurre entre el tiempo de presentación de un estímulo y el tiempo de generación de la respuesta, estos procesos están organizados serialmente y pueden ser separados. De acuerdo con Donchin (1979), los componentes de los PREs, por su gran resolución temporal, pueden ser usados para separar los procesos asociados con la evaluación del estímulo, de los procesos relacionados con la respuesta. Existe amplia evidencia que

señala que la latencia de P3 está determinada por procesos cognitivos específicos, como memoria, tiempo de evaluación del estímulo, o su categorización.

En diversos trabajos se ha reportado, consistentemente, un incremento en la latencia de P3 asociado con el envejecimiento (Goodin et al., 1978a; Brown et al., 1983; Pfefferbaum et al., 1980a,b, 1984; Picton et al., 1984), así como también a síndromes demenciales de etiología diversa (Goodin et al., 1978b) y, en pacientes alcohólicos crónicos, con evidencia de atrofia cortical (Begleiter et al., 1972; Pfefferbaum et al., 1984b). Mientras que, en sujetos normales, se ha reportado el alargamiento en la latencia de P3 cuando la discriminación del estímulo prueba se hace más difícil (McCarthy y Donchin, 1981; Ford et al., 1982).

Por lo que respecta a los cambios de latencia observados en los pacientes con EP, Hansch et al., (1982) encontraron un incremento en la latencia de los componentes P2 y P3 en los pacientes con EP, al compararlos con un grupo normal pareado por edad y sugieren que este alargamiento puede reflejar la lentificación cognitiva (bradifrenia) que ha sido observada en pacientes con EP ante la solución de diversas tareas (Wilson et al., 1980). Por su parte, Goodin y Aminoff (1987) reportan diferencias significativas en la latencia de los componentes N1, N2 y P3 entre pacientes demenciados y no demenciados, mostrando los primeros un alargamiento en la latencia de esos componentes.

De modo que, el alargamiento en la latencia de los componentes N2, P3 y N4, presentado en la fase postoperatoria, puede estar asociado con el agravamiento en uno o varios de los síntomas presentes en la EP, tales como: demencia, depresión y bradifrenia.

Otra posible explicación de los cambios observados en la latencia de los componentes en el estado postoperatorio puede estar relacionado con los ajustes en la terapia farmacológica. Al respecto, uno de los cambios más consistentemente observados después del implante de tejido en el núcleo caudado en pacientes con EP, se refiere a la disminución en la dosis de medicamento (Madrado et al., 1990a,b). Aunque se sabe muy poco acerca de cuáles son los sistemas

de neurotransmisores que participan en las distintas fases del procesamiento de información, así como también de los efectos de las drogas sobre los componentes de los PREs, no puede descartarse la posibilidad de que los cambios observados en los PREs estén asociados con las modificaciones en la terapia farmacológica.

d) Relación entre latencia de P3, edad y tiempo de reacción.-

En este trabajo encontramos una correlación, positiva y estadísticamente significativa, entre la latencia del componente P3 y la edad.

El análisis de regresión, de la latencia de P3 en función de la edad en los pacientes que recibieron el transplante, mostró una pendiente de 1.23 mseg/año en el estado preoperatorio, la cual es ligeramente superior a la observada por Pfefferbaum et al., (1984a), que fue de 0.94 mseg/año. Algunos autores han reportado una aceleración de la pendiente después de los 60 años de edad (Beck et al., 1980) o después de los 45 años (Brown et al., 1983), que es la edad presentada por los pacientes evaluados en este estudio.

Los argumentos que comúnmente se proponen para explicar la relación entre estas variables, es que la latencia de P3 refleja el tiempo requerido para evaluar el estímulo y que este proceso de evaluación se ve afectado por los cambios que ocurren en el sistema nervioso central durante el envejecimiento (Goodin et al., 1978; Pfefferbaum et al., 1984a).

Por otra parte, diversos investigadores han reportado correlaciones significativas entre la latencia de P3 y el TR (Ritter et al., 1972; Kutas et al., 1977; Squires et al., 1977; McCarthy y Donchin, 1981), aunque, otros autores no han encontrado esta asociación, sugiriéndose que la latencia de P3 refleja el tiempo requerido para la evaluación del estímulo, sin ser afectado por variables relacionadas con la ejecución.

Estas discrepancias han sido explicadas por la existencia de múltiples factores que pueden afectar de manera independiente a cada una de las variables (Ragot y Renault, 1981), como son: la

dificultad en la evaluación del estímulo, o en la respuesta motora, las estrategias que emplean los sujetos y las instrucciones dadas a estos, notándose que, cuando se hace énfasis en la precisión de la respuesta, la correlación TR y latencia de P3 se incrementa, mientras que si se pone énfasis en la velocidad de la respuesta, estas variables se disocian (Pfefferbaum et al., 1983).

En el campo de los potenciales cerebrales asociados a procesos cognoscitivos, se considera que si dos variables tienen efectos principales sobre la latencia de uno de los componentes del potencial, pero no interactúan, entonces estas afectan estados independientes, por ejemplo, si el TR se alarga porque el estímulo es más difícil de evaluar, entonces también se observará un aumento en la latencia de P3, sin embargo, si sólo la respuesta al estímulo es la que se hace más difícil, entonces se observará una lentificación en el TR, sin cambios en la latencia de P3 (McCarthy y Donchin, 1981).

En nuestro caso, la correlación entre estas variables no alcanzó significancia estadística debido quizás, a diferencias en las estrategias empleadas por los pacientes durante las distintas evaluaciones, aunque parece existir cierta correspondencia directa entre los cambios ocurridos en el TR y la latencia de P3 en la zona Pz, ya que los valores en el estado preoperatorio y en las fases postoperatorias del TR fueron: 381, 409 y 391 mseg, respectivamente, mientras que la latencia de P3 fue de 285, 305 y 300 mseg. Entonces, podría ser que, el procedimiento quirúrgico para implantar el tejido en el cerebro, produjo una lentificación en el proceso de evaluación del estímulo, quizá debido a que la lesión producida aumentó la complejidad de la tarea, sin verse afectados los procesos de selección de la respuesta.

Esta explicación sería válida si sólo estuviesen presentes las variables evaluación del estímulo y selección de la respuesta, y si la única intervención hubiese sido el implante de tejido, sin embargo, este no fue el caso dado que estuvieron presentes otras variables como el aprendizaje de la situación experimental, el cambio en el estado motivacional del sujeto entre el estado pre y postoperatorio, y, por lo que respecta al tratamiento farmacológico, ocurrieron cambios en la terapia originados por las mejorías motoras

observadas en los pacientes, esto origina la presencia de factores aditivos o interacciones difíciles de evaluar.

Conclusion

Se ha reportado que, el trasplante de médula suprarrenal a la cabeza del núcleo caudado, produce mejorías en los signos clínicos motores (Madrazo et al., 1987), así como también una mejoría en diversas funciones cognitivas (Ostrosky et al., 1988). Por su parte, los resultados electrofisiológicos reportados en este trabajo, señalan alteraciones en la actividad eléctrica cerebral y en los potenciales relacionados a eventos, las cuales podrían estar asociadas a los procedimientos quirúrgicos empleados, aunque no es posible descartar la presencia de otros factores que puedan estar contribuyendo a los cambios observados.

Sin duda, una de las consecuencias más importantes del empleo de las técnicas de trasplante para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, ha sido la estimulación de un gran número de líneas de investigación que abordan este problema desde distintos ángulos, ofreciendo posibilidades alentadoras.

REFERENCIAS

- 1 Abrams R. y Taylor M. (1979) Differential EEG patterns in affective disorder and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 1355.
- 2 Agid Y., Javoy-Agid F. y Ruberg M. (1987a) Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. En: *Movement Disorders*. Eds. C. Marsden and S. Fahn. Butterworths. pp. 166-230.
- 3 Agid Y., Ruberg M., Dubois B. y Pillon B. (1987b) Anatomoclinical and biochemical concepts of subcortical dementia. En: *Cognitive Neurochemistry*. Eds. S. Stahl, S. Iversen y Goodman. Oxford University Press, pp. 248-271.
- 4 Alexander G., DeLong M. y Strick P. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 9, 357-381.
- 5 Amabile G., Fattapposta F., Pozzessere G., Albani G., Sanarelli L., Rizzo P. y Morocutti C. (1986) Parkinson disease: Electrophysiological (CNV) analysis related to pharmacological treatment. *Electroencephal. and Clin. Neurophysiol.* 64, 521-524.
- 6 Anden N., Carlsson A., Dahlstrom A., Fuxe K., Hillarp N. y Larsson K. (1964) Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci.* 3, 523.
- 7 Arora P., Riachi N., Fiedler C., Singh M., Abdallah F., Harik S. y Sayre L. (1990) Structure-neurotoxicity trends of analogues of 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP⁺), the cytotoxic metabolite of the dopaminergic neurotoxin MPTP. *Life Sci.* 46, 379-390.
- 8 Backlund E., Granberg P., Hamberger B., Knutsson E., Martensson A., Sedvall G., Seiger A. y Olson L. (1985) Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. *J. Neurosurg.* 62, 169-173.
- 9 Bakay R., Fiandaca M., Sweeney K., Colbassani H. y Collins D. (1988) Delayed stereotaxic transplantation technique in non-human primates. En: *Transplantation in the Mammalian CNS. Progress in Brain Research*, Vol. 78, Eds. D. Gash y J. Sladek. Elsevier, Amsterdam, pp. 463-471.

- 10 Barbeau A. y Porcher E. (1982) New data on the genetics of Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 9, 53-66.
- 11 Barbeau A. y Roy M. (1985) Identification on environmentally related foci of Parkinson's disease in the province of Quebec. *Ann. Neurol.* 18, 138.
- 12 Barbeau A., Roy M., Bernier G. y Campanel G. (1987) Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J. Neurol.* 14, 35-41.
- 13 Baribeau-Braun J., Picton T., Gosselin J. y Quan F. (1983) Schizophrenia: A neurophysiological evaluation of abnormal information processing. *Science* 219, 874-876.
- 14 Beck E., Swanson C. y Dustman R. (1980) Long latency components of the visually evoked potential in man: effects of aging. *Exp. Aging Res.* 6, 523-545.
- 15 Becker J., Velasco M., Harmony T., Marosi E. y Landázuri A. (1987) Electroencephalographic characteristics of children with learning disabilities. *Clin. Electroenceph.* 18, 93-101.
- 16 Begleiter H. y Platz A. (1972) The effects of alcohol on the central nervous system in humans. En: *The Biology of Alcoholism*. Eds. G. Kissin y H. Begleiter, pp. Plenum Press, New York.
- 17 Bhaskar P., Vanchilingam S., Bhaskar E., Devaprabhu A. y Ganesan R. (1986) Effect of L-Dopa on visual evoked potential in patients with Parkinson's disease. *Neurol.* 36, 1119-1121.
- 18 Bjorklund A., Dunnett S., Stenevi U., Lewis M. y Iversen S. (1980) Reinnervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: functional consequences as revealed by pharmacological and sensorimotor testing. *Brain Res.* 199, 307-333.
- 19 Bjorklund A., Stenevi U., Dunnett S., e Iversen S., (1981) Functional reactivation of the deafferented neostriatum by nigral transplants. *Nature.* 289, 497-499.
- 20 Bjorklund A. and Stenevi U. (1984) Intracerebral neural implants: Neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries. *Ann. Rev. Neurosci.* 7, 279-308.
- 21 Bodis-Wollner I. y Yahr M. (1978) Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 101, 661-671.

- 22 Bodis-Wollner I., Yahr M., Mylin L. y Thornton J. (1982) Dopaminergic deficiency an delayed visual evoked potentials in humans. *Ann. Neurol.* 11, 478-483.
- 23 Bohn M., Cupit L., Marciano F. y Gash D. (1987) Adrenal medulla grafts enhance recovery of striatal dopaminergic fibers. *Science* 237, 913-916.
- 24 Bolam J. y Izzo P. (1987) Possible sites of transmitter interaction in the neostriatum: an anatomical approach. En: *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia*. Eds: M. Sandler, C. Feuerstein y B. Scatton. Raven Press, New York.
- 25 Boller F., Pasafiume D., Keefe N., Rogers K., Morrow L. y Kim Y. (1984) Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 41, 485-490.
- 26 Bowen F., Hoehn M. y Yahr M. (1972) Parkinsonism: alterations in spatial orientation as determined by a route-walking test. *Neuropsychol.* 10, 355-361.
- 27 Brecher M. y Begleiter H. (1983) Event-related brain potentials to high incentive stimuli in unmedicated schizophrenics. *Biol. Psychiat.* 18, 661-674.
- 28 Brenner R., Ulrich R., Spiker D., Sciabassi R., Reynolds C., Marin R. y Boller F. (1986) Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 64, 482-492.
- 29 Brown R. y Marsden C. (1986) Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain* 109, 987-1002.
- 30 Brown R. y Marsden C. (1988) 'Subcortical dementia': The neuropsychological evidence. *Neurosc.* 25, 363-387.
- 31 Brown R., Marsden C., Quinn N. y Wyke M. (1984) Alterations in cognitive performance and affect-arousal state during fluctuations in motor function in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosur. & Psychiat.* 47, 454-465.
- 32 Brown W., Marsh J., y Asenath L., (1983) Exponential electrophysiological aging: P3 latency. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 55, 277-285.
- 33 Busk J. y Gairbraith G. (1975) EEG correlates of visual motor practice in man. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 38, 415-422.

- 34 Calne D., Langston J., Martin A., Stoessi T., Ruth M., Adam M., Pate, D. y Schulzer M. (1985) Positron emission tomography after MPTP. Observations relating to the cause of Parkinson's disease. *Nature* 317, 246-248.
- 35 Carlsson A., Lindquist M., Magnusson Y. y Waldeck B. (1958) On the presence of [3H]-hidroxitiramina on the brain. *Science* 127, 471.
- 36 Coben L., Danziger W. y Berg L. (1983a) Frequency analysis of the resting awake EEG in mild dementia of Alzheimer type. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 55, 372-380.
- 37 Coben L., Danziger W. y Hughes Ch. (1983b) Visual evoked potentials in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 55, 121-130.
- 38 Coté L. y Crutcher, M. (1991) The Basal Ganglia. En: Principles of Neurosciences. 3a. edición. Eds. E. Kandel, J. Schwartz y T. Jessell pp. 647-659. Elsevier, New York.
- 39 Cummings J. y Benson F. (1984) Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Arch. Neurol.* 41, 874-879.
- 40 Davidson R., Schaffer C. y Saron C. (1985) Effects of lateralized presentations of faces on self-reports of emotion and EEG asymmetry in depressed and non-depressed subjects. *Psychophysiol.* 22, 353-364.
- 41 DeLong M., y Georgopoulos A., (1981) Motor functions of the basal ganglia. En: Handbook of Physiology. Motor Control. Ed. V. Brooks. American Physiological Society, Bethesda, pp. 1017-1061.
- 42 DiFiglia M., Pasik P., y Pasik T. (1976) A golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Res.* 114, 245-256.
- 43 Divac I. (1974) Caudate nucleus and relearning of delayed alternation in cats. *Physiol. Psychol.* 2, 104-106.
- 44 Divac I., Wikmark R. y Gade A. (1975) Spontaneous alternation in rats with lesions in the frontal lobes: An extension of the frontal lobe syndrome. *Physiol. Psychol.* 3, 39-42.
- 45 Divac I. (1977) Does the neostriatum operate as a functional entity? En: Psychobiology of the striatum. Eds. A. Cools, A. Lohman y J. Van der Bercken. Elsevier, Amsterdam, pp. 21-30.

- 46 Donchin E. (1979) Event-related potentials: a tool in the study of human information processing. En: *Evoked Brain Potentials and Behavior* Ed. M. Begleiter, pp. 13-88. Plenum Press, New York.
- 47 Donchin E. y Coles M. (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav. Brain Sci.* 11, 355-372.
- 48 Dubois B., Pillon B., Sternic N., Lhermitte F. y Agid Y. (1990) Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurol.* 40, 38-41.
- 49 Duffy F., Albert M. y McAnulty G. (1984) Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann. Neurol.* 16, 439-448.
- 50 Duncan-Johnson C. y Donchin E. (1977) On quantifying surprise: the variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiol.* 14, 456-467.
- 51 Dunnett S., Bjorklund A., Stenevi U. y Iversen S. (1981a) Behavioural recovery following transplantation of substantia nigra in rats subjected to 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. I. Unilateral lesions. *Brain Res.* 215, 147-161.
- 52 Dunnett S., Bjorklund A., Stenevi U. y Iversen S. (1981b) Grafts of embryonic substantia nigra reinnervating the ventrolateral striatum ameliorate sensorimotor impairments and akinesia in rats with 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Brain Res.* 229, 209-217.
- 53 Duvoisin R. (1967) Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch. Neurol.* 17, 124.
- 54 Fein G., Galind D., Johnstone J., Yingling Ch., Marcus M. y Kiersch M. (1983) EEG power spectra in normal and dyslexic children. I. Reliability during passive conditions. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 55, 399-405.
- 55 Flor-Henry P., Koles Z. y Sussman P. (1983) Multivariate EEG analysis of the endogenous psychoses. *Adv. Biol. Psychiat.* 13, 196-210.
- 56 Flor-Henry P., Koles Z. y Reddon J. (1987) Age and sex related EEG configurations in normal subjects. En: *Individual Differences in Hemispheric Specialization*. Ed. A. Glass. Plenum Press, New York y London, pp. 121-134.
- 57 Ford J., Pfefferbaum A. y Kopell B. (1982) Effects of perceptual and cognitive difficulty on P3 and RT in young and old adults. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 54, 311-321.

- 58 Ford M., Goethe J. y Dekker D. (1986) EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biol. Psychiat.* 21, 1175-1188.
- 59 Freed W., Perlow M., Karoum F., Seiger A., Olson L., Höffer B. y Wyatt R. (1980) Restoration of dopaminergic function by grafting of fetal rat substantia nigra to the caudate nucleus: long-term behavioral, biochemical and histochemical studies. *Ann. Neurol.* 8, 510-519.
- 60 Freed C., Breeze R., Rosenberg N., Schneck S., Wells T., Barrett J., Grafton S., Huang S., Eidelberg D. y Rottenberg D. (1990) Transplantation of human fetal dopamine cells for Parkinson's disease: results at 1 year. *Arch. Neurol.* 47, 505-512.
- 61 Friedman D., Hakerem G., Sutton S. y Fleiss J. (1973) Effect of stimulus uncertainty on the pupillary dilation response and the vertex evoked potential. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 34, 475-485.
- 62 Friedman D., Vaughan H. y Erlenmeyer-Kimling L. (1981) Multiple late positive potentials in two visual discrimination tasks. *Psychophysiol.* 18, 635-649.
- 63 Gawel M., Das P., Vincent S. y Clifford R. (1981) Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 44, 227-232.
- 64 Glickstein M. y Stein J. (1991) Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends in Neurosc.* 14, 480-482.
- 65 Godwin R., Kantamaneni B. y Curzon G. (1971) Comparison of benefit from L-Dopa in parkinsonism with increase of amine metabolites in the CSF. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 34, 219-223.
- 66 Goetz C., Olanow C. y Koller W. (1989) Adrenal medullary transplant to the striatum of patients with advanced Parkinson's disease: multicenter study. *N. Eng. J. Med.* 320, 337-340.
- 67 Goetz C., Tanner C., Penn R., Stebbins G., Gilley D., Shannon K., Klawans H., Comella C., Wilson R. y Witt T. (1990) Adrenal medullary transplant to the striatum of patients with advanced Parkinson's disease: 1 year motor and psychomotor data. *Neurol.* 40, 273-276.
- 68 Goldensohn E. (1979) Use of the EEG for evaluation of focal intracranial lesions. En: *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. Eds. D. Klass y D. Daly. Raven Press, New York, pp. 307-341.

- 69 Goldman-Rakic P. (1982) Cytoarchitectonic heterogeneity of primate neostriatum: Subdivisions into island and matrix cellular compartments. *J. Comp. Neurol.* 205, 398-413.
- 70 Goodin D. y Aminoff M. (1987) Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 21, 90-94.
- 71 Goodin D., Squires K., Henderson B. y Starr A. (1978a) An early event-related cortical potential. *Psychophysiol.* 15, 360-365.
- 72 Goodin D., Squires K., Henderson B. y Starr A. (1978b) Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 44, 447-458.
- 73 Goth A. (1974) *Farmacología Médica*. 7a ed. Interamericana, México. pp. 105-116.
- 74 Graybiel A. y Ragsdale C. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75, 5723-5726.
- 75 Graybiel A., Ragsdale C. y Edley S. (1979) Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell labeling. *Exp. Brain Res.* 34, 189-195.
- 76 Graybiel A. (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosc.* 13, 244-253.
- 77 Haber S. (1986) Neurotransmitters in the human and nonhuman primate basal ganglia. *Human Neurobiol.* 5, 159-168.
- 78 Hansch E., Syndulko K., Cohen S., Goldberg Z., Porvin A. y Tourtellotte W. (1982) Cognition in Parkinson's disease: An event-related potential perspective. *Ann. Neurol.* 11, 599-607.
- 79 Harmony T. (1984a) *Neurometrics: Clinical Applications of Quantitative Electrophysiology. (Functional Neuroscience)*. Ed. Erlbaum, Hillsdale, N.J.
- 80 Harmony, T. (1984b) Event-Related Potentials and hemispheric specialization. En: *The Right Hemisphere: Neurology and Neuropsychology*. Eds. A. Ardila y F. Ostrosky, pp. 197-225. Gordon & Breach, New York.
- 81 Haymaker W. (1969) *Bing's local diagnosis in neurological diseases*. The C.V. Mosby Co. Saint Louis, pp. 579-583.

- 82 Herrera-Marschitz M., Stromberg I., Olsson D., Olson L. y Ungerstedt U. (1984) Adrenal medullary implants in the dopamine-denervated rat striatum. II. Rotational behavior during the first seven hours as a function of graft amount and location and its modulation by neuroleptics. *Brain Res.* 297, 53-61.
- 83 Hillyard S. (1985) Electrophysiology of human selective attention. *Trends in Neurosc.* 400-405.
- 84 Hillyard S. y Kutas M. (1983) Electrophysiology of cognitive processing. *Ann. Rev. Psychol.* 34, 33-61.
- 85 Hillyard S. y Picton T. (1987) Electrophysiology of cognition. En: *Higher functions of the brain. Part 2.* American Physiological Society. Bethesda. pp. 519-584.
- 86 Hitchcock E., Clough C., Hughes R. y Kenny B. (1988) Embryos and Parkinson's disease. *Lancet.* i, 1274.
- 87 Hoehn M. y Yahr M. (1967) Parkinsonism-onset, progression and mortality. *Neurol.* 17, 427-442.
- 88 Homberg V., Grunewald G. y Grunewald E. (1981) The variation of P300 amplitude in a money-winning paradigm in children. *Psychophysiol.* 18, 258-262.
- 89 Horst R., Johnson R. y Donchin E. (1980) Event-related brain potentials and subjective probability in a learning task. *Memory and Cognition* 8, 476-488.
- 90 Huber S. y Paulson G. (1990) Management of behavioral symptoms in Parkinson's disease. En: *Therapy of Parkinson's disease.* Eds. W. Koller y G. Paulson, pp. 557-566. Marcel Dekker, Inc., New York.
- 91 Hughes J. y Cayaffa J. (1977) The EEG in patients at different ages without organic cerebral disease. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 42, 776-784.
- 92 Jasper H. (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 10, 371-375.
- 93 John E. (1977) *Neurometrics: Clinical Application of Quantitative Electrophysiology.* (Functional Neuroscience.) Ed. Lawrence Erlbaum, New Jersey.

- 94 John E., Prichep L., Friedman J. y Easton P. (1988) Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science*. 293, 162-169.
- 95 Jonkman E., Poortvliet D., Veering M., Weerd A. y John E. (1985) The use of neurometrics in the study of patients with cerebral ischaemia. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 61, 333-341.
- 96 Johnston V. (1979) Stimuli with biological significance. En: *Evoked brain potentials and behavior*. Eds. H. Begleiter. Plenum Press, New York.
- 97 Kaye H., John E., Ahn H. y Prichep L. (1981) Neurometric evaluation of learning disabled children. *Intern. J. Neuroscience*. 13, 15-25.
- 98 Kelly P. (1990) Stereotaxic thalamotomies. En: *Therapy of Parkinson's disease*. Eds. W. Koller y G. Paulson. Marcel Dekker, Inc., New York. pp. 415-441.
- 99 Koller W. y Paulson G. (1990) *Therapy of Parkinson's disease*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- 100 Kutas M., McCarthy G. y Donchin E. (1977) Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation. *Science* 197, 792-795.
- 101 Lattinen L., (1985) Brain targets in surgery for Parkinson's disease. Results of a survey of neurosurgeons. *J. Neurosurg.* 62, 349-351.
- 102 Lattinen L., Bergenheim A. y Hariz M. (1992) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 76, 53-61.
- 103 Levit R., Sutton S. y Zubin J. (1973) Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychol. Med.* 3, 487-494.
- 104 Lieberman A. (1993) Treatment of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurol. and Neurosurg.* 6, 339-343.
- 105 Lindvall O., Rehnström S., Brundin P., Gustavii B., Astedt B., Widner H., Lindblom T., Björklund A., Leenders K., Rothwell J., Frackowiak R., Marsden D., Johns B., Steg G., Freedman R., Hoffer B., Seiger A., Bygdeman M., Stromberg I. y Olson L. (1988) Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in Parkinson's disease. *Lancet*. II, 1483.
- 106 Lindvall O., Rehnström S., Brundin P., (1989) Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's

disease: A detailed account of methodology and a 6 month follow-up. *Arch. Neurol.* 46, 615-631.

107 Litzelman D., Thompson L., Michalowski J., Patterson J. y Bowman T. (1980) Visual event-related potentials in depression in the elderly. *Neurobiol. Aging* 1, 111-118.

108 Madrazo I., Drucker-Colín R., Díaz, V., Martínez-Mata J., Torres, C. y Becerril J. (1987a) Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New Eng. J. Med.* 316, 831-834.

109 Madrazo I., León V., Torres C., Aguilera M., Varela G., Alvarez F., Fraga A., Drucker-Colín R., Ostrosky F., Skurovich M. y Franco R. (1988) Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *New Eng. J. Med.* 318, 51.

110 Madrazo I., Drucker-Colín R., Torres C., Ostrosky-Solís F., Franco-Bourland R., Aguilera M., García L., Alvarez F., Candelas J. y Quintanar L., (1990a) Long-term changes in Parkinson's disease patients with adrenal medullary autografts to the caudate nucleus. En: *Neuropsychopharmacology*. Eds. Bunney, Hippus, Laakmann y Schmaub. Springer-Verlag, Berlín. 118-132.

111 Madrazo I., Franco-Bourland R., Ostrosky-Solís F., Aguilera M., Cuevas C., Alvarez F., Magallon E., Zamorano C. y Morelos A. (1990b) Neural transplantation (auto-adrenal, fetal nigral and fetal adrenal) in Parkinson's disease: the mexican experience. En: *Progress in Brain Research*. Vol. 82, Eds. S. Dunnett y S. Richards. Elsevier, pp. 593-602.

112 Makino Y., Ohta S., Tachikawa O. y Hirobe M. (1989) Presence of tetrahydroisoquinole and 1-methyl-tetrahydro-isoquinoline in foods: Compounds related to Parkinson's disease. *Life Sci.* 43, 373-378.

113 Markey S. (1986) MPTP: A new tool to understand Parkinson's disease. *Discussions in Neurosciences*. Vol. III pp. 1-51.

114 Marsden C. (1982) The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurol.* 32, 514-539.

115 Matousek M. (1973) Frequency and correlation analysis. En: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Eds. Elsevier, Amsterdam.

116 Mayeux R., Stern Y., Rosen J. y Leventhal J. (1981) Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurol.* 31, 645-650.

- 117 Mayeux R., Stern Y., Sano M., Cote L. y Williams J. (1987) Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurol.* 37, 1130-1134.
- 118 McCarthy G. y Donchin E. (1981) A metric for thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science.* 211, 77-80.
- 119 Mehler W. y Nauta W. (1974) Connections of the basal ganglia and of the cerebellum. *Confinia Neurologica.* 36, 205-222.
- 120 Merrin E., Floyd T. y Fein G. (1989) EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiat.* 25, 60-66.
- 121 Mogensen J., Iversen I. y Divac I. (1987) Neostriatal lesions impaired rat's delayed alternation performance in a T-maze but not in a two-key operant chamber. *Acta Neurobiol. Exp.* 47, 45-54.
- 122 Molina H., (1990) Neurotransplantation in Parkinson's disease - The Cuban experience. *Restor. Neurol. Neurosci.* 1, 164.
- 123 Moore R. (1987) Parkinson's disease - A new therapy? *New Engl. J. Med.* 316, 872-873.
- 124 Mortimer J., Pirozzolo F., Hansch E. y Webster D. (1982) Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurol.* 32, 132-137.
- 125 Nashold B. (1959) Cholinergic stimulation of globus pallidus in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101, 68.
- 126 Nuwer M. (1988) Frequency analysis and topographic mapping of EEG and evoked potentials in epilepsy. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 69, 118-126.
- 127 Obrist W. (1976) Problems of Aging. En: **Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.** Ed A. Remond, pp. 275-292. Elsevier, Amsterdam.
- 128 Ohta S., Tachikawa O., Makino Y., Tasaki Y. y Hirobe M. (1990) Metabolism and brain accumulation of tetrahydroisoquinoline a possible parkinsonism inducing substance, in an animal model of a poor debrisoquine metabolizer. *Life Sci.* 46, 599-605.
- 129 Olson L., Backlund E., Gerhardt G., Hoffer, B., Lindvall O., Rose G., Seiger A. y Stromberg I. (1986) Nigral and adrenal grafts in parkinsonism:

recent basic and clinical studies. En: *Advances in Neurology*. Vol 45. Eds. M. Yahr y K. Bergmann, Raven Press, New York, pp. 85-94.

130 Ostrosky-Solis F., Quintanar L., Madrazo I., Drucker-Colín R., Franco-Bourland R. y León-Meza V. (1988) Neuropsychological effects of brain autograft of adrenal medullary tissue for the treatment of Parkinson's disease. *Neurol.* 38, 1442-1450.

131 Parent A. (1990) Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosc.* 13, 254-258.

132 Perlow M., Freed W., Hoffer B., Seiger A., Olson L. y Wyatt R. (1979) Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science* 204, 643-647.

133 Perlow M., Kumakura K. y Guidotti A. (1980) Prolonged survival of bovine adrenal chromaffin cells in rat cerebral ventricles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 5278-5281.

134 Pfefferbaum A., Ford J., Roth W., y Kopell B. (1980a) Age differences in P3-reaction time associations. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 49, 257-265.

135 Pfefferbaum A., Ford J., Roth W. y Kopell B. (1980b) Age-related changes in auditory event-related potentials. *Electroencephal. and Clin. Neurophysiol.* 49, 266-276.

136 Pfefferbaum A., Ford J., Johnson R., Wenegrat B. y Kopell B. (1983) Manipulation of P3 latency: Speed vs accuracy instructions. *Electroencephal. and Clin. Neurophysiol.* 55, 188-197.

137 Pfefferbaum A., Ford J., Wenegrat B., Roth W. y Kopell B. (1984a) Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging. *Electroencephal. and Clin. Neurophysiol.* 59, 85-103.

138 Pfefferbaum A., Roth W., Wenegrat B., Ford J. y Kopell B. (1984b) Clinical applications of the P3 components of the event-related potential: II Dementia, depression and schizophrenia. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 59, 104-123.

140 Picton T., Stuss D., Champagne S. y Nelson R. (1984) The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiol.* 21, 312-325.

141 Podlesny J., Dustman R. y Shearer D. (1984) Aging and respond-withhold tasks: Effects on sustained potentials, P3 responses and late activity. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 58, 130-139.

- 140 Polich J., Ehlers C., Otis S., Mandell A. y Bloom F. (1986) P300 reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 63, 138-144.
- 142 Pollock V. y Schneider L. (1990) Topographic quantitative EEG in elderly subjects with major depression. *Psychophysiol.* 27, 438-444.
- 143 Porjesz B. y Begleiter H. (1985) Human Brain Electrophysiology and Alcoholism. En: *Alcohol and the Brain*. Eds. R. Tartar y D. Van-Thiel, pp. 139-182. Plenum Press, New York.
- 144 Prado-Alcalá R. (1985) Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? *Life Sciences.* 37, 2135-2142.
- 145 Pfurtscheller G. y Auer L. (1983) Frequency changes of sensorimotor EEG rhythm after revascularization surgery. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 55, 381-387.
- 146 Reid W., Broe G., Hely M., Morris J., Genge S., Moss N., O'Sullivan D., Williamson P. y Rail D. (1990) The evolution of dementia in idiopathic Parkinson's disease.
- 147 Ritter W., Simson R. y Vaughan H. (1972) Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 33, 547-555.
- 148 Rogers D. (1986) Bradyphrenia in parkinsonism: A historical review. *Psychol. Med.* 16, 257-265.
- 149 Romo R. y Schultz W. (1990) Dopamine neurons of the monkey midbrain: Contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements. *J. of Neurophysiol.* 63, 592-624.
- 150 Rosenstein J. y Brightman M. (1978) Intact cerebral ventricle as a site for tissue transplantation. *Nature* 276, 83-85.
- 151 Roth W., Horvath T., Pfefferbaum A. y Kopell A. (1980) Event related potentials in schizophrenics. *Electroencephal. and Clin. Neurophysiol.* 48, 127-139.
- 152 Roth W., Pfefferbaum A., Kelly A., Berger P. y Kopell B. (1981) Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiat. Res.* 4, 199-212.

- 153 Roy M., Boyer L. y Barbeau A. (1983) A prospective study of 50 cases of familial Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 10, 37-42.
- 154 Ruberg M. y Agid Y. (1987) Dementia in Parkinson's Disease. En: *Psychopharmacology of the Aging Nervous System*. Eds L. Iversen, S. Iversen y S. Snyder. Plenum Publishing Co., New York.
- 155 Ruchkin D., Sutton S., Munson R., Silver K. y Macar F. (1981) P300 and feedback provided by absence of the stimulus. *Psychophysiol.* 18, 271-282.
- 156 Santamaría J., Tolosa E. y Valles A. (1986) Parkinson's disease with depression: A possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurol.* 36, 1130-1133.
- 157 Scatton B., Javoy-Agid F., Rouquier L., Dubois B. y Agid Y. (1983) Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res.* 275, 321-328.
- 158 Schaffer C., Davidson R. y Saron C. (1983) Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and non-depressed subjects. *Biol. Psychiat.* 18, 753-762.
- 159 Schallert T. (1983) Sensorimotor impairment and recovery of function in brain damaged rats: Reappearance of symptoms during old age. *Behav. Neurosc.* 97, 159-164.
- 160 Schneider J., Diamond S. y Markham Ch. (1987) Parkinson's disease: Sensory and motor problems in arms and hands. *Neurol.* 37, 951-956.
- 161 Schultz W. y Romo R. (1988) Neuronal activity in the monkey striatum during the initiation of movements. *Exp. Brain Res.* 71, 431-436.
- 162 Selby G. (1967a) Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part 1. A critical review. *J. of the Neurol. Sciences.* 5, 315-342.
- 163 Selby G. (1967b) Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part 2. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations). *J. of the Neurol. Sciences.* 5, 343-375.
- 164 Sourkes T. (1981) Parkinson's Disease and Other Disorders of the Basal Ganglia. En: *Basic Neurochemistry*. 3a. edición. Eds. J. Siegel, R. Albers. B. Agranoff y R. Katzman. Little, Brown and Co. Boston, pp. 565-578.
- 165 Squires K., Donchin E., Hering R. y McCarthy G. (1977) On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related potential components. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 42, 1-14.

- 166 Squires N., Squires K. y Hillyard S. (1975) Two varieties of long latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 38, 387-401.
- 167 Stanzione P., Fattapposta F., Gionti P., D'Alessio C., Tagliati M., Affricano C. y Amabile G. (1991) P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: A suggested dopamine component in P300. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 80, 446-453.
- 168 Stern M., Dulaney E., Gruber S., Golbe L., Bergen M., Hurtig H., Gollomp S. y Stolley P. (1991) The epidemiology of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 48, 903-907.
- 169 Stern Y., Tetrud J., Martin W., Kutner S. y Langston J. (1990) Cognitive change following MPTP exposure. *Neurol.* 40, 261-264.
- 170 Stern Y., Mayeux R. y Cote L. (1984) Reaction time and vigilance in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 41, 1086-1089.
- 171 Stromberg I., Herrera-Marschitz M., Hultgren L., Ungerstedt U. y Olson L. (1984) Adrenal medullary implants in the dopamine denervated rat striatum. I. Acute catecholamine levels in grafts and host caudate as determined by HPLC-electrochemistry and fluorescence histochemical image analysis. *Brain Res.* 297, 41-51.
- 172 Sulg I. (1984) Quantitative EEG as a measure of brain dysfunction. En: *Brain ischemia: Quantitative EEG and imaging techniques. Progress in Brain Research. Vol. 62*, Ed. G. Pfurtscheller, E. Jonkman y F. Lopes da Silva. Elsevier, pp. 65-84.
- 173 Sutton S., Braren M., Zubin J. y John E. (1965) Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150, 1187-1188.
- 174 Taylor A., Saint-Cyr J. y Lang A. (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 109, 845-883.
- 175 Thatcher R. y Cantor D. (1983) Electrophysiological techniques in the assessment of malnutrition. En: *Critical assessment of key issues in research on malnutrition and behavior*. Eds. J. Brozek y B. Schurch. pp. 117-136.
- 176 Thatcher R., McAlaster R., Lester M., Horst R. y Cantor D. (1983) Hemispheric EEG Asymmetries Related to Cognitive Functioning in Children. En: *Cognitive Processing in the Right Hemisphere*. Ed. A. Perecolman, pp. 125-146. Academic Press, New York.

- 177 Tueting P., Sutton S. y Zubin J. (1970) Quantitative evoked potential correlates of the probability of events. *Psychophysiol.* 7, 385-394.
- 178 Turski L., Bressler K., Rettig K., Loschmann P. y Wachtel H. (1991) Protection of substantia nigra from MPP⁺ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature.* 349, 414.
- 179 Widner H. y Rehnrota S., (1993) Transplantation and surgical treatment of parkinsonian syndromes. *Current Opinion in Neurol. and Neurosur.* 6, 344-349.
- 180 Wikmark, R., Divac I. y Weiss R. (1973) Retention of spatial delayed alternation in rats with lesions in the frontal lobes. Implications for a comparative neuropsychology of the prefrontal system. *Brain Behav. and Evol.* 8, 329-339.
- 181 Wilson R., Kaszniak A., Klawans A. y Garron D. (1980) High speed memory scanning in parkinsonism. *Cortex.* 16, 67-72.
- 182 Wooten F. (1990) Biochemical basis for levodopa therapy. En: *Therapy of Parkinson's disease.* Eds. W. Koller y G. Paulson, pp. 161-168. Marcel Dekker, Inc., New York.
- 183 Wuerthele S., Freed W., Olson L., Morihisa J., Spoor L., Wyatt R. y Hoffer B. (1981) Effect of dopamine agonists and antagonists on the electrical activity of substantia nigra neurons transplanted into the lateral ventricle of the rat. *Exp. Brain Res.* 44, 1-10.
- 184 Yahr M. (1984) Limitations of long term use of antiparkinson drugs. *Can. J. Neurol. Sci.* 11, 191-194.