

30362 1
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CAMPUS IZTACALA

**EVOLUCION DE LAS ALTERACIONES
ULTRAESTRUCTURALES DEL NEUROPILO DEL
NUCLEO CAUDADO DE RATA DESPUES DE LA
LESION UNILATERAL DE LA VIA NIGROESTRIATAL
CON 6-HIDROXIDOPAMINA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN NEUROCIENCIAS

PRESENTA

MARIA ROSA DE LOURDES AVILA COSTA

DIRECTOR DE TESIS: Dr. FERNANDO GARCIA HERNANDEZ

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A MIS PAPAS:

GRACIAS POR FORMAR PARTE ESENCIAL DE MI VIDA, DE MI HISTORIA, DE MI...
PORQUE GRACIAS A USTEDES SOY LO QUE SOY
LES DEDICO LA PRESENTE CON TODA MI ADMIRACION Y CARIÑO.

A LEO:

MI COMPAÑERO, MI AMIGO... EL GRAN AMOR DE MI VIDA
GRACIAS POR TODO.

A MI PEQUEÑO LEO (MI CHICHARIN):

QUIEN ME HA DADO LA SATISFACCION MAS GRANDE DE MI VIDA Y
HA LOGRADO HACER DE ELLA ALGO MARAVILLOSO.

A MIS HERMANOS PANCHO, LUIS Y JOSE EDUARDO:

QUIENES SIEMPRE HAN SIDO MIS MEJORES AMIGOS.

A CARMELITA Y DON LEONARDO:

CON MUCHO CARIÑO.

A FERNANDO, MI TUTOR:

POR TODO LO QUE ME HAS ENSEÑADO Y AGUANTADO.
GRACIAS POR TU APOYO INCONDICIONAL, GRACIAS POR HABERME
PRESIONADO TANTO, CREO QUE FUE UN FACTOR ESENCIAL PARA
QUE ESTE TRABAJO LLEGARA A SU FIN... Y GRACIAS PORQUE SIEMPRE
HAS SIDO MAS QUE UN TUTOR, HAS SIDO UN GRAN AMIGO.

A VERO, MI NIGRA:

UN AGRADECIMIENTO MUY ESPECIAL POR TU GRAN AYUDA Y
AMISTAD, PORQUE SIEMPRE ME ANIMASTE A SEGUIR ADELANTE.

A LA GÜERA:

MI GRAN AMIGA, GRACIAS POR TODO.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS: LAURA, NATALIA, LICHITA, CHUCHO Y ENRIQUE,
GRACIAS POR SU AYUDA Y SUS ANIMOS.

UN AGRADECIMIENTO MUY ESPECIAL A ERZSÉBET, POR TODO SU APOYO Y
CARIÑO.

A MIS AMIGOS...

FINALMENTE QUIERO AGRADECER AL DR. FERNANDO GARCIA HERNANDEZ, AL DR. RENE DRUCKER COLIN, A LA DRA. ERZSÉBET MAROSI HOLCZBERGER, AL DR. DANIEL MARTINEZ FONG Y AL MTRO. GABRIEL ROLDAN ROLDAN, TODO SU APOYO Y SUS VALIOSOS COMENTARIOS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de NEUROMORFOLOGIA de la UIICSE de la Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Iztacala.

ABREVIATURAS

GPe	Globo pálido externo
GPI	Globo pálido interno
GABA	Acido- gamma-amino-butírico
GLU	Glutamato
DA	Dopamina
SN	Substancia Nigra
SNC	Substancia Nigra compacta
SNr	Substancia nigra reticulada
NST	Núcleo subtalámico
TAL	Tálamo
6-OHDA	6-Hidroxidopamina

INDICE

RESUMEN	I
INTRODUCCION	1
GANGLIOS BASALES	6
ANATOMIA.....	7
POBLACIONES CELULARES.....	9
ASPECTOS FUNCIONALES.....	11
ASPECTOS CONDUCTUALES.....	16
INTERACCION ENTRE NEUROTRANSMISORES.....	22
ORGANIZACION SINAPTICA	29
AFERENCIAS EXTRINSECAS.....	30
AFERENCIAS CORTICALES Y TALAMICAS.....	31
AFERENCIAS NIGROESTRIATALES.....	31
AXONES COLATERALES DE LAS NEURONAS ESPINOSAS MEDIANAS.....	34
INTERNEURONAS ESTRIATALES NEURONAS COLINERGICAS GRANDES SIN ESPINAS.....	35
NEURONAS SOMATOSTATINERGICAS MEDIANAS SIN ESPINAS.....	36
MODELOS EXPERIMENTALES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	36
CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA DEPLECION DOPAMINERGICA.....	41
CONSECUENCIAS ELECTROFISIOLOGICAS Y NEUROQUIMICAS.....	43
ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES.....	44
EL ENVEJECIMIENTO COMO MODELO NEURO- DEGENERATIVO.....	46
OBJETIVO	47
METODO	48
RESULTADOS	
ANALISIS DEL DIAMETRO DEL BOTON SINAPTICO.....	51
DISTRIBUCION VESICULAR.....	52
TIPO DE CONTACTO SINAPTICO.....	58

ESTRUCTURA POSTSINAPTICA.....	59
NUMERO DE CONTACTOS SINAPTICOS CON LA MISMA ESTRUCTURA.....	61
DISCUSION	64
INCREMENTO EN EL TAMAÑO DE LOS BOTONES SINAPTICOS Y ALTERACION EN LA DISTRIBUCION VESICULAR.....	65
ALTERACIONES EN LOS BLANCOS POSTSINAPTICOS, TIPO DE CONTACTO Y NUMERO DE SINAPISIS.....	68
ALTERACIONES EN EL CAUDADO CONTRA- LATERAL.....	71
ALTERACIONES EN LOS CAUDADOS DE LAS RATAS VIEJAS.....	72
CONCLUSION	74
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	75

RESUMEN

El estudio experimental de la enfermedad de Parkinson, utiliza como uno de los modelos experimentales, la destrucción unilateral de la vía dopaminérgica nigroestriatal mediante la inyección intracerebral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en animales experimentales. En el lado donde es inyectada, la 6-OHDA destruye selectivamente las neuronas dopaminérgicas de la substancia nigra pars compacta, provocando la degeneración de las terminales dopaminérgicas en el cuerpo estriado; descompensación de la neurotransmisión y asimetrías motoras. El objetivo del presente trabajo fue describir y analizar las alteraciones ultraestructurales del núcleo caudado, tanto el ipsilateral (caudado lesionado) como el contralateral (no lesionado) a diferentes etapas de evolución del modelo experimental de la enfermedad de Parkinson, comparando dichas alteraciones con los cambios neurodegenerativos observados en animales viejos.

Se utilizaron 72 ratas macho de la cepa Wistar, las cuales fueron lesionadas unilateralmente con 8µg de 6-OHDA (n=37), o bien con solución salina (n=35). Las ratas lesionadas con 6-OHDA, mostraron mas de 200 giros en 30 minutos ante la aplicación de 0.25 mg/Kg de apomorfina (i.p.). Todas las ratas fueron sacrificadas a los 3,4,10,20,40,60,120 y 420 días después de la lesión. El tercer grupo consistió en cuatro ratas viejas, sacrificadas a los 36 meses de edad. De los tres grupos se obtuvieron fragmentos del cuadrante dorsomedial del núcleo caudado ipsilateral y contralateral, los cuales fueron procesados mediante la técnica ordinaria para microscopía electrónica. Para el análisis ultraestructural se estudiaron 50 botones sinápticos por caudado, a los cuales se les midió el diámetro del botón sináptico; la distribución de las vesículas sinápticas dentro del botón, esto es, si las vesículas se encontraban dispersas, concentradas o dispersas y concentradas (mixtas) dentro del botón sináptico; tipo de contacto sináptico (simétrico o asimétrico); estructura post sináptica (espina o dendrita) y número de contactos sinápticos que establecía el botón con la misma estructura postsináptica. Las ratas tratadas con solución salina no mostraron cambios en ninguna de las variables estudiadas. La 6-OHDA provocó alteraciones en ambos caudados, diferenciándose en el curso temporal que éstas siguieron, es decir, en el caudado ipsilateral se observó incremento significativo del diámetro del botón sináptico desde los 3 primeros días después de la lesión, en contraste, el caudado presentó este aumento significativo a partir de los 20 días después de la lesión. Asimismo, se puede observar que ambos caudados presentaron desarreglo en la distribución de las vesículas sinápticas y mayor número de contactos dobles. Estas alteraciones fueron muy similares a las observadas en los caudados de las ratas viejas. Nuestros resultados indican que los efectos de la lesión con 6-OHDA no son únicamente ipsilaterales, sino que también provoca alteraciones degenerativas contralaterales que deben ser consideradas en la interpretación de los resultados de las investigaciones en las que se utilice este modelo animal de la enfermedad de Parkinson. Asimismo, las alteraciones inducidas por la neurotoxina en animales jóvenes, son muy similares a los cambios neurodegenerativos causados por la degeneración natural del sistema nervioso durante el envejecimiento.

INTRODUCCION

El estudio del Sistema Nervioso, desde hace mucho tiempo, se ha realizado mediante investigación análoga en animales de laboratorio bajo dos procedimientos generales que posibilitan la demostración del funcionamiento de ciertas zonas del mismo. El experimentador puede colocar electrodos en algún área y aplicar corriente eléctrica con el fin de estimular y demostrar la función, o bien producir por algún medio una lesión específica, que le permitiría demostrar que la ausencia de cierta área provoca cierta alteración. Una segunda vertiente de estos estudios lo constituyen las observaciones clínicas y los correlatos anatomopatológicos, practicados desde el siglo pasado (Bichat, 1806).

Desde 1800 a los ganglios basales se les ha atribuído el papel del control del movimiento. En 1830, Magendie observó que insertando una sonda en el núcleo caudado de un conejo, provocaba que el animal corriera. Esta simple demostración incitó a muchos investigadores a estudiar las funciones motoras de los ganglios basales. Después de que las técnicas de estimulación eléctrica avanzaron, Ferrier en 1876 fue el primero en provocar contracción muscular mediante la estimulación del estriado. En 1887, Gowers demostró que los animales con lesiones en el estriado presentaban alteraciones motoras, por lo que el argumento acerca de cómo el daño a los ganglios basales, particularmente al estriado, podría ser la causa de los déficits motores, inició el auge de la investigación de las funciones de los ganglios basales (Schneider, 1987).

Tiempo después, las evidencias clínicas apoyaban o contradecían los hallazgos

anteriores. En autopsias de pacientes que mostraban síndromes motores bien definidos se observaban lesiones de diferentes áreas, incluyendo a los ganglios basales. Parte de esta confusión pudo deberse al hecho de que las enfermedades de los ganglios basales en los humanos están usualmente asociadas a otros daños cerebrales, por lo que es difícil basar las teorías funcionales sólo a los hallazgos (clínicos o anatomopatológicos). Los argumentos funcionales estarían fuertemente apoyados si los resultados fueran corroborados en animales experimentales con daño restringido (Schneider 1987).

Las especulaciones acerca de las funciones de los ganglios basales han sido fuertemente influenciadas por la descripción de los desórdenes de los ganglios basales en humanos. El estudio de la enfermedad de Parkinson, en particular, se ha utilizado para estos fines. El hecho de que los pacientes parkinsonianos muestren considerable dificultad para iniciar el movimiento llevó a la hipótesis de que los ganglios basales están involucrados en la ejecución "automática" de los movimientos aprendidos (DeLong y Georgopoulos, 1981; Graybiel, 1990a).

Las enfermedades de los ganglios basales producen principalmente movimientos involuntarios. Estas son: temblor (con movimientos involuntarios rítmicos y oscilatorios), atetosis (movimientos lentos de los dedos y manos y en ocasiones de los pies), corea (movimientos abruptos de los miembros y de los músculos de la cara), balismo (movimientos violentos) y distonia (postura persistente de alguna parte del cuerpo que puede resultar en movimientos grotescos y posturas distorsionadas del cuerpo) (Velasco, 1986; Joyce, 1993).

Estas enfermedades se pueden dividir en dos grupos principales de acuerdo a sus características clínicas. Así, se encuentra el síndrome de hiperquinesia hipotónica que se caracteriza por movimientos involuntarios irregulares, los cuales afectan distintas partes del cuerpo; cuando los músculos están relajados el tono se encuentra muy reducido. Este grupo incluye la corea, la atetosis, el hemibalismo, la distonía y la enfermedad de Wilson. Asimismo, existe el síndrome de aquinesia hipertónica que está caracterizado por reducción de los movimientos espontáneos y asociados, temblor en reposo, incremento en el tono muscular, dificultad para iniciar movimientos, pasividad en movimientos espontáneos (aquinesia) y ejecución lenta en los movimientos (bradiquinesia); a este grupo pertenece la enfermedad de Parkinson (Rinwald y Vigouret, 1988).

En el siglo pasado (1817) James Parkinson describió un padecimiento que denominó Parálisis Agitante, el cual describió como movimientos involuntarios con disminución de la fuerza muscular en segmentos inmóviles, con tendencia a la inclinación del tronco hacia adelante, así como la marcha acelerada, sin alteración intelectual ni de los órganos de los sentidos.

A principios de este siglo se demostró que en la sustancia nigra (SN) existe una considerable pérdida neuronal y depigmentación en pacientes con enfermedad de Parkinson (Tretiakoff, 1919). Más adelante, en la década de los 50, la escuela anatómica sueca demostró la existencia de una conexión nigroestriada considerada como una de las vías aferentes más importantes.

En 1966 Hornykiewicz, analizó cerebros de pacientes parkinsonianos y encontró una reducción significativa de dopamina, serotonina y norepinefrina en la SN y en consecuencia en el cuerpo estriado; observó también, que de las tres aminas biogénicas, la que más drásticamente estaba reducida era la dopamina. Además de la reducción de dopamina, los cerebros de los pacientes parkinsonianos mostraban pérdida de las células nerviosas y depigmentación en dos núcleos del tallo cerebral: la SN y el locus coeruleus.

Se ha demostrado que los pacientes con dicha enfermedad presentan gran pérdida de neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia nigra (SNc) y pérdida moderada de neuronas de la porción dorsal de la misma (Gibb et al. 1991) por lo que existe un consecuente decremento de los niveles dopaminérgicos en el cuerpo estriado (Yurek et al. 1990). Además las neuronas del cuerpo estriado inervadas por la dopamina se encuentran atrofiadas, esto es, las dendritas de estas neuronas están hinchadas y con marcado decremento de espinas dendríticas (McNeill et al. 1988a); se observa una disminución de serotonina y norepinefrina (Bernheimer et al. 1973; Langston et al. 1987) y decremento en la actividad de las enzimas biosintéticas de catecolaminas, la tirosina hidroxilasa y la dopa decarboxilasa (Lloyd et al. 1975; Waters et al. 1988; Pickel et al. 1992a). Además, se observa pérdida de inmunorreactividad a encefalinas y dinorfinas en la SN de estos pacientes (Waters, 1988).

Otra característica citológica de esta enfermedad, es que el citoplasma y algunos procesos celulares de las neuronas sobrevivientes de la SN, del rafe dorsal y del locus coeruleus muestran inclusiones llamadas cuerpos de Lewy (Lewy, 1912; Forno, 1982;

Price et al. 1986). Estos cuerpos son inclusiones de tipo hialino constituidos ultraestructuralmente por un núcleo amorfo, material granular con algunas membranas y filamentos de 8 a 10 nm de diámetro (Seitelberg y Lassmannl, 1990), que se forman por la fosforilación patológica de proteínas que constituyen los neurofilamentos (Jellinger, 1990).

Se ha postulado que la muerte neuronal que se observa en la SN de los pacientes con enfermedad de Parkinson, sea debida a la alteración de la actividad de las enzimas responsables de la homeostasis de los radicales libres y al consecuente incremento en la producción de radicales superóxido e inhibición de la función mitocondrial entre otros efectos (Jenner, 1989).

Aunque los estudios clínicopatológicos en humanos indican que los ganglios basales están involucrados en el control del movimiento, hasta la fecha los intentos realizados para reproducir los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson en animales experimentales mediante la lesión de los ganglios basales, parece que no han tenido mucho éxito. En contraste, la manipulación de los sistemas de neurotransmisión específicos en animales experimentales ha sido bastante efectiva simulando los síntomas de las enfermedades que afectan los ganglios basales. Por ejemplo, la aquinesia es asociada con rigidez, anormalidades posturales y temblor, lo cual resulta de la destrucción de las vías dopaminérgicas ascendentes, o con la aplicación de drogas que bloquean los receptores dopaminérgicos o bien, inhibiendo la síntesis de dopamina (Ungerstedt, 1968; Hökfelt y Ungerstedt, 1969; Ungerstedt y Arbuthnott, 1970; Ungerstedt, 1971b; Maler et

al. 1973; Iversen, 1974; Duvoisin, 1976; Hattori y Fibiger, 1982; Langston et al. 1984; Langston et al. 1987; Schultz et al. 1989; DeLong, 1990; Zigmond et al. 1990; Miller y Beninger, 1991).

Además de los síntomas que presentan tanto los humanos con la enfermedad de Parkinson como los animales lesionados, se observan alteraciones ultraestructurales en el estriado tales como disminución en el porcentaje de botones sinápticos que contienen vesículas granulares pequeñas (Hökfelt y Ungerstedt, 1969) pérdida de espinas dendríticas (Hattori y Fibiger, 1982; Ingham et al. 1993), alteraciones en el tamaño de los botones sinápticos (Ingham et al. 1991; Pickel et al. 1992a; Ingham et al. 1993), presencia de cuerpos multivesiculares, mitocondrias hinchadas y células oscuras (Jedrzejewska et al. 1990) y cambios en el tipo de contacto sináptico (Forno y Norville, 1979; Ingham et al. 1993), además de proliferación astrocítica, degeneración axónica, y neuritas hiperdensas (Forno y Norville, 1979; Machado et al. 1990). Sin embargo, poco se sabe de los cambios degenerativos que se observan a través del tiempo y cómo es que afecta la depleción de dopamina en el estriado contralateral a la lesión.

GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales eran considerados como componentes mayores del sistema motor extrapiramidal, se pensaba que controlaban el movimiento paralelamente al sistema motor piramidal (Mettler, 1942; Meyers, 1952). Debe señalarse que la división de los sistemas motores en piramidal y extrapiramidal fueron usados clínicamente, entre otras

cosas, para distinguir entre tres síndromes motores: el piramidal superior, caracterizado por espasticidad y parálisis, mientras que el piramidal inferior, por parálisis flácida (como en el caso de la poliomielitis). Por su parte, la disfunción del sistema extrapiramidal presenta movimientos involuntarios, rigidez e inmovilidad sin parálisis (Coté y Crutcher, 1991). Sin embargo, se consideró que esta división no era satisfactoria, ya que además de los ganglios basales y el sistema motor piramidal, existen otras estructuras también denominadas extrapiramidales que median los movimientos voluntarios: el núcleo rojo, los núcleos motores del tallo cerebral y el cerebelo (DeLong y Strick, 1974; Kornhuber, 1974). En segundo lugar, los sistemas piramidal y extrapiramidal no son independientes, están interconectados e intervienen en el control de los movimientos voluntarios (DeLong, 1974; Kornhuber, 1974; Graybiel, 1990a).

Los ganglios basales son el mayor eslabón subcortical entre las áreas sensoriales y motoras de la corteza cerebral y, al igual que el cerebelo, son un sitio de convergencia e integración de diversas aferencias. La importancia de los ganglios basales en la integración sensoriomotora, se hace evidente al observar los déficits de movimiento, postura y tono muscular que presentan los pacientes con desórdenes en estos núcleos (DeLong, 1974).

ANATOMIA

El término ganglios basales, es utilizado para referirse a un grupo de núcleos anatómica y funcionalmente relacionados, localizados en el telencéfalo, diencefalo y

mesencéfalo.

Los ganglios basales están formados por cinco núcleos subcorticales que participan en el control de los movimientos, entre otras cosas. Estos son: el núcleo caudado, el putamen (cuerpo estriado), el globo pálido, núcleo subtalámico (NST) y la SN. El núcleo accumbens es considerado como extensión ventral del estriado por su similitud morfológica y anatómica, así como por su origen similar (DeLong y Georgopoulos, 1981; Albin et al. 1989; Alexander y Crutcher, 1990; Wilson, 1990; Coté y Crutcher, 1991).

El estriado de los primates está separado por la cápsula interna en dos partes: una porción dorsomedial (el núcleo caudado) y una porción ventrolateral (el putamen) los cuales están considerados como los núcleos de entrada de los ganglios basales. El núcleo caudado y el putamen se desarrollan de la misma estructura telencefálica, por lo que estos dos núcleos se componen del mismo tipo de células (Carpenter, 1976, 1981). El globo pálido (GP) de los primates es una estructura formada por un segmento externo (GPe) y uno interno (GPi) (Reiner et al. 1984). El GPe y el GPi, son los homólogos respectivos del pálido y del núcleo entopeduncular en mamíferos inferiores (DeLong y Georgopoulos, 1981). El núcleo subtalámico (NST) se encuentra en la porción basal del diencefalo, en la unión con el mesencéfalo (Parent, 1990). La SN está en el mesencéfalo y presenta dos divisiones: una porción ventral llamada *pars reticulata* (SNr) que se asemeja citológicamente al globo pálido y una porción dorsal pigmentada llamada *pars compacta* (SNc), compuesta por células dopaminérgicas cuyos cuerpos neuronales contienen neuromelanina (Carpenter, 1976). Este pigmento oscuro, el cual parece ser

un polímero de la dopamina o sus metabolitos, da a la SN su nombre, y el grado de su pigmentación está correlacionado con la concentración de dopamina, pero la función del pigmento es desconocida (Coté y Crutcher, 1991). El GPI y la SNr constituyen los principales núcleos de salida de los ganglios basales (Carpenter, 1976, 1984; Alexander y Crutcher, 1990).

POBLACIONES CELULARES

Estudios celulares con tinción de Nissl, revelan la existencia de aproximadamente 111 millones de neuronas en el estriado de humano (Fox et al. 1975). De las cuales, se han descrito siete diferentes tipos de neuronas (Chang et al. 1982a; DiFiglia et al. 1976; Dimova et al. 1980; Chang y Kitai, 1982; Graveland et al. 1985). Se estima que el 95% de las neuronas estriatales son neuronas espinosas SPI medianas caracterizadas por un cuerpo celular que mide entre 10-20 μ m de diámetro, estas neuronas proyectan hacia el globo pálido (Chang, et al. 1981) y a la SN (Grofova, 1975; Somogyi et al. 1981) y contienen ácido gamma aminobutírico (GABA) como neurotransmisor (McGeer y McGeer, 1975; Bolam et al., 1983; Albin, 1989; Graybiel, 1990a). Las neuronas espinosas medianas además, emiten colaterales que establecen contactos sinápticos con las dendritas, las espinas de las dendritas y el soma de otras neuronas espinosas medianas (Wilson y Groves, 1980). Ha sido descrito otro tipo de neurona GABAérgica de proyección, también de tamaño mediano, pero con pocas espinas dendríticas SPII (Bolam y Smith, 1981). Se piensa que los otros tipos de neuronas estriatales tienen axones

colaterales dentro del estriado. Entre estas interneuronas están las neuronas grandes sin espinas (con un diámetro de entre 20-30 μ m), las cuales son colinérgicas (Fox, et al. 1971; Braak y Braak, 1982; Chang y Kitai, 1982; DiFiglia et al., 1982; Bolam et al., 1984), y otras más, entre medianas y grandes, algunas de las cuales contienen somatostatina (DiFiglia et al. 1982) y GABA (McGeer y McGeer, 1975; Bolam et al., 1983) (ver figura 1).

Estudios ultraestructurales con tinción de Golgi y oro (Adinolfi y Pappas, 1968; DiFiglia et al. 1980) en monos y gatos, demostraron que las neuronas espinosas medianas, presentan núcleo relativamente grande con pocas indentaciones y agregados de cromatina en la membrana nuclear. Estas neuronas presentan también poca cantidad de citoplasma el cual es pobre en organelos. Las neuronas grandes sin espinas por su parte, presentan un núcleo altamente indentado, el citoplasma es rico en organelos principalmente aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso (Fox et al. 1971).

Las neuronas espinosas medianas forman el mayor número celular en el estriado. Aunque su morfología es homogénea, estas neuronas, además de contener GABA como neurotransmisor, expresan diferentes neuropéptidos (Penny et al. 1986), incluyendo sustancia P (Hong, et al. 1977; Bolam et al. 1983; Brauth et al. 1983; Christensson-Nylander et al. 1989), encefalinas (Hökfelt et al. 1977; Weber, 1982) y dinorfina (Davies, 1976).

Las dendritas de estas neuronas se extienden en un radio de más de 250-300 μ m (Wilson y Groves, 1980). Estas dendritas son lisas en las primeras 30 μ m, de ahí se

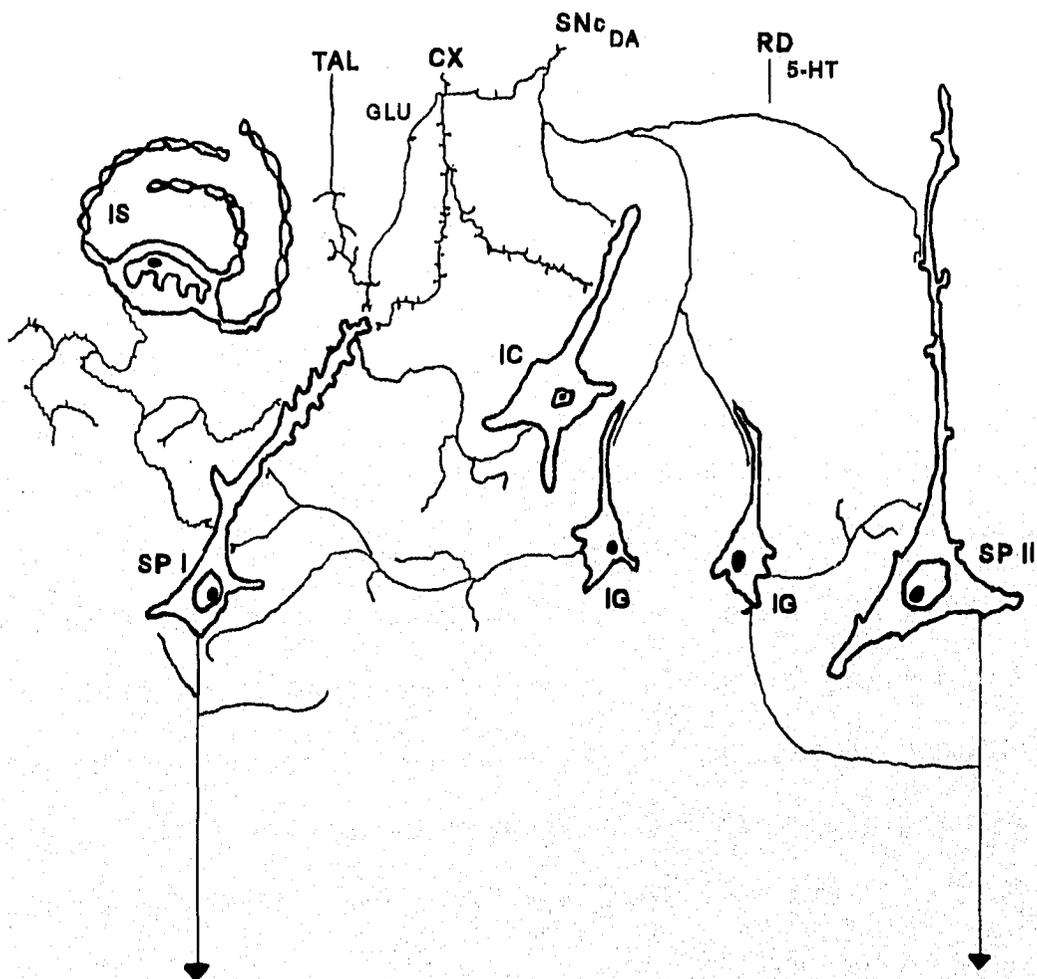


FIGURA 1: En esta figura se muestran esquemáticamente los tipos neuronales del estriado y las aferencias provenientes del tálamo (TAL), corteza (CX) SNc y del núcleo del rafé dorsal (RD), cuyos neurotransmisores son el glutamato (GLU), dopamina (DA) y serotonina (5-HT) respectivamente. IS- interneurona somatostatinérgica; IC-interneurona colinérgica; IG- interneuronas GABAérgicas; SPI Neurona GABAérgica espinosa mediana de proyección; SP II neurona GABAérgica espinosa mediana de proyección. Modificado de Wilson, 1990.

ramifican y presentan numerosas espinas dendríticas. Otra característica de estas neuronas es que su axón colateral se distribuye en la misma área que su árbol dendrítico (Bishop et al. 1982; Wilson y Groves, 1980).

ASPECTOS FUNCIONALES

Como ya se mencionó, la enfermedad de Parkinson se caracteriza clínicamente por disturbios en la iniciación de los movimientos (acinesia), lentitud en los movimientos voluntarios (bradicinesia), rigidez muscular y temblor. A pesar de que la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal es un aspecto fundamental de dicha enfermedad, se piensa que los signos motores antes mencionados, se desarrollan debido a las anomalías subsecuentes del circuito motor de los ganglios basales, cuyas aferencias van al tálamo (Wichmann y DeLong, 1993).

Existen evidencias de que las funciones de los ganglios basales no solamente incluyen aspectos sensoriomotores de programación de los movimientos (ver adelante), también están involucrados en aspectos de planeación de los movimientos, selección y memoria motora (Albin et al. 1989; DeLong y Georgopoulos, 1981; Schneider, 1987; Côté y Crutcher, 1991; Graybiel 1990b; Alexander y Crutcher, 1990; Parent y Hazrati, 1993). De hecho, además de los desórdenes motores, ciertas formas de adicción a drogas, y algunos desórdenes mentales tales como la esquizofrenia se han considerado como anomalías de los ganglios basales (Di Chiara et al. 1987; Carlsson y Carlsson, 1990; Goldman-Rakic y Selemon, 1990; Miller y Beninger, 1991; Jaskiw y Weinberger, 1992).

Por otra parte, se sabe que los ganglios basales contienen altos niveles de varios de los neurotransmisores y neuromoduladores conocidos en el cerebro de los mamíferos, y que hay cambios en los múltiples sistemas de neurotransmisión en los desórdenes de los ganglios basales (Graybiel, 1990b; Greenamyre, 1992; Wichmann y DeLong, 1993).

La complejidad del estriado, entre todas las estructuras de los ganglios basales, es ejemplificada por la rica diversidad de neurotransmisores que se han detectado ya sea entre las neuronas estriatales o entre las aferencias al estriado. Las evidencias muestran que las neuronas estriatales contienen GABA, acetilcolina, Substancia P, somatostatina y péptidos opiáceos, mientras que las aferencias incluyen aquellas que contienen glutamato (proveniente de corteza), dopamina (de la SNC) y 5-hidroxitriptamina (del rafe dorsal) (Hattori et al. 1976; Herrera-Marschitz et al. 1986; Sandler et al. 1987; Voorn y Buijs, 1987; Reiner y Anderson, 1990; Stoof et al. 1992; Pickel et al. 1992b; McGeer y McGeer, 1993; Martone et al. 1993; Østergaard, 1993; Angulo y McEwen, 1994; White et al. 1994).

El glutamato está asociado con las vías córtico-estriatal, tálamo-estriatal, tálamo-cortical y subtálamo-palidal (Sandler et al. 1987; Bolam e Izzo, 1987; Graybiel, 1990a; Carlsson et al. 1990; McGeer y McGeer, 1993). El GABA interviene en las vías pálido-talámica, SNr-tálamo, SNr-tallo cerebral, intraestriatal, estriato-palidal, pálido-subtálamica y pálido-nigral (McGeer y McGeer, 1975; Albin et al. 1989; Alexander y Crutcher, 1990; Graybiel, 1990a; McGeer y McGeer, 1993; White, 1994). La dopamina está asociada con la vía nigroestriatal (Andén et al. 1964; Andén et al. 1965; Fuxe et al. 1964; Poirier y

Por otra parte, se sabe que los ganglios basales contienen altos niveles de varios de los neurotransmisores y neuromoduladores conocidos en el cerebro de los mamíferos, y que hay cambios en los múltiples sistemas de neurotransmisión en los desórdenes de los ganglios basales (Graybiel, 1990b; Greenamyre, 1992; Wichmann y DeLong, 1993).

La complejidad del estriado, entre todas las estructuras de los ganglios basales, es ejemplificada por la rica diversidad de neurotransmisores que se han detectado ya sea entre las neuronas estriatales o entre las aferencias al estriado. Las evidencias muestran que las neuronas estriatales contienen GABA, acetilcolina, Substancia P, somatostatina y péptidos opiáceos, mientras que las aferencias incluyen aquellas que contienen glutamato (proveniente de corteza), dopamina (de la SNc) y 5-hidroxitriptamina (del rafe dorsal) (Hattori et al. 1976; Herrera-Marschitz et al. 1986; Sandler et al. 1987; Voorn y Buijs, 1987; Reiner y Anderson, 1990; Stoof et al. 1992; Pickel et al. 1992b; McGeer y McGeer, 1993; Martone et al. 1993; Østergaard, 1993; Angulo y Mc Ewen, 1994; White et al. 1994).

El glutamato está asociado con las vías córtico-estriatal, tálamo-estriatal, tálamo-cortical y subtálamo-palidal (Sandler et al. 1987; Bolam e Izzo, 1987; Graybiel, 1990a; Carlsson et al. 1990; McGeer y McGeer, 1993). El GABA interviene en las vías pálido-talámica, SNr-tálamo, SNr-tallo cerebral, intraestriatal, estriato-palidal, pálido-subtalámica y pálido-nigral (McGeer y McGeer, 1975; Albin et al. 1989; Alexander y Crutcher, 1990; Graybiel, 1990a; McGeer y McGeer, 1993; White, 1994). La dopamina está asociada con la vía nigroestriatal (Andén et al. 1964; Andén et al. 1965; Fuxe et al. 1964; Poirier y

Sourkes, 1965; Ungerstedt, 1971a; Graybiel, 1990a; Alexander y Crutcher, 1990; McGeer y McGeer, 1993). La acetilcolina se localiza en las interneuronas estriatales (Butcher y Butcher, 1974; Cuello, 1987; Graybiel, 1990a; Alexander y Crutcher, 1990; McGeer y McGeer, 1993; Østergaard, 1993). Y la serotonina con la vía rafe-estriatal (Hattori et al. 1976; Rebec, et al. 1981; Graybiel, 1990a; Alexander y Crutcher, 1990; McGeer y McGeer, 1993; Angulo y McEwen, 1994). Además el GABA, coexiste con algunos neuropéptidos en varias combinaciones en los circuitos principales y en las interneuronas de los ganglios basales (Hong et al. 1977; Weber et al. 1982; Brauth et al. 1983; Kubota et al. 1986; Christensson-Nylander et al. 1986; Reiner y Anderson, 1990; Graybiel, 1990a; Pickel et al. 1992b; Angulo y McEwen, 1994).

Las complejas conexiones de los ganglios basales se pueden simplificar mediante cinco circuitos intrínsecos (Alexander y Crutcher, 1990; Hoover y Strick, 1993) cuyo blanco son el tálamo y la corteza cerebral. Estos circuitos se propone, están organizados en paralelo, y han sido denominados: El circuito motor, que proyecta a regiones corticales motoras precentrales y al tálamo, a los núcleos ventral lateral *pars oralis*, ventral anterior *pars parvocellularis* y ventral anterior *pars magnocellularis*. El óculomotor, que proyecta a regiones corticales visuales frontal y suplementaria y al tálamo. Dos circuitos prefrontales, que proyectan a corteza prefrontal dorsolateral y a la corteza orbitofrontal lateral respectivamente y al tálamo y el circuito límbico, que proyecta a corteza cingulada anterior y a corteza orbitofrontal medial y al tálamo.

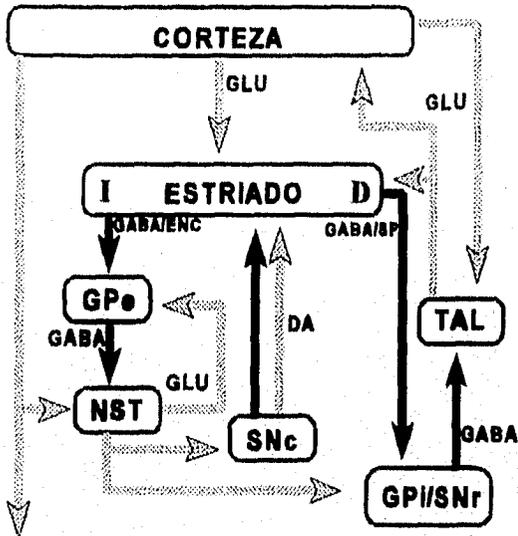
El circuito motor ganglios basales-tálamo-corteza (que se muestra

esquemáticamente en la figura 2A), es visto como una vía de reentrada, a través de la cual, la inervación proveniente de las áreas sensoriomotoras de la corteza precentral y postcentral (área motora suplementaria, corteza premotora, corteza motora y corteza somatosensorial) van de regreso a ciertas áreas motoras precentrales después de procesos intermedios dentro de los ganglios basales y el tálamo (Alexander y Crutcher, 1990; Wichmann y DeLong, 1993).

Las áreas específicas de la corteza envían proyecciones glutamatérgicas (y posiblemente aspartérgicas) excitatorias (Sandler et al. 1987; Bolam e Izzo, 1987; Graybiel, 1990a; Carlsson y Carlsson, 1990; McGeer y McGeer, 1993) a regiones específicas del estriado (caudado y putamen), los cuales representan los núcleos de entrada de los ganglios basales. Por otra parte, los núcleos de salida de los ganglios basales (GPI y SNr), ejercen efectos inhibitorios mediados por GABA sobre los núcleos del tálamo (Albin et al. 1989; Graybiel, 1990a; Alexander y Crutcher, 1990; McGeer y McGeer, 1993; White et al. 1994). Dentro de cada circuito, dicho flujo inhibitorio está modulado por dos vías opuestas pero paralelas, que van del estriado a los núcleos de salida de los ganglios basales (Alexander y Crutcher, 1990).

Cada circuito incluye una vía "directa" a los núcleos de salida que proviene de las eferencias estriatales inhibitorias, las cuales contienen GABA y sustancia P (Hong et al. 1977; Brauth et al. 1983; Christensson-Nylander et al. 1986; Reiner y Anderson, 1990; Alexander y Crutcher, 1990). La activación de esta vía tiende a desinhibir la etapa talámica del circuito (Alexander y Crutcher, 1990; Coté y Crutcher, 1991). Cada circuito

A. NORMAL



TALLO CEREBRAL Y
MEDULA ESPINAL

B. LESION VIA NIGROESTRIATAL

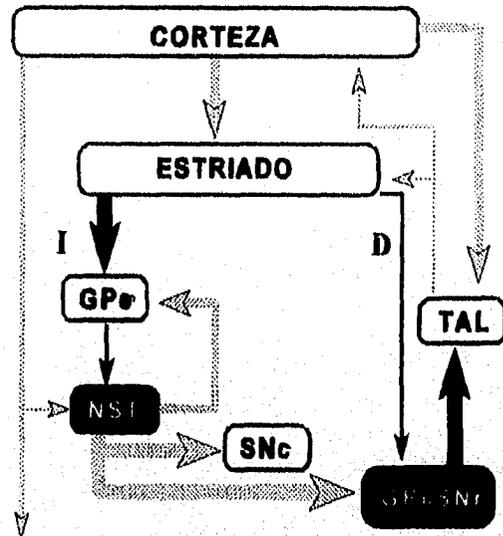


FIGURA 2. Modelo esquemático de la anatomía funcional del circuito motor corteza-ganglios basales-talamo-corteza, mostrando las vías paralelas directa (D) e indirecta (I). Las líneas grises representan las conexiones excitatorias, mientras que las líneas negras muestran las conexiones inhibitorias. **A:** Circuito normal. La vía directa incluye al Globo pálido interno (GPI) y la substancia nigra *pars reticulada* (SNr), mientras que la indirecta incluye al Globo pálido externo (GPe) y al núcleo subtalámico (NST). La dopamina (DA) proveniente de la substancia nigra *pars compacta* (SNc) ejerce efectos diferenciales sobre las proyecciones directa e indirecta, mediante la activación de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 respectivamente (ver texto). TAL- Tálamo; GLU- Glutamato; GABA/ENC- GABA/encefalinas; GABA/SP -GABA/substanciaP. **B:** Lesión de la vía nigroestriatal. El resultado de las alteraciones que se presentan después de la pérdida dopaminérgica en todo el circuito, está indicado por el grosor de las flechas. La hiperactividad glutamatérgica del NST, es la posible causa de los síntomas parkinsonianos, ya que se incrementa la actividad de la SNr y el GPI y se sobreinhibe el circuito talamocortical. Modificado de Wichmann y DeLong (1993).

también incluye una vía "indirecta", en la cual, las neuronas estriatales de proyección que contienen GABA y encefalina (DiFiglia et al. 1982; Weber, 1982; Bolam et al. 1983; Reiner y Anderson, 1990; Alexander y Crutcher, 1990; Coté y Crutcher, 1991; Graybiel, 1990b; McGeer y McGeer, 1993; Angulo y McEwen. 1994), proyectan al GPe (Graybiel y Ragsdale, 1983), ahí las eferencias GABAérgicas del GPe proyectan al NST cuyas proyecciones glutamatérgicas excitatorias conectan con los núcleos de salida (Nakanishi et al. 1987; Smith y Parent, 1988). La tasa espontánea de descarga de las neuronas del GPe ejerce una influencia inhibitoria sobre el NST. La activación de la proyección inhibitoria GABA/encefalina, proveniente del estriado, tiende a suprimir la actividad de las neuronas del GPe y por lo tanto a desinhibir al NST, incrementando la excitación sobre los núcleos de salida e incrementando la inhibición sobre los núcleos del tálamo (Alexander y Crutcher, 1990; Coté y Crutcher, 1991).

Por otra parte, la dopamina en el estriado parece que tiene efectos diferenciales sobre la actividad de las vías directa e indirecta (Gerfen y Young, 1988; Gerfen, 1992), facilitando la transmisión de la vía directa y decrementando la actividad de la vía indirecta.

Esta actividad diferencial de la dopamina está posiblemente regulada por los diferentes tipos de receptores a dopamina que hay - de los cuales se han encontrado al menos 5 subtipos de receptores (Schwartz et al. 1992)- en donde los receptores D₂ se han encontrado en las neuronas que proyectan al GPe y los receptores D₁, en las neuronas que proyectan al GPi (Gerfen, 1992). Bajo condiciones normales, la actividad de la vía directa incrementa las eferencias de los ganglios basales hacia las neuronas tálamo-

corticales (figura 2A), las cuales a su vez, modulan la actividad de las áreas motoras precentrales (Wichmann y DeLong, 1993). Según estos autores, la influencia de la inhibición tónica de las eferencias de los ganglios basales sobre la actividad de las neuronas tálamo-corticales, podría ayudar a suprimir el movimiento, mientras que la reducción fásica de las eferencias de los ganglios basales, permitiría la actividad motora voluntaria.

Las consecuencias de la depleción de dopamina de la vía nigroestriatal, se han estudiado en primates induciéndoles síntomas parkinsonianos con la neurotoxina MPTP (Langston et al. 1984) (lo cual se tratará con mayor detalle más adelante). En estos animales se demostraron alteraciones en el circuito motor, principalmente en la vía indirecta (figura 2B). De acuerdo con ese modelo, la pérdida de dopamina produce sobreinhibición del GPe, lo cual produce desinhibición del NST. El incremento en la actividad del NST, resulta en el incremento de la excitación del GPi y la SNr. En contraste, la pérdida de dopamina decrementa la actividad inhibitoria de la vía directa que proviene del estriado y que va al GPi y a la SNr (DeLong, 1990; Greenamyre, 1993; Wichmann y DeLong, 1993).

ASPECTOS CONDUCTUALES

Las funciones de los ganglios basales han sido objeto de estudio y especulación por más de un siglo. Evidencias recientes acerca del papel que desempeñan los ganglios basales sobre el control de las funciones motoras, surgieron de los estudios

clinicopatológicos, los cuales correlacionaban las lesiones de estos núcleos con una gran variedad de desórdenes del movimiento. Algunos estudios clínicos y experimentales han confirmado la importancia de los ganglios basales en el control motor, la generación interna del movimiento, la ejecución automática de la planeación motora y la adquisición y retención de patrones motores (Kornhuber, 1974; DeLong y Georgopoulos, 1981), además se ha indicado el papel que juegan estas estructuras en otros aspectos de la conducta (Divac, 1977; Iversen, 1977; Nauta y Domesick, 1978).

Como ya se mencionó, el estriado es considerado como la porción receptiva más importante de los ganglios basales, recibe aferencias de la corteza, el núcleo intralaminar del tálamo, de la SNC y del rafe dorsal (Moore et al. 1971; Arbuthnott, 1978; Takada et al. 1985; Kubota et al 1987).

Las fibras córtico-estriatales provienen de todas las áreas de la neocorteza (Kemp y Powell, 1970). En los primates, la corteza prefrontal proyecta al núcleo caudado, mientras que la corteza sensoriomotora proyecta al putamen (DeLong y Georgopoulos, 1981; Alexander y Crutcher, 1990). Por lo que se ha señalado que las funciones motoras de los ganglios basales, se llevan a cabo principalmente mediante el putamen y las funciones cognitivas mediante el núcleo caudado (Coté y Crutcher, 1991; Robbins y Everitt, 1992).

Las proyecciones de la corteza que van al putamen, están topográficamente organizadas y provienen de la corteza motora primaria, el área premotora del arcuato y

el área motora suplementaria (Kunzle, 1975, 1978; Jones et al. 1977; Selemon y Goldman-Rakic, 1985). Estas proyecciones dan como resultado una organización somatotópica, en donde la pierna está representada en la región dorsolateral, la región orofacial, representada en la región ventromedial, y una zona entre estas dos en la que se representa el brazo (Kunzle, 1975; Crutcher y DeLong, 1984; Alexander y DeLong, 1985). Las terminaciones de las proyecciones córtico-estriatales se sobrelapan considerablemente, éstas se originan en áreas corticales funcionales e interconectadas, lo cual sugiere que el estriado integra las eferencias provenientes de corteza (Jayaraman, 1985; Liles y Updyke, 1985; Albin et al. 1989; Alexander y Crutcher, 1990).

Asimismo, el putamen proyecta a regiones específicas del GPe, GPi y SNr (Szabo, 1967; Johnson y Rosvold, 1971; Williams y Faull, 1985). A su vez, las porciones motoras del GPi y la SNr, envían proyecciones topográficamente organizadas a núcleos talámicos específicos, tales como el núcleo ventral lateral *pars oralis*, núcleo ventral anterior *pars parvocelular*, núcleo ventral anterior *pars magnocelular*, y el núcleo centromediano. (Kuo y Carpenter, 1973; Carpenter et al. 1976; Kim et al. 1976; Llinsky et al. 1985). El circuito motor se cierra mediante las proyecciones tálamo-corticales provenientes de los núcleos ventral lateral *pars oralis* y el ventral anterior *pars parvocelularis* que van a la corteza motora suplementaria (DeLong y Georgopoulos, 1981; Alexander y Crutcher, 1990; Coté y Crutcher, 1991).

Estudios electrofisiológicos de la actividad de las células durante la realización de movimientos han demostrado que el putamen está organizado en grupos de neuronas con

funciones similares. Por ejemplo, todas las neuronas de cierto grupo se activan sólo durante el movimiento del brazo, y la microestimulación en esa zona, provoca el movimiento de ese brazo (DeLong, 1974; Crutcher y DeLong, 1984). Esta organización somatotópica de los ganglios basales refleja la naturaleza topográfica de sus conexiones aferentes y eferentes. Por ejemplo, el área del brazo en las cortezas motora y sensorial, proyectan al área del brazo en el putamen, el cual a su vez proyecta al área del brazo en ambos segmentos del globo pálido. Asimismo, el área del brazo en el NST está interconectada con las áreas del brazo del globo pálido, y recibe una aferencia adicional del área del brazo de la corteza motora (Coté y Crutcher, 1991). Así que, como la vía córtico-estriatal, la estriato-palidal y la estriato-nigral están topográficamente organizadas, porciones específicas de la corteza actúan en partes específicas del globo pálido y la SN a través del estriado (DeLong y Georgopoulos, 1981; Coté y Crutcher, 1991; Alexander y Crutcher, 1990; Parent y Hazrati, 1993).

Además, recientemente se ha demostrado que regiones específicas del globo pálido están organizadas en canales eferentes discretos, los cuales inervan áreas corticales específicas. Hoover y Strick (1993) demostraron mediante trazadores retrógrados transinápticos que la representación del brazo en el área motora suplementaria, el área premotora ventral y la corteza motora primaria, están representadas en diferentes regiones específicas del GPI. Sus resultados demuestran que al menos tres áreas motoras son el blanco de las vías pálido-tálamo-corteza.

Por otra parte, hallazgos recientes indican que las funciones del circuito motor no

sólo se refieren a la ejecución de movimientos, también tienen que ver con la preparación de movimientos. Estudios en primates han demostrado que las áreas precentrales motoras, incluyendo a la corteza premotora, el área motora suplementaria y la corteza motora, contienen neuronas que presentan cambios en las tasas de descarga seguidos de la presentación de una instrucción, la cual especifica la dirección a donde debe moverse el miembro (Thach, 1978; Tanji et al. 1980; Alexander y Crutcher, 1990).

Ahora bien, la especificidad funcional que se observa en las proyecciones al putamen, también es observada en las proyecciones al caudado, en donde diferentes funciones cognitivas están influidas por diferentes áreas. Por ejemplo en primates, las lesiones bilaterales específicas de la corteza prefrontal dorsolateral, producen déficits en la ejecución de tareas alternadas, tareas que miden la capacidad de memoria espacial. Mientras que lesiones en la corteza orbitofrontal provocan deficiencia en la ejecución de tareas en donde hay que invertir objetos (Goldman y Nauta, 1977; Johnson y Rosvold, 1971). Estas dos áreas de la corteza tienen proyecciones organizadas que van a la cabeza del núcleo caudado (Coté y Crutcher, 1991).

Finalmente, aunque el estriado ha sido considerado como una estructura homogénea en base a su citoarquitectura, el desarrollo de métodos inmunocitoquímicos para localizar neurotransmisores, y de métodos de autorradiografía para la localización de los sitios a unión de los receptores, ha revelado, que dentro del estriado, las neuronas espinosas medianas forman compartimientos, los cuales pueden ser distinguidos en base a la densidad de neurotransmisores y receptores (Gerfen, 1987). Algunos de estos grupos

neuronales, llamados parches o estriosomas, presentan baja reactividad a la acetilcolinesterasa (Gerfen, 1987; Martone et al. 1993; Desban, et al. 1993), altas concentraciones de substancia P y son inmunorreactivos a las encefalinas (Herkenham y Pert, 1981; Bolam et al. 1988; Graybiel et al. 1981), además de contener altas concentraciones de receptores a opiáceos (Wamsley et al. 1982; Desban et al. 1993). Otros grupos neuronales, localizados en la matriz estriatal, presentan alta actividad a la acetilcolinesterasa e inmunorreactividad a la somatostatina (Herkenham y Pert, 1981; Bolam et al. 1988; Gerfen, 1985, 1987; Desban et al. 1993). Esta organización en compartimientos del estriado, es "respetada" por las eferencias y aferencias, sugiriendo diversas interacciones de los sistemas de neurotransmisión dentro de las estructuras (Reiner y Anderson, 1990; Gaybriel, 1990b; Pickel et al. 1992b; Stoof et al. 1992; Martone et al. 1993; Di Chiara y Morelli, 1993; Østergard, 1993; Angulo y McEwen, 1994; Di Chiara et al. 1994; White et al. 1994).

Evidencias recientes indican que las neuronas de los parches y las matriz proyectan a diferentes áreas. Por ejemplo, las neuronas de los parches proyectan a la SNc, mientras que las neuronas de la matriz proyectan principalmente a la SNr (Gerfen, 1984, 1985, 1987; Smith y Bolam, 1990; Angulo y McEwen, 1994). Además, las proyecciones dopaminérgicas al estriado provienen de regiones que proyectan selectivamente a los parches y a las matrices. En la rata, las neuronas dopaminérgicas, localizadas en la porción dorsal de la SNc (A9), el área ventral tegmental (A10) y las células retrorrubrales del grupo A8, proyectan a la matriz (Dahlström y Fuxe, 1964).

Mientras que las neuronas de la porción ventral de la SNc (A9) proyectan a los estriosomas (Gerfen, 1987). Esta división implica la regulación diferencial de los circuitos de los estriosomas o los circuitos de la matriz de los ganglios basales. También sugiere que las terapias con drogas dopaminérgicas y los tratamientos con trasplantes dopaminérgicos, podrían tener efectos funcionales diferentes dependiendo de cómo fueron éstos orientados, ya sea hacia los estriosomas o hacia la matriz estriatal (Angulo y McEwen, 1994).

Más aún, la matriz estriatal recibe inervación de los procesos sensoriomotores, y los estriosomas están inervados por estructuras neurales que están relacionadas con el sistema límbico (Loulot et al. 1987), sugiriendo que la relación que guardan los estriosomas con el sistema límbico, podría modular en parte la inervación dopaminérgica, posiblemente con la información motivacional proveniente del sistema límbico; mientras que la matriz estriatal, está más bien relacionada con las cuestiones sensoriales y motoras (Graybiel, 1990; Smith y Bolam, 1990).

INTERACCION ENTRE NEUROTRANSMISORES

Los ganglios basales son un complejo grupo de núcleos que trabajan en estricta sinergia con la corteza cerebral, y que tienen funciones motoras y motivacionales (Albin et al. 1989; Di Chiara et al. 1994). El primer sitio de las interacciones funcionales de los ganglios basales es el estriado y su tipo principal de neurona, la neurona espinosa

mediana (Pasik et al. 1976; Braak y Braak, 1982; Chang et al. 1982b; Gravenland et al. 1985). Estas neuronas reciben inervación masiva de la corteza cerebral, el tálamo y el mesencéfalo, e inervan a ambos segmentos del globo pálido y a la SNr; asimismo, estas neuronas forman parte de la inervación intrínseca del estriado mediante sus colaterales axónicas (Somogyi et al. 1981; Chang et al. 1982a; Wilson y Groves, 1980; Groves, 1983; Dubé y Descarries, 1987).

Los modelos clásicos sobre la interacción entre neurotransmisores surgieron de las observaciones clínicas de que tanto los agonistas de los receptores dopaminérgicos, como los bloqueadores de los receptores muscarínicos, mejoraban los síntomas de la enfermedad de Parkinson, y de las evidencias experimentales acerca de la influencia inhibitoria de la dopamina estriatal sobre la liberación de acetilcolina (Butcher y Butcher, 1974; Arbilla et al. 1987). Los fármacos como la L-DOPA o la apomorfina, son capaces de inhibir la liberación de acetilcolina en el estriado, este efecto puede ser bloqueado con la aplicación de antagonistas de los receptores a dopamina (DeBoer et al. 1993). Por lo que se concluye que la estimulación de los receptores a dopamina, localizados en las interneuronas colinérgicas estriatales, inhibe la liberación de acetilcolina, y por esto incrementa su contenido dentro de las interneuronas colinérgicas (Calne, 1978; Bartholini, 1987; Scatton, 1982). Por lo anterior, se reconoció que la dopamina y la acetilcolina ejercen funciones opuestas, y que la función de la dopamina en el estriado, se deriva al menos en parte, de la inhibición de las neuronas colinérgicas. Además, la dopamina y la acetilcolina convergen en las neuronas espinosas medianas (ver figura 3) (Di Chiara y

Morelli, 1993).

Por otra parte, las terminales corticales glutamatérgicas convergen con las terminales dopaminérgicas y colinérgicas en las neuronas espinosas medianas, dando al estriado la mayor inervación excitatoria (ver figura 3) (Smith y Bolam, 1990). Un gran avance en este campo se dió a partir de la evidencia, de que los receptores dopaminérgicos D_2 y D_1 están segregados en diferentes subpoblaciones de neuronas y ejercen diferentes efectos sobre sus elementos blanco (Smith y Bolam, 1990; Gerfen et al. 1990; Gerfen, 1992). Evidencias recientes sugieren que la interacción entre estos dos subtipos de receptores con las transmisiones colinérgica y glutamatérgica es diferente para cada subtipo de receptor a dopamina (Di Chiara y Morelli, 1993). La estimulación directa de los receptores D_2 inhibe la liberación de acetilcolina, mientras que la estimulación de los receptores D_1 facilita la liberación de acetilcolina de manera transináptica (Stoof et al. 1992; Di Chiara y Morelli, 1993; Di Chiara et al. 1994).

La estimulación selectiva de los receptores D_1 ó D_2 en ratas lesionadas unilateralmente con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) produce giro contralateral, mientras que el bloqueo del receptor NMDA -que es un subtipo de receptor a glutamato- potencia la conducta de giro dependiente de los receptores D_1 , y reduce la conducta de giro dependiente de los receptores D_2 (Di Chiara y Morelli, 1993). Ahora bien, el bloqueo de los receptores NMDA previene el incremento de la liberación de acetilcolina, mediado por los receptores D_1 , ejerciendo un efecto contrario sobre las neuronas estriatales de proyección, que el que ejercen los receptores D_1 sobre estas neuronas (Carlsson y

Carlsson, 1990; Di Chiara y Morelli, 1993; Di Chiara et al. 1994).

Además, existen evidencias de que las neuronas córtico-estriatales facilitan la liberación de dopamina en el estriado (ver figura 3). Esta influencia está ligada a la regulación presináptica mediada por los receptores glutamatérgicos, que están localizados en las terminales dopaminérgicas (Cheramy et al. 1987). Esta regulación es bilateral y se puede inducir mediante estimulación eléctrica unilateral, o mediante la aplicación de GABA en los núcleos ventromedial y ventrolateral del tálamo (Nieullon, 1978).

A su vez, las neuronas GABAérgicas estriatales inhiben la actividad de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales en dos sitios, uno en los cuerpos celulares, y el otro en las terminales axónicas (Bartholini, 1987). De acuerdo con resultados electrofisiológicos, la microinyección de antagonistas GABAérgicos en la SN, así como en el estriado, provoca el incremento del recambio de dopamina, este efecto es anulado con GABA, mediante la cual se inhibe la liberación de dopamina (Bartholini, et al. 1976). Además en el estriado, el GABA ejerce una influencia inhibitoria sobre las interneuronas colinérgicas (Scatton, 1987).

Muchos de los neurotransmisores estriatales afectan el recambio o la liberación de la acetilcolina, como la dopamina, el GABA y la serotonina, los cuales inhiben el recambio o la liberación de este neurotransmisor (Arbilla et al. 1987; Scatton 1987; Stoof et al. 1992; Pickel et al. 1992b), mientras que el glutamato lo estimula (ver figura 3) (Bolam e Izzo, 1987; Scatton, 1987). El efecto del GABA podría ser una acción indirecta de las terminales

corticales, ya que el efecto inhibitorio del GABA es atenuado mediante la destrucción de la vía córtico-estriatal (Bolam e Izzo, 1987; Scatton, 1987; Arbilla et al. 1987).

Por otra parte, el GABA coexiste con algunos neuropéptidos en varias combinaciones dentro de los circuitos principales y en las interneuronas de los ganglios basales, así que las aferencias al estriado, no solamente son encausadas por distintas vías eferentes, sino que además interactúan en diferentes ambientes químicos (Graybiel, 1990b).

Las implicaciones funcionales de los neuropéptidos estriatales radican principalmente en la facilitación o inhibición de la actividad de los neurotransmisores clásicos en el cerebro de los mamíferos (Kubota et al. 1986; Reiner y Anderson, 1990; Pickel et al. 1992b; Kowalsky y Giraud, 1993; Angulo y McEwen, 1994). Un ejemplo de lo anterior se observa en el estriado en donde dos neurotransmisores, dopamina y GABA, interactúan con encefalinas para estimular la actividad locomotora de la rata (Kubota et al. 1986; Scheel-Kruger, 1986; Herrera-Marschitz et al. 1986; Voorn et. al. 1987; Li et al. 1988; Reid et al. 1990). Los opiáceos, directamente aplicados en el estriado, incrementan la actividad locomotora (Weber et al. 1982; Herrera-Marschitz et al. 1986), la cual se puede prevenir con la aplicación de naloxona (Smith et al. 1993; Angulo y McEwen, 1994). Ahora bien, los opiáceos inhiben a las neuronas estriatales GABAérgicas, la aplicación de éstos provoca que la inhibición que producen las neuronas GABAérgicas que proyectan al pálido, se vea atenuada (Dewar et al. 1987; Austin y Kalivas, 1990). Además,

el incremento de las eferencias palidales GABAérgicas, suprime la actividad de las neuronas GABAérgicas de la SNr, y así la inhibición del tálamo (Al-Shabibi y Davies, 1981; Herrera-Marschitz et al. 1986; Reiner y Anderson, 1990; Graybiel, 1990b; Angulo y McEwen, 1994; White et al. 1994).

Además, las encefalinas facilitan la actividad motora cuando son inyectadas en la SN, así como en el estriado y en el núcleo acumbens (Kalivas et al. 1983; Kalivas, 1985). Las encefalinas inyectadas en la SN producen incremento del recambio de dopamina (Kalivas et al. 1983; Kalivas, 1985). Además la dopamina regula la expresión del precursor de la encefalina y su RNAm (Hong et al. 1977; Herrera-Marschitz et al. 1986; Reiner y Anderson, 1990; Angulo y McEwen 1994).

El papel de la dopamina en la regulación de las encefalinas estriatales se ha comprobado mediante investigaciones donde la dopamina es depletada unilateralmente de la SNc de ratas con la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Estudios inmunocitoquímicos demuestran que hay incremento ipsilateral en los niveles estriatales de metionina-encefalina y proencefalina (Pickel et al. 1992b; Smith et al. 1993). Estos resultados sugieren que la dopamina ejerce una inhibición tónica sobre estos péptidos del estriado de la rata (Kowalsky y Giraud, 1993; Angulo y McEwen 1994). Este tipo de regulación dopaminérgica a las neuronas que contienen encefalinas, se ha reportado también en pichones (Karle et al. 1994).

Por otra parte, la dinorfina estriatal es expresada por las neuronas espinosas

medianas que proyectan a la SN (Haber y Watson, 1985), las cuales también contienen ácido glutámico descarboxilasa y sustancia P. A diferencia de las encefalinas estriatales, las dinorfinas son estimuladas tónicamente o potenciadas por la vía dopaminérgica de la SN. Esta conclusión está basada en experimentos farmacológicos. Por ejemplo, inyecciones diarias de apomorfina, agonista de los receptores dopaminérgicos, incrementa el contenido de dinorfina en el estriado de manera dosis-dependiente (Herrera-Marschitz et al. 1986; Li et al. 1988). Además, el haloperidol es efectivo bloqueando el incremento que induce la apomorfina, sugiriendo que tales efectos están mediados por receptores dopaminérgicos (See et al. 1992).

Los neuropéptidos como la sustancia P, la neuroquinina A y la neuroquinina B son miembros de la familia de las taquininas. La sustancia P está ampliamente distribuida en el cerebro de la rata (Cooper et al. 1981; Penny et al. 1986). Los niveles más altos fueron encontrados en la SNr y en el hipotálamo; y en menor cantidad en el estriado y en el accumbens (Brownstein et al. 1976; Arai y Emson, 1986). Como la sustancia P y la neuroquinina A son sintetizadas por el mismo precursor, los dos péptidos coexisten en neuronas de la vía estriatonigral (Christensson-Nylander et al. 1986; Lee et al. 1986). La sustancia P/neuroquinina A están colocalizadas con la dinorfina y el GAD en las neuronas espinosas medianas del estriado (Reul y deKloet, 1985). La administración de sustancia P intranigral, produce depolarización en las neuronas de la SN (Davies et al. 1976), lo cual sugiere que dicha excitación es atribuida a la liberación de sustancia P, por lo que se ha propuesto que las neuronas que contienen GABA/sustancia P modulan

la liberación de dopamina en la vía nigroestriatal (Kubota et al. 1986; Scheel-Kruger, 1986; Herrera-Marschitz et al. 1986; Reid et al. 1990).

La sustancia P y la neuroquinina A están localizadas en la vía estriato-palidal, la cual presenta conexiones directas e indirectas con las neuronas dopaminérgicas de la SN; la sustancia P estimula el recambio de dopamina y la actividad motora (Kelly et al. 1985; Kalivas y Stewart, 1991).

Por otra parte la serotonina (5-hidroxitriptamina), también ejerce control sobre la actividad motora (Rebec et al. 1981; Angulo y McEwen 1994). Como ya se mencionó, la innervación serotoninérgica se origina en las neuronas del rafe dorsal (Hattori et al. 1976). Estudios electrofisiológicos indican que esta proyección es principalmente inhibitoria, ya que la estimulación eléctrica de las neuronas del rafe, produce efectos inhibitorios en las neuronas estriatales (Holman et al. 1972). Además, las concentraciones de serotonina en el estriado se incrementan cuando se lesiona la vía dopaminérgica con 6-OHDA (Towle et al. 1989; Descarries et al. 1992).

ORGANIZACION SINAPTICA

Muchos estudios han descrito la organización sináptica de las neuronas espinosas medianas (Bishop et al. 1982; Somogyi et al. 1981; Wilson y Groves, 1980). Se ha descrito que el cuerpo celular y las porciones iniciales de las dendritas, reciben al menos

dos tipos de sinapsis simétricas, una con vesículas sinápticas pleomórficas pequeñas, y la otra con vesículas pleomórficas grandes (Fox et al. 1971; Gerfen, 1988). Las dendritas distales reciben sinapsis simétricas y asimétricas, del mismo tipo que se observan en el soma y en las dendritas proximales. Además hay un número menor de sinapsis asimétricas, que hacen contacto con las dendritas distales, que contienen vesículas sinápticas redondas pequeñas o grandes y pleomórficas, (DiFiglia et al. 1980; Gerfen, 1988). Las espinas dendríticas se pueden dividir en dos porciones, la región del cuello de la espina, que recibe principalmente sinapsis simétricas con vesículas pleomórficas grandes, y la región de la cabeza de la espina, que recibe sinapsis asimétricas con vesículas redondas pequeñas (Adinolfi y Pappas, 1968; Kocsis et al. 1977; Mensah, 1980; Tanaka, 1980; Kemp y Powell, 1971; DiFiglia et al. 1980; Tanaka et al. 1980; Bolam y Smith, 1981; Gerfen, 1988). La procedencia de las aferencias a las neuronas espinosas medianas se podría subdividir en tres grupos: las extrínsecas, las de las interneuronas estriatales, y las locales, provenientes de los axones colaterales de las neuronas espinosas medianas. Las aferencias a las neuronas espinosas medianas se resumen en la tabla 1.

AFERENCIAS EXTRINSECAS

Las aferencias extrínsecas al estriado provienen de la corteza cerebral, la SN, el tálamo y el rafe dorsal.

AFERENCIAS CORTICALES Y TALAMICAS

Las aferencias córtico-estriatales y tálamo-estriatales hacen contacto sináptico con la cabeza de las espinas dendríticas de las neuronas espinosas medianas estriatonigrales. Este tipo de sinapsis forma casi el 85% de todas las sinapsis del estriado (Kemp y Powell, 1971; DiFiglia et al. 1980; Tanaka et al. 1980; Bolam y Smith, 1981; Gerfen, 1988).

Además de las sinapsis con las espinas dendríticas, se han descrito escasos contactos con las dendritas (Gerfen, 1988). Las aferencias córtico-estriatales y tálamo-estriatales son exclusivamente asimétricas y contienen vesículas sinápticas redondas y pequeñas (Wilson y Groves, 1980; Wilson, 1990).

AFERENCIAS NIGROESTRIATALES

Muchos estudios han intentado caracterizar la distribución de los campos terminales dopaminérgicos nigroestriatales, la identidad del complejo sináptico y la naturaleza de sus blancos postsinápticos (Fuxe et al. 1965; Tennyson et al., 1972; Hattori et al., 1973; Pickel et al. 1981; Freund et al. 1984; Kubota et al. 1987; Gerfen, 1988; Tashiro et al. 1989; Groves, 1980). Durante algún tiempo, existió controversia sobre la organización de los contactos sinápticos dopaminérgicos (Tennyson et al., 1972), y si eran éstos simétricos o asimétricos (Hattori et al. 1973; Groves, 1980). Sin embargo, algunos estudios que emplearon la recaptura de dopamina radiomarcada (Descarries et al. 1980), inmunocitoquímica para la localización de la enzima tirosina hidroxilasa -enzima

TABLA 1. AFERENCIAS A LAS NEURONAS ESPINOSAS MEDIANAS ESTRIATALES

ESTRUCTURA DE CONTACTO SINAPTICO	TIPO DE CONTACTO	ORIGEN	NEUROTRANSMISOR
ESPINA DENDRITICA CABEZA	ASIMETRICO	CORTEZA y TALAMO	GLUTAMATO
	SIMETRICO	SNc	DOPAMINA
CUELLO	ASIMETRICO	NEU. ESP. MEDIANA	GABA, SP, ENC
	SIMETRICO	INTERNEURONAS	ACh, SOM
DENDRITA DISTAL	ASIMETRICO	CORTEZA	GLUTAMATO
	SIMETRICO	NEU. ESP. MEDIANA	GABA, ENC
SOMA Y DENDRITA PROXIMAL	SIMETRICO	SNc	DOPAMINA
		INTERNEURONAS	ACh, SOM
	SIMETRICO	NEU. ESP. MEDIANA	GABA, SP, ENC
		SNc	DOPAMINA

ABREVIATURAS: ACh, acetilcolina; ENC, encefalina; som, somatostatina; SP, sustancia P. Modificado de Gerfen (1988).

limitante en la síntesis de dopamina- (Arluison et al. 1984; Freund et al. 1984; Pickel et al. 1981) e inmunocitoquímica para la localización de dopamina (Voorn y Buijs, 1987), han establecido que las aferencias dopaminérgicas hacen contactos sinápticos simétricos con las dendritas y con las espinas de las dendritas. Pickel y colaboradores (1981) fueron los primeros en dar evidencias morfológicas de que las terminales inmunoreactivas a tirosina hidroxilasa hacían contactos sinápticos simétricos. Con su trabajo demostraron que estas aferencias constituían más del 20% de las sinapsis estriatales, y que de éstas, el 80% eran simétricas.

Freund y colaboradores (1984) demostraron que las aferencias dopaminérgicas

nigroestriatales inmunoreactivas a tirosina hidroxilasa, hacían contacto sináptico con el cuello de las espinas de las dendritas distales. Además encontraron pocas uniones sinápticas con los cuerpos celulares y con las dendritas proximales. Estudios más recientes han demostrado que las sinapsis dopaminérgicas con las neuronas espinosas medianas, además de ser simétricas y hacer contacto con el cuello de las espinas dendríticas, contienen vesículas sinápticas grandes, redondas o pleomórficas (Groves et al. 1994).

De acuerdo a los datos anteriores, las sinapsis dopaminérgicas en las neuronas espinosas medianas muestran la siguiente distribución: 6% son en el cuerpo de las neuronas y en las dendritas proximales; 35% en las dendritas distales, y el 59% en el cuello de las espinas dendríticas (Gerfen, 1988).

Se ha reportado que algunas fibras inmunoreactivas a tirosina hidroxilasa establecen contactos múltiples entre las espinas de las dendritas. Más aún, se ha encontrado que las terminales marcadas con tirosina hidroxilasa, que establecen contacto con el cuello de las espinas, también reciben sinapsis asimétricas, del tipo de sinapsis que se originan en la corteza (Freund, et al., 1984; Bouyer et al., 1984). Mediante estudios electrofisiológicos, se ha sugerido que la dopamina actúa modificando la acción de las aferencias corticales a las neuronas estriatales de proyección, mediante los receptores presinápticos D_2 (Brown y Arbutnott, 1983). Freund y colaboradores (1984) demostraron que el 60% de las sinapsis dopaminérgicas se formaban con el cuello de las espinas, y

que todas estas espinas, las cuales fueron observadas en serie, también presentaban contactos asimétricos (probablemente corticales). Dichos resultados fueron confirmados en el mismo año por Bouyer y colaboradores (1984). Así, la acción "presináptica" de la dopamina podría ser postsináptica localizada en las espinas, en donde mediante la modificación de la eficacia de las aferencias corticales a la cabeza de la espina, podría reducir las eferencias estritales de algunas aferencias corticales (Freund et al., 1984; Arbuthnott et al. 1987). Sin embargo, existen evidencias electrofisiológicas de que la dopamina podría ser selectiva en cuanto a su respuesta, esto es, reduciendo o posiblemente incrementando las aferencias excitatorias (Rutherford et al. 1988).

AXONES COLATERALES DE LAS NEURONAS ESPINOSAS MEDIANAS

Además de las proyecciones que las neuronas espinosas medianas envían a ambos segmentos del GP y a la SNr (Grofova, 1975; Chang et al. 1981; Williams y Faull, 1985), estas neuronas tienen axones locales colaterales, los cuales contienen GABA, substancia P o encefalinas (DiFiglia et al. 1982; Bolam et al. 1983) y establecen contactos sinápticos con otras neuronas espinosas medianas y con otros tipos de células dentro del estriado (Wilson, 1990; Gerfen, 1988; Pasik et al. 1988). Wilson y Groves (1980) determinaron, que el 12% de las sinapsis que se llevan a cabo con neuronas espinosas medianas, son con las dendritas proximales o con los cuerpos celulares, el 48% son con las dendritas distales y el 40% con las espinas dendríticas. La mayoría de las sinapsis con las espinas, se establecen en la región del cuello, la cual también recibe aferencias

asimétricas en la porción de la cabeza, estos autores asumen que dicha aferencia proviene de la corteza. Las sinapsis de los axones colaterales locales son principalmente simétricas con vesículas sinápticas grandes redondas y pleomórficas (Gerfen, 1988). Las neuronas que contienen GABA/substancia P, establecen contacto sináptico en el soma y en las dendritas proximales de las neuronas grandes colinérgicas (Bolam et al. 1987).

INTERNEURONAS ESTRIATALES

NEURONAS COLINERGICAS GRANDES SIN ESPINAS

Estas neuronas forman el 1.7% de la población neuronal del estriado (Butcher et al. 1974; Cuello, 1987). Las interneuronas colinérgicas presentan dendritas largas y colaterales axónicas muy extensas dentro del estriado. Se ha reportado que en estas células se establecen contactos tanto simétricos como asimétricos localizados principalmente en las dendritas distales (Bolam e Izzo, 1987; Gerfen, 1988). Las terminales que establecen contacto con estas neuronas contienen vesículas grandes pleomórficas o redondas. Las sinapsis simétricas son más comunes en el soma y en las dendritas proximales, mientras que las asimétricas son más abundantes en las dendritas distales secundarias y terciarias (DiFiglia et al. 1982; Bolam et al. 1984). Las neuronas colinérgicas estriatales establecen contacto sináptico con las neuronas espinosas medianas estriatonigrales (Bolam et al. 1984; Bolam e Izzo, 1987). Estas sinapsis son simétricas y se establecen en el soma y en las dendritas proximales y distales de las

neuronas espinosas medianas, así como en las espinas dendríticas (DiFiglia et al. 1982; Bolam, 1984).

NEURONAS SOMATOSTATINERGICAS MEDIANAS SIN ESPINAS

Estas neuronas presentan un árbol dendrítico relativamente largo, comparado con el de las neuronas espinosas medianas, así como colaterales axónicos muy extensos dentro del estriado (DiFiglia et al. 1982; Takagi et al. 1983). Las porciones proximales de las neuronas somatostatinérgicas reciben sinapsis simétricas y asimétricas, mientras que las porciones distales, reciben contactos sinápticos principalmente asimétricos, del tipo de las sinapsis corticales (Gerfen, 1988; Wilson, 1990). Dentro del estriado, los botones inmunoreactivos a somatostatina, presentan vesículas pleomórficas grandes y establecen contactos sinápticos simétricos, con neuronas espinosas medianas (Takagi et al. 1983).

MODELOS EXPERIMENTALES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como ya se mencionó, la enfermedad de Parkinson está asociada con la pérdida de neuronas pigmentadas de la SNc (Tretiakoff, 1919); y no fué sino hasta 1960, que se descubrió que había deficiencia de dopamina en pacientes que habían muerto de esta enfermedad. El significado de la pérdida de dopamina fue reconocido por los trabajos de Carlsson y colaboradores (1957), los cuales demostraron que el síndrome de aquinecia-

rigidez, producido por la reserpina, podía ser antagonizado con la administración de dopamina. Por lo que la deficiencia de dopamina, fue entonces ligada a la enfermedad de Parkinson en estudios neuropatológicos y en modelos animales.

Los estudios con animales experimentales, han sido de gran ayuda para dilucidar las bases patofisiológicas de esta enfermedad. Por ejemplo, la observación clínica del decremento de la dopamina estriatal en los pacientes con enfermedad de Parkinson fue sustentada en animales de laboratorio, a los cuales se les aplicó reserpina lo que provocó aquinesia por efecto de la depleción de las aminas biogénicas (Morrison y Webster, 1973; Colpaert, 1987), la administración de L-DOPA -fármaco que es utilizado para mejorar los síntomas parkinsonianos- revertió los déficits conductuales provocados por la reserpina (Duvoisin, 1976).

La administración sistémica de reserpina a las ratas, provoca una marcada reducción de la dopamina estriatal, pero también reduce otras catecolaminas (Andén, 1967). Después de varias horas, los animales así tratados presentan aquinesia y rigidez; síntomas presentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson, pero a diferencia del humano, los animales presentan también hipotermia. Los animales con depleción severa de monoaminas, muestran intolerancia y estrés (Morrison y Webster, 1973). Además, aunque los animales muestran síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson, quienes responden a los agentes terapéuticos dopaminérgicos, existen problemas con la interpretación de este modelo (Greenamyre, 1993). Ya que en respuesta a la

administración sistémica de L-DOPA, los animales desarrollan patrones motores compulsivos en vez de presentar conducta exploratoria normal y la actividad motora se incrementan de manera dosis-dependiente, y rápidamente excede la actividad locomotora en estos animales (Klockgeter y Turski, 1990).

El desarrollo de agentes químicos que selectivamente destruyen a las neuronas dopaminérgicas en animales de laboratorio, proporcionó un nuevo periodo de investigación en esta área. La primera neurotoxina fue la 6-OHDA.

Ungerstedt en 1968, reportó experimentos relacionados con el funcionamiento del estriado en mamíferos (ratas), en donde lesionó unilateralmente la SNc con la neurotoxina 6-OHDA, la cual produce una depleción selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal; comparado con el modelo de la depleción de monoaminas, el modelo de la 6-OHDA presenta la ventaja de que generalmente permite la conservación de otros sistemas catecolaminérgicos ya que destruye selectivamente las células que mueren en la enfermedad de Parkinson (Ungerstedt, 1968). Sin embargo, los animales lesionados con esta neurotoxina, presentan mínima evidencia de los síntomas que se observan en la enfermedad de Parkinson (Greenamyre, 1993).

Después de la lesión unilateral, el animal presenta giro espontáneo ipsilateral, disminuye su conducta exploratoria espontánea y presenta adipsia y afagia (Ungerstedt, 1971b; Miller y Beninger, 1991; Fornaguera et al. 1993). Aunque la conducta de giro espontáneo disminuye con el tiempo, esta conducta puede ser provocada mediante la

administración de algunas drogas, particularmente aquellas que activan los sistemas dopaminérgicos (Ungerstedt y Arbuthnott, 1970; Ungerstedt, 1971c). Por ejemplo, la estimulación de la liberación de dopamina mediante amfetamina, produce giro ipsilateral, mientras que la aplicación de apomorfina, agonista de los receptores a dopamina, produce giro contralateral (Ungerstedt, 1971c; Miller y Beninger, 1991). Se ha establecido que las ratas giran en dirección hacia el sistema dopaminérgico que tenga la menor actividad (Becker et al. 1990).

Después de la lesión unilateral de la SNc con 6-OHDA, las terminales dopaminérgicas del estriado degeneran en el lado de la lesión. La amfetamina provoca la liberación de dopamina únicamente en el estriado intacto, por lo que produce conducta de giro hacia el lado ipsilateral a la lesión. Sin embargo, los receptores en ambos estriados están intactos después de la lesión con esta neurotoxina. El hecho de que la apomorfina induzca giro contralateral, es debido a que los receptores a dopamina, denervados, se vuelven hipersensibles (Ungerstedt y Arbuthnott, 1970; Ungerstedt, 1971d; Marcotte et al. 1994), por lo que la apomorfina induce gran actividad en el lado lesionado y el animal rota hacia el lado intacto.

La 6-OHDA actúa de la siguiente forma: una vez administrada, la neurotoxina es selectivamente transportada a las neuronas catecolaminérgicas por la vía de sistema de recaptura de alta afinidad de dopamina (Thoenen y Tranzre, 1973), lo cual provoca una acumulación intraneuronal de compuestos citotóxicos tales como peróxido de hidrógeno,

con la subsecuente degeneración de las terminales axónicas y de los cuerpos celulares (Heikkila y Cohen, 1971; Zigmond et al. 1990).

La lesión bilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA, podría resolver algunos de los problemas que se observan con la lesión unilateral, sin embargo, los animales con lesión bilateral requieren de cuidados intensivos ya que presentan marcada acinesia, afagia, y completa falta de atención sensorial (Ungerstedt, 1971b).

En primates, la administración intranigral bilateral de 6-OHDA, produce un síndrome conductual semejante al de la enfermedad de Parkinson, caracterizado por hipocinesia, temblor en reposo y rigidez muscular (Redmon et al. 1973; Kramer et al. 1981).

Muchas de las observaciones anteriores han sido replicadas en primates y ratones usando otra neurotoxina, el 1-metil-4-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (Langston et al. 1984). Esta neurotoxina destruye selectivamente las neuronas dopaminérgicas de la SNc en humanos y otros primates produciendo una condición parkinsoniana, manifestándose conductualmente como bradicinesia, postura inclinada, rigidez de los miembros, dificultad para iniciar los movimientos y temblor en reposo (Burns et al. 1983). El MPTP es metabolizado a la toxina 1-metil-4-fenilpiridina (MPP+), que es tomada por el sistema de recaptura de dopamina de alta afinidad (Chiva et al. 1985; Ballard et al. 1985). La ventaja de esta neurotoxina es que destruye exclusivamente las neuronas dopaminérgicas, y

además, los primates lesionados presentan síntomas mucho más parecidos a los de los humanos, por lo que esta técnica es ampliamente utilizada como modelo experimental de la enfermedad de Parkinson (Langston et al. 1984; Schultz et al. 1989; DeLong, 1990).

Estudios metabólicos han demostrado que los primates tratados con MPTP, muestran incremento en la actividad GABAérgica del estriado hacia el GPe, y el consecuente decremento de la actividad GABAérgica del GPe al subtálamo (Marsden, 1992).

CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA DEPLECION DOPAMINERGICA

Las posibles consecuencias de la denervación dopaminérgica estriatal (ver figura 1B), son que provoca incremento de la densidad de receptores D_2 y posible decremento de la densidad de receptores D_1 (Joyce, 1991a y b; Radja et al. 1993; Qin et al. 1994), lo cual resulta en una serie de complejas alteraciones dentro de la circuitería de los ganglios basales (Albin et al. 1989; Alexander y Crutcher, 1990; DeLong, 1990; Calabresi et al. 1993). Se ha propuesto que debido a las diferentes respuestas que presentan los receptores D_1 y D_2 ante la denervación dopaminérgica, las proyecciones a la SNr/GPi y al GPe presentan patrones de disparo divergentes. Las neuronas que contienen los receptores D_1 , y que proyectan a la SNr/GPi, reducen su tasa de disparo en los modelos de la enfermedad de Parkinson en primates. Contrariamente, las neuronas que contienen receptores D_2 y que proyectan al GPe, aumentan su actividad espontánea (DeLong, 1990;

Greenamyre, 1993).

La denervación dopaminérgica está asociada con la reducción de la inhibición de las neuronas de la SNr/GPi (vía directa), en consecuencia, las neuronas de esos dos núcleos incrementan su tasa de disparo (Albin et al. 1989). En paralelo a estos cambios, en la vía indirecta, las neuronas en el GPe se encuentran anormalmente inhibidas debido a la hiperactividad de la proyección GABAérgica que viene del estriado. Las neuronas del GPe son también GABAérgicas e inhibitorias, y proyectan al núcleo subtalámico (Albin et al. 1989; Alexander y Crutcher, 1990; DeLong, 1990). Como la vía inhibitoria al núcleo subtalámico se encuentra inhibida, las neuronas de este núcleo se encuentran desinhibidas y anormalmente activas (DeLong, 1990). La proyección del núcleo subtalámico es glutamatérgica y excitatoria y va hacia la SNr y el GPi, entonces, la actividad en estos dos núcleos está incrementada por dos razones, por la pérdida de inhibición proveniente del estriado (vía directa) y por la hiperactividad de las neuronas del núcleo subtalámico (vía indirecta). La SNr y el GPi proyectan al núcleo ventrolateral del tálamo. Entonces, ya que ambas proyecciones al tálamo son GABAérgicas e inhibitorias, la hiperactividad de estas vías en el parkinsonismo, produce inhibiciones aberrantes de las neuronas del núcleo ventrolateral y decremento en la retroalimentación tálamo-cortical. Por lo que se piensa que ese decremento es la causa del temblor, la rigidez y la bradicinecia que caracterizan a la enfermedad de Parkinson (DeLong, 1990; Greenamyre, 1993).

CONSECUENCIAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y NEUROQUÍMICAS

La depleción de la vía dopaminérgica nigroestriatal mediante una lesión química, produce cambios electrofisiológicos, bioquímicos y morfológicos en el estriado. Como ya se mencionó, si la lesión unilateral con 6-OHDA al menos depleta el 90% de la aferencia dopaminérgica hacia el estriado, se observa supersensibilidad de los receptores a dopamina (Ungerstedt, 1971d) y las neuronas del estriado muestran incremento en su actividad espontánea (Galarraga et al. 1987; McLeod et al. 1990; Calabresi et al. 1993). Estos autores argumentan que la excitabilidad anormal que presentan las neuronas estriatales después de la denervación, no es debida a los cambios intrínsecos de la membrana de esas células, sino es el resultado del incremento de las aferencias glutamatérgicas corticales al estriado, ya que la depolarización postsináptica espontánea fue bloqueada con CNQX (Calabresi et al. 1993) -antagonista de los receptores no-NMDA-, sugiriendo que esta actividad espontánea está regulada por la inervación glutamatérgica proveniente de corteza, actuando sobre los receptores a glutamato no-NMDA localizados en las neuronas estriatales .

Por otra parte, los niveles de algunos neuropéptidos y de algunos neurotransmisores se alteran debido a la denervación dopaminérgica, esto es, se ve alterada la expresión de los genes de las encefalinas y las taquininas (Sivam et al. 1987), la proencefalina y el GABA y sus respectivos RNAm se ven incrementados (Vernier et al. 1988), así como la inervación serotoninérgica (Descarries et al. 1992), mientras que la

substancia P, la dinorfina y sus respectivos RNAm se decrementan (Voorn et al. 1987; Smith et al. 1993). También se ha observado pérdida del control inhibitorio que produce la serotonina sobre la liberación de acetilcolina, después de la lesión con 6-OHDA (Joyce, 1991a; Descarries et al. 1992). Más aún, la lesión con 6-OHDA, provoca mayor liberación de acetilcolina en el estriado lesionado (DeBoer et al. 1993) e incremento de los sitios de recaptura (Joyce, 1991b). También se ha encontrado que después de la lesión unilateral, se observa aumento de la expresión de la proteína acídica fibrilar glial (GFAP) en ambos estriados, predominando en el ipsilateral a la lesión (Jedrzejewska et al. 1990; Sheng et al. 1993), por lo que los autores argumentan que los productos liberados por las neuronas lesionadas, son los responsables de la producción de gliosis reactiva.

ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES

Además de inducir las alteraciones antes descritas, las neurotoxinas provocan alteraciones ultraestructurales. Roberts y DiFiglia (1990) lesionaron el estriado de ratas con ácido quinolínico y reportaron un menor número de sinapsis axoespinosas desde las dos semanas de lesión, asimismo, encontraron aumento en el tamaño de los botones sinápticos. Los estudios realizados con lesiones unilaterales producidas con 6-OHDA han demostrado alteraciones similares, esto es, se ha observado que no sólo se modifican los blancos postsinápticos, también se observan cambios en la especialidad sináptica. Pickel y cols. (1992a), lesionaron ratas neonatas y las analizaron a los 30-60 días de edad, e Ingham y cols. (1991 y 1993), lesionaron ratas adultas y las analizaron a los 12, 26 días

y a los 13 meses después de la lesión. Estos estudios reportaron que en el estriado denervado de dopamina, se observan mayor número de contactos axodendríticos asimétricos, además los botones sinápticos son más grandes, comparados con las ratas control desde los doce días postlesión. Ingham y colaboradores (1993) reportaron además que los animales control (sin lesión), de 13 meses de edad, que correspondían al tiempo postlesión de los animales experimentales, presentaron el mismo incremento en el tamaño de los botones sinápticos que los animales lesionados. Estos autores indican que las alteraciones que encontraron en los animales control, son inherentes a las alteraciones que se observan en la vejez (Ingham et al. 1993). Por otra parte, Jedrzejewska y cols. (1990), reportaron que con esta lesión, se observan cuerpos multivesiculares, células oscuras, y alteraciones en los organelos, principalmente las mitocondrias que estaban hinchadas y con la matriz oscura.

Además de los hallazgos anteriores, algunos autores han observado que después de la lesión unilateral con 6-OHDA, el estriado contralateral presenta cambios degenerativos (Jedrzejewska et al. 1990; Ingham et al. 1993). Sin embargo estos autores sólo reportan cambios en los blancos postsinápticos y la presencia de células oscuras. Más aún, a la fecha se ha podido observar que no se han llevado a cabo intentos para investigar la evolución de las alteraciones ultraestructurales ipsi y contralaterales a la lesión.

EL ENVEJECIMIENTO COMO MODELO NEURODEGENERATIVO

Uno de los principales atributos del envejecimiento es el deterioro de la actividad motora en cuanto a rapidez y precisión (Mortimer, 1988; Strong, 1988). Los déficits motores observados en el envejecimiento, podrían deberse a las alteraciones neuroquímicas y morfológicas observadas en la corteza motora (Freeman y Gibson, 1987; Donzati et al. 1993), el cerebelo (Hoffer et al. 1988; Rogers, 1988) y en los ganglios basales (Osterburg et al. 1988; Strong et al. 1984; Emerich et al. 1993). Las investigaciones al respecto se han concentrado en la degeneración de los ganglios basales, ya que los desórdenes neurológicos se relacionan con las patologías de estos núcleos. Los síntomas conductuales en la enfermedad de Parkinson son el resultado de la pérdida de dopamina en la SN (Bernheimer et al. 1973); en el envejecimiento, se observan cambios similares, los cuales provocan también alteraciones motoras.

Se ha demostrado que la dopamina estriatal juega un papel muy importante en los disturbios motores observados durante el envejecimiento (Skre, 1972; Jenkyn y Reeves, 1981; Kane et al. 1982; Larish et al. 1988). Algunos autores han reportado que los niveles de dopamina se ven decrementados durante el envejecimiento en humanos sanos alcanzando una disminución de 50% a 60% (Reiderer y Wuketich, 1976; Adolfsson et al. 1979; Carlsson, 1981; Hornykiewicz, 1983; Morgan y Finch, 1988). El decremento en los niveles de dopamina en el estriado, también ha sido encontrado en roedores pero en mucho menor proporción, existiendo una disminución de entre el 20% y el 25%, comparado con los niveles de animales jóvenes (Finch, 1973; Demarest et al. 1980;

Osterburg et al. 1981; Hirschorn et al. 1982; Marshall et al. 1983; Timiras et al. 1984).

También se ha reportado que las densidades de los receptores D_1 y D_2 disminuyen significativamente (Severson y Finch, 1980; Hirschorn et al. 1982; Han et al. 1989).

Por otra parte hay evidencias ultraestructurales, de que las espinas dendríticas en los segmentos distales, disminuyen significativamente durante el envejecimiento. Además, se reportó pérdida de los segmentos distales de las dendritas de las neuronas espinosas medianas (de 30% a 40%) (Buell y Coleman, 1981; Levine, 1988; McNeill et al. 1988b; Ingham et al. 1989).

La administración de neurotoxinas, tales como la MPTP o la 6-OHDA, que selectivamente destruyen la vía dopaminérgica nigroestriatal, produce déficits motores, y alteraciones dentro de la organización de los ganglios basales parecidos a los observados en humanos y animales viejos sanos (McNeill et al. 1988b; Marshall y Joyce, 1988; Ingham et al. 1989; Emerich et al. 1993).

OBJETIVO

Analizar la evolución de las alteraciones ultraestructurales que produce la lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA en el neuropilo del núcleo caudado tanto ipsilateral como contralateral, para posteriormente realizar un estudio comparativo contra las alteraciones neurodegenerativas observadas durante el envejecimiento. Finalmente, se pretende observar si las alteraciones producidas por la lesión se mantienen o cambian con el transcurso del tiempo.

METODO

Los experimentos se llevaron a cabo en 72 ratas macho de la cepa Wistar, las cuales pesaban entre 180-200 g al inicio del experimento, mantenidas en un ciclo luz-obscuridad 12:12 con libre acceso al agua y al alimento.

Las ratas fueron lesionadas quirúrgicamente de la siguiente manera: Los animales fueron anestesiados con una dosis de 35 mg/Kg de peso de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (i.p.). Una vez anestesiadas, fueron fijadas en un aparato estereotáxico. Las coordenadas estereotáxicas fueron las siguientes a partir de bregma: AP= -4mm; L=1.4mm; V= -7.7mm a la duramadre (de acuerdo a Paxinos y Watson, 1986). El primer grupo consistió en 37 ratas, las cuales fueron lesionadas unilateralmente en el haz medial del cerebro anterior (lado izquierdo) con una solución de 4 μ l de solución salina que contenía 8 μ g de 6-OHDA y 0.2mg de ácido ascórbico. El segundo grupo consistió en otras 35 ratas que fueron lesionadas en el mismo sitio con 4 μ l de vehículo -solución salina y ácido ascórbico- (grupo control). Ambas soluciones fueron inyectadas con una jeringa Hamilton que contenía una micropipeta de vidrio con un diámetro de entre 50 y 100 μ m.

Con el propósito de evaluar la conducta de giro de los animales de los dos grupos, se les aplicó apomorfina a una dosis de 0.25 mg/Kg i.p. a los 3, 4, 10, 20, 40, 60, 120 y 420 días después de la lesión. Se utilizaron sólo aquellos animales lesionados con 6-OHDA que mostraron más de 200 giros en un período de 30 minutos así como las ratas inyectadas con vehículo (que no mostraron conducta de giro). Las ratas de ambos grupos

fueron sacrificadas a distintos intervalos, esto es a los 3, 4, 10, 20, 40, 60, 120 y 420 días después de la lesión, contando con cinco animales por grupo, excepto el grupo de 420 días que contaba con 2 ratas.

El tercer grupo consistió en cuatro ratas viejas, de 36 meses de edad, sin ninguna manipulación experimental.

Los animales de los tres grupos fueron entonces sacrificados bajo anestesia profunda con Pentobarbital sódico dosis letal i.p. inmediatamente después de evaluarles la conducta de giro (excepto las ratas viejas, a quienes no se les evaluó la conducta de giro); se realizó la perfusión intracardiaca por vía aórtica inicialmente con una solución salina isotónica para posteriormente aplicar el fijativo, que contenía glutaraldehído al 0.2% y paraformaldehído al 4% en buffer de fosfatos (PBS) al 0.1M. Una vez perfundidos, se extrajeron los cerebros y se colocaron en fijativo durante una hora. Posteriormente se tomaron fragmentos del cuadrante dorsomedial de la cabeza del núcleo caudado ipsi y contralateral a la lesión.

Después de lavar los fragmentos en PBS, fueron colocados durante una hora en tetraóxido de Osmio al 1% preparado con PBS para la postfijación; posteriormente los fragmentos fueron lavados con PBS en tres cambios de 10 minutos cada uno. El siguiente paso consistió en la deshidratación del tejido con alcoholes en concentraciones crecientes (del 50% al 100%); el tejido era bañado en cada concentración de alcohol durante lapsos de 10 minutos (de 50 a 90%). Finalmente, el tejido fué colocado en alcohol al 100% por

tres ocasiones de 10 minutos cada una. Posteriormente, el tejido fué colocado en tolueno durante dos períodos de 10 minutos cada uno. Los fragmentos fueron infiltrados en una mezcla de resina 1:1 araldita-tolueno a 60°C. Se mantuvieron por 12 horas en una mezcla 3:1 de araldita-tolueno a temperatura ambiente. Los fragmentos ya infiltrados se incluyeron en araldita pura a 60°C durante 24 horas.

Una vez que se polimerizó la resina, se procedió a realizar los cortes finos de 900Å en un ultramicrotomo Reichert-Jung utilizando cuchillas de diamante. Se montaron los cortes en rejillas de cobre y se contrastaron con acetato de uranilo al 5% durante 20 minutos y con citrato de plomo al 0.4% por cinco minutos. Los cortes fueron observados en un microscopio electrónico Jeol Jem 100 CX II y se llevó a cabo el análisis ultraestructural, realizando las mediciones directamente de la pantalla.

El análisis ultraestructural consistió en la medición de 50 botones presinápticos de ambos caudados considerándose los siguientes parámetros:

- Diámetro del eje mayor y del eje menor.
- Distribución de las vesículas sinápticas. Estas fueron divididas en: *dispersas* de dos tipos (aquéllas que ocupaban más de 50% de la superficie del botón sináptico y aquéllas que ocupaban menos del 50% de la superficie), *concentradas* (clasificadas bajo la misma lógica que las dispersas) y *mixtas* (que contenían dispersas y concentradas en el mismo botón, sin especificar cantidad).
- Tipo de contacto sináptico (simétrico o asimétrico).
- Estructura postsináptica (espina o dendrita).
- Número de sinapsis establecidas con la misma estructura (simple, doble o triple).

Las pruebas estadísticas que se utilizaron para el análisis de resultados fueron: Para el diámetro de los botones sinápticos se utilizó la prueba t, para muestras pareadas (cuando se llevó a cabo la comparación intrasujetos) y no pareadas (para la comparación intersujetos). Para las características del botón sináptico (distribución vesicular, tipo de contacto sináptico, estructura postsináptica y número de contactos sinápticos), se utilizó la prueba Wilcoxon.

RESULTADOS

ANALISIS DEL DIAMETRO DE LOS BOTONES SINAPTICOS

Con respecto del diámetro de los botones sinápticos, nuestros datos no mostraron ningún cambio aparente en este parámetro en ambos caudados de los animales inyectados con solución salina --grupo control-- (figura 4), lo cual sugiere que no existe un efecto mecánico por la introducción de la micropipeta o de la solución y que tampoco existe hinchamiento de los botones sinápticos debido a la degeneración asociada a los diferentes tiempos después la lesión falsa. Los botones sinápticos de las ratas del grupo control mantuvieron siempre valores cercanos a los 700 nm en el eje mayor y a los 500 nm en el eje menor como puede apreciarse en la gráfica 1.

Sin embargo en ambos caudados de las ratas lesionadas con 6-OHDA, el hinchamiento generalizado de los botones sinápticos fue evidente, estadísticamente significativo y permanente. En el caudado ipsilateral a la lesión se apreció el hinchamiento de los botones presinápticos desde el tercer día posterior a la lesión en ambos ejes, como

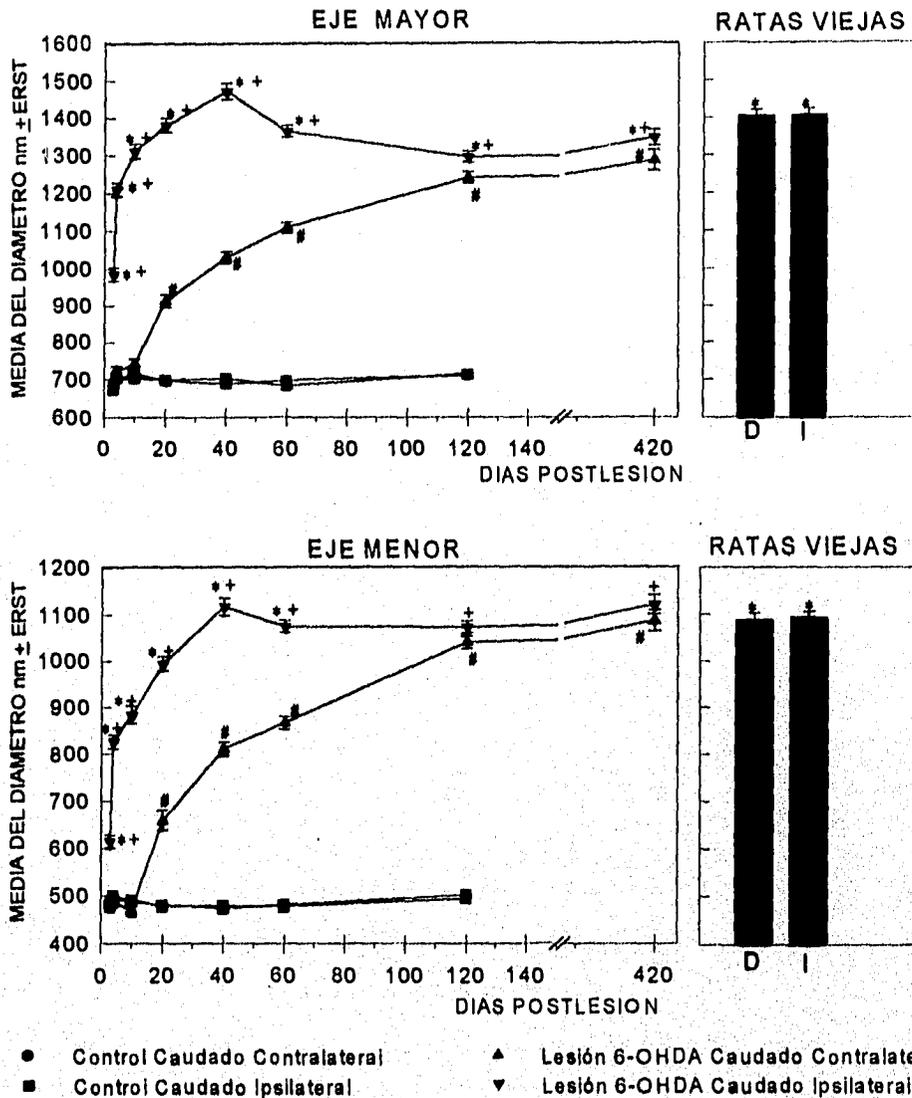


.2 μ m

FIGURA 4. Microfotografía de baja magnificación donde se muestra el neuropilo del núcleo caudado de una rata inyectada con solución salina, después de 60 días, en donde se observa:

- A. Un botón sináptico con vesículas dispersas ocupando más del 50% del botón, estableciendo un contacto simétrico con una dendrita.
- B. Un botón sináptico con vesículas concentradas ocupando menos del 50% del botón, estableciendo un contacto sináptico asimétrico con una dendrita.
- C. Un botón sináptico con vesículas concentradas ocupando más del 50% del botón, estableciendo un contacto sináptico asimétrico con una dendrita.
- D. Un botón sináptico con vesículas dispersas ocupando menos del 50% del botón, estableciendo un contacto simétrico con una espina dendrítica.

DIAMETRO DEL BOTON SINAPTICO



GRAFICA 1. En esta gráfica se muestran las medias del tamaño de los botones sinápticos, tanto del eje mayor como del eje menor de los caudados ipsi y contralateral a los diferentes tiempos después de la lesión con 6-OHDA, en comparación con los caudados del grupo control y los caudados derecho (D) e izquierdo (I) de las ratas viejas (gráfica de barras). En donde * = $P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs el grupo control; + = $P < 0.05$, entre el caudado ipsilateral y el caudado contralateral; # = $P < 0.05$ entre el caudado contralateral vs el grupo control; * = $P < 0.05$ entre los caudados de las ratas viejas vs el grupo control. La prueba estadística que se utilizó para establecer las diferencias fue la prueba t.

puede apreciarse en la gráfica 1. El hinchamiento de los botones presinápticos continuó acentuándose rápidamente alcanzando su valor máximo hacia los 40 días post lesión siendo de ($\bar{x}=1472.5 \pm 21.2$) en el eje mayor y de ($\bar{x}= 1117.3 \pm 18.9$) en el eje menor (figura 5B).

Sorprendentemente la inyección de 6-OHDA tuvo un efecto dramático sobre el tamaño de los botones presinápticos en el caudado contralateral a la lesión. En la gráfica 1 puede apreciarse que las dimensiones de los botones sinápticos alcanzaron valores similares a los observados en el caudado ipsilateral a la lesión desde los 120 días (figura 6) y hasta los 420 días después de la lesión. No obstante, el curso temporal del hinchamiento de los botones sinápticos en el caudado contralateral fue más lento y sólo evidente desde el día 20 post lesión ($\bar{x} =913.3 \pm 16.5$ y $\bar{x} =658.8 \pm 20.6$) en comparación con el caudado ipsilateral a la lesión (figura 7).

En ambos caudados de las ratas viejas el hinchamiento de los botones presinápticos fue también evidente y estadísticamente significativo al compararlo con las ratas control (gráfica 1). El tamaño de los botones sinápticos de las ratas viejas fue muy similar al tamaño de los botones sinápticos observados en las ratas lesionadas con 6-OHDA, tanto en el eje mayor ($\bar{x} =1402.2 \pm 17.6$) como en el eje menor ($\bar{x} =1088.2 \pm 14.6$).

DISTRIBUCION VESICULAR

Los resultados del número de botones sinápticos que presentaron las vesículas

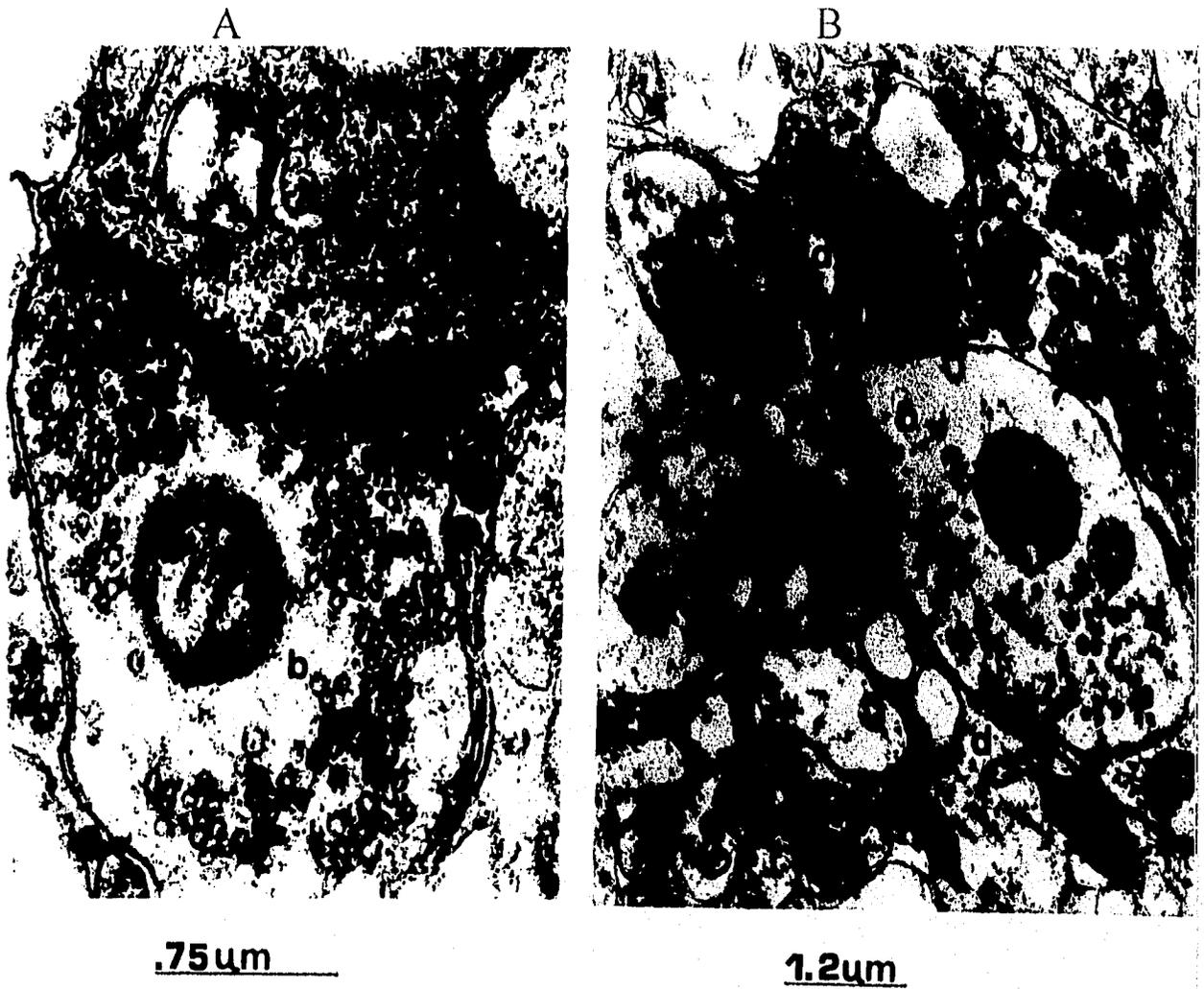


FIGURA 5. Microfotografías del neuropilo del núcleo caudado contralateral (A) e ipsilateral (B) después de 40 días de lesión. En A se muestra un botón sináptico con diámetro de 1200nm en el eje mayor y 1050nm en el eje menor, con distribución vesicular mixta y estableciendo dos contactos sinápticos asimétricos con una espina. En B se muestra un botón sináptico con diámetro de 3000nm en el eje mayor y 1950nm en el eje menor, estableciendo tres contactos sinápticos asimétricos con dendritas →. Es importante hacer notar que a los 40 días post lesión, los botones presinápticos del caudado ipsilateral llegaron a los máximos valores con respecto al diámetro de los botones presinápticos. b- botón presináptico; e- espina dendrítica; d- dendrita.

A

.62 μ m

B

1 μ m

FIGURA 6. Microfotografías del neuropilo del núcleo caudado contralateral (A) e ipsilateral a la lesión (B) después de 120 días de lesión. En A se muestra un botón sináptico hinchado (1874-1686 nm de diámetro) con distribución mixta de vesículas estableciendo un contacto sináptico asimétrico con una espina dendrítica →. En B se muestra un botón sináptico hinchado (2014.2-1342.8nm de diámetro) con distribución mixta de vesículas, estableciendo un contacto asimétrico con una dendrita →. Cabe destacar que a los 120 días después de la lesión los valores de los diámetros de los botones presinápticos alcanzaron valores muy semejantes. b- botón presináptico; e- espina dendrítica; d- dendrita.

A



.74μm

B



1.4μm

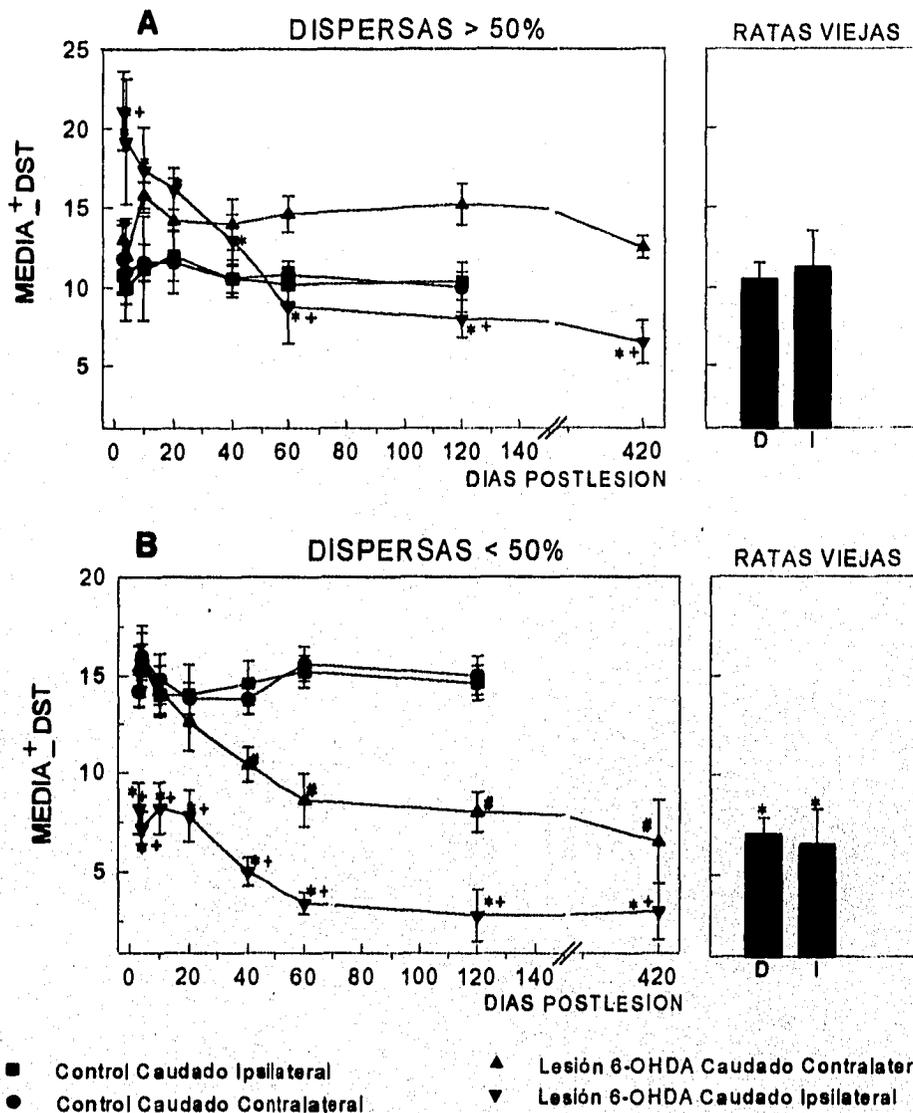
FIGURA 7. Microfotografías del neuropilo del núcleo caudado contralateral (A) e ipsilateral a la lesión (B) después de 20 días de lesión. En A se muestra un botón sináptico (de 1125-1050nm de diámetro) con distribución mixta de vesículas sinápticas, estableciendo un contacto sináptico doble con una espina dendrítica →. En B se observa un botón sináptico (de 1425-1200nm de diámetro) con distribución mixta de vesículas sinápticas estableciendo un contacto doble simétrico con una dendrita →. Cabe destacar que desde los 20 días post lesión el caudado contralateral manifestó hinchamiento en los botones presinápticos presentando mayor número de contactos con espina, a diferencia del caudado ipsilateral, donde prevalecieron los contactos con dendritas. b- botón presináptico; e- espina dendrítica; d- dendrita.

sinápticas dispersas y ocupando más del 50% del botón, así como menos del 50% del botón se muestran en la gráfica 2A y B respectivamente. En ambos caudados de las ratas control el número de botones con vesículas dispersas ocupando más del 50% del botón fue muy semejante y no presentaron variación a lo largo de los distintos tiempos después de la lesión falsa.

En contraste ambos caudados de las ratas lesionadas con 6-OHDA mostraron cambios importantes. En el caudado ipsilateral a la lesión se observó un aumento significativo desde los primeros días de lesión en el número de botones que presentaron este tipo de distribución vesicular (figura 8B), disminuyendo progresivamente hasta alcanzar valores por debajo de las ratas control hacia los 60 días post lesión, estabilizándose entonces, hasta los 420 días post lesión (gráfica 2A). Por el contrario, en el caudado contralateral a la lesión se presentó un ligero aumento en el número de botones con esta distribución desde los primeros días post lesión (figura 8A) sin ser estadísticamente significativas las diferencias con respecto a los valores control. Este fue el único tipo de distribución vesicular que no se vio alterado por la lesión en el caudado contralateral de las ratas lesionadas.

En los caudados de las ratas viejas no se encontraron diferencias significativas en el número de botones presinápticos que presentaban vesículas dispersas ocupando más del 50% del botón al compararse con el grupo control, siendo éste el único parámetro de distribución vesicular evaluado en el que no existió degeneración aparente en los caudados de las ratas viejas.

DISTRIBUCION DE VESICULAS SINAPTICAS



GRAFICA 2: En esta gráfica se muestra la media del número total de botones sinápticos que presentaron el tipo de distribución vesicular de dispersas ocupando más del 50% del botón sináptico (A) y vesículas dispersas que ocupaban menos del 50% del botón (B). Tanto de los caudados lesionados a los diferentes tiempos post lesión como los caudados de las ratas control y los caudados derecho (D) e izquierdo (I) de las ratas viejas (gráfica de barras). En donde *= $P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs los caudados control; += $P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs el caudado contralateral; #= $P < 0.05$ entre el caudado contralateral vs el grupo control y *= $P < 0.05$ entre los caudados de las ratas viejas vs el grupo control. La prueba estadística que se utilizó para establecer las diferencias fue la prueba de Wilcoxon.

A



.4μm

B



.8μm

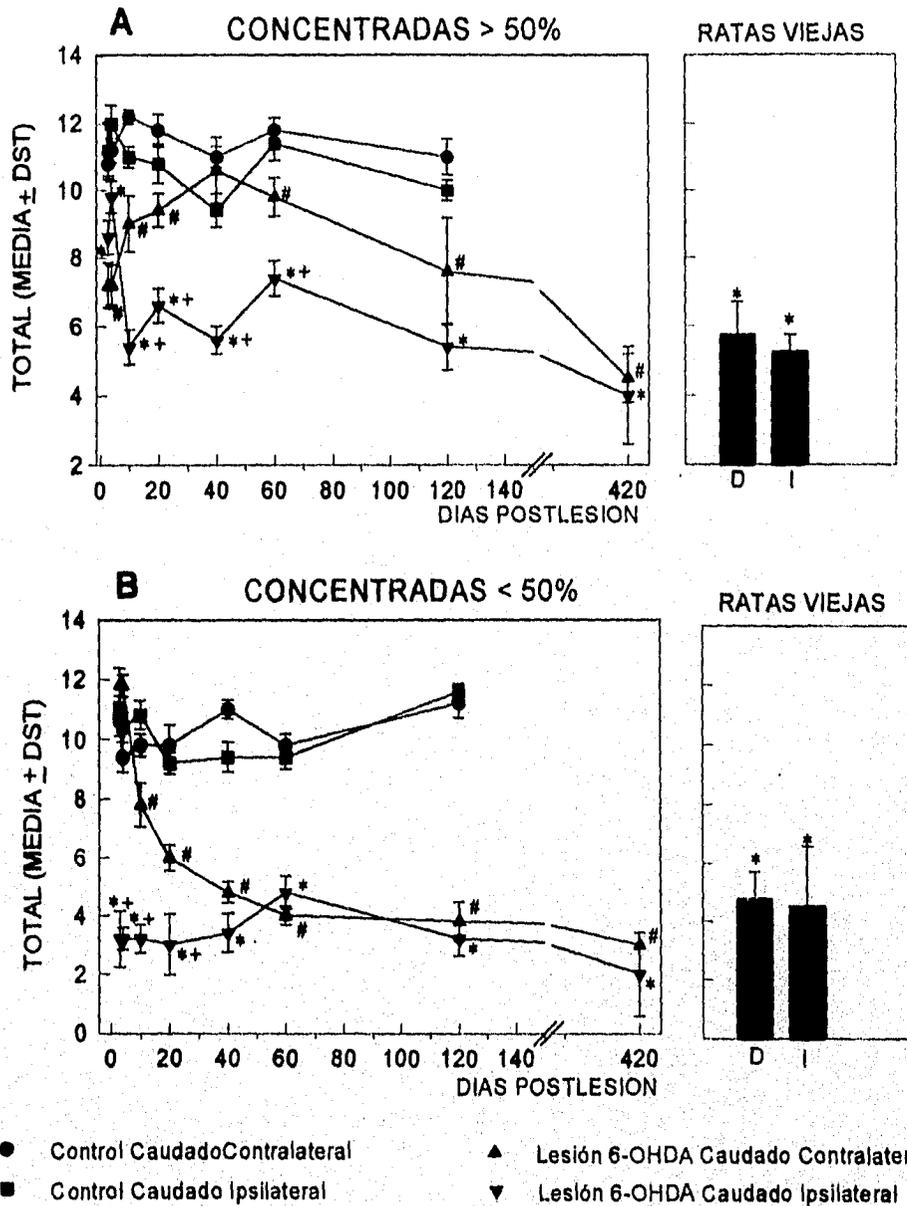
FIGURA 8. Microfotografías del neuropilo del núcleo caudado contralateral (A) e ipsilateral a la lesión (B) a los cuatro días después de la lesión. En A se muestra un botón sináptico (de 975-675 nm de diámetro) con vesículas dispersas ocupando más del 50% del botón, estableciendo un contacto simétrico con una espina dendrítica. En B se muestra un botón sináptico (de 1425-1200nm de diámetro) con vesículas dispersas ocupando más del 50% del botón estableciendo un contacto asimétrico con una dendrita. Nótese que a los primeros días después de la lesión el tipo de distribución vesicular que predominó fue el de vesículas dispersas ocupando más del 50% del botón presináptico.- b- botón presináptico; e- espina dendrítica; d- dendrita.

En la gráfica 2B se muestran los resultados del número de botones sinápticos en los que la distribución de vesículas sinápticas fue dispersas ocupando menos del 50% del botón. Ambos caudados del grupo control mostraron el mayor número de botones sinápticos con este tipo de distribución vesicular con respecto a los otros grupos, presentando valores constantes a través de todos los tiempos post lesión. En el caudado ipsilateral a la lesión se observó un decremento estadísticamente significativo en el número de botones con este tipo de distribución vesicular desde los tres días posteriores a la lesión, evidenciado por una pendiente negativa que alcanzó su valor máximo a los 60 días, manteniéndose estable hasta los 420 días. El caudado contralateral de los animales lesionados, en los primeros días presentó valores semejantes a los del grupo control, sin embargo el número de botones sinápticos con este tipo de distribución disminuyó significativamente a partir de los 40 días post lesión, alcanzando el máximo valor a los 60 días.

Ambos caudados de las ratas viejas presentaron una disminución significativa en el número de botones con este tipo de distribución con respecto al grupo control, pero no tan acentuada como en el caudado ipsilateral a la lesión. Los valores de este parámetro en las ratas viejas fueron muy similares a los valores observados en el caudado contralateral a la lesión de las ratas lesionadas con 6-OHDA a partir de los 60 días post lesión.

El segundo patrón de distribución de las vesículas sinápticas evaluado en este estudio fue el de vesículas concentradas, esto es vesículas agrupadas en el interior de

DISTRIBUCION DE VESICULAS SINAPTICAS



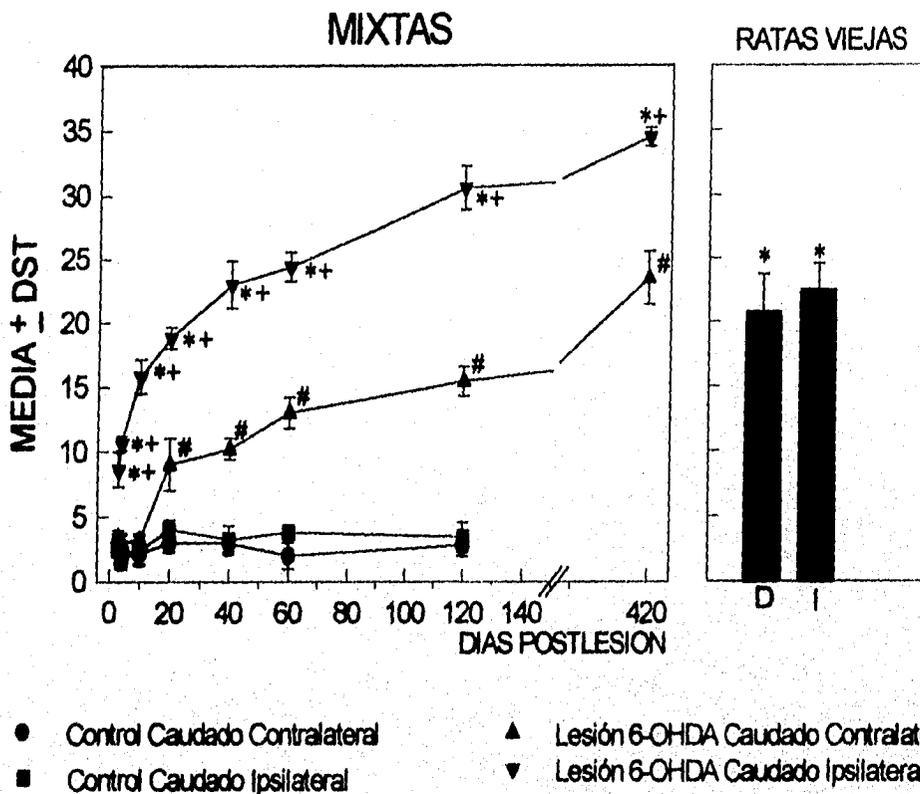
GRAFICA 3: En esta gráfica se muestra la media del número total de botones sinápticos que presetaron el tipo de distribución vesicular de concentradas ocupando más del 50% del botón sináptico (A) y vesículas concentradas que ocupaban menos del 50% del botón (B). Tanto de los caudados lesionados a los diferentes tiempos post lesión como de los caudados de las ratas control y los caudados derecho (D) e izquierdo (I) de las ratas viejas (gráfica de barras). En donde $*=P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs los caudados control; $+ = P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs el caudado contralateral; $\# = P < 0.05$ entre el caudado contralateral vs el grupo control y $* = P < 0.05$ entre los caudados de las ratas viejas vs el grupo control. La prueba estadística que se utilizó para establecer las diferencias fue la prueba de Wilcoxon.

los botones sinápticos, tanto de las concentradas que ocupaban más del 50% del botón sináptico (gráfica 3A) como de las concentradas que ocupaban menos del 50% del botón (gráfica 3B). Los caudados de los animales control presentaron el mayor número de botones sinápticos con esta distribución vesicular en comparación con los caudados lesionados ipsi y contralateral. Ahora bien, a pesar de que el grupo control no presentó valores estables a lo largo de los distintos tiempos postlesión, las diferencias entre éstos, no fueron estadísticamente significativas. En los animales lesionados con 6-OHDA el caudado ipsilateral a la lesión desde los 3 días después de la lesión, mostró una drástica reducción en el número de botones con vesículas concentradas que ocupaban más del 50% del botón, manteniéndose en valores similares hasta los 420 días post lesión. El caudado contralateral a la lesión presentó una abrupta disminución en el número de botones con este tipo de distribución a partir de los tres días, sin embargo a los 40 días después de la lesión, el número de botones con esta distribución fue muy similar a los valores observados en los caudados control. A los 60 días el valor nuevamente disminuyó significativamente. Esta disminución progresiva se hizo más evidente a los 420 días post lesión. Nuevamente en ambos caudados de las ratas viejas, se observó, como en los caudados de las ratas lesionadas, una disminución significativa del número de botones sinápticos con este tipo de distribución vesicular.

La gráfica 3B muestra los resultados del número de botones sinápticos que presentaron vesículas sinápticas concentradas ocupando menos del 50% del botón sináptico. El grupo control en ambos caudados, presentó un número elevado de botones

con este tipo de distribución durante los diferentes días post lesión. En los animales lesionados con 6-OHDA en el caudado ipsilateral a la lesión se observó que el número de botones con este tipo de distribución, disminuyó drásticamente y significativamente desde los tres días, manteniéndose estos valores estables hasta los 420 días. El caudado contralateral a los 3 y 4 días después de la lesión presentó valores similares a los observados en los caudados control, sin embargo, a partir de los 10 días post lesión el número de botones sinápticos con este tipo de distribución vesicular comenzó a disminuir significativamente en forma progresiva, hasta alcanzar los valores del caudado ipsilateral a los 40 días post lesión. En los caudados de las ratas viejas también se observó una disminución significativa del número de botones sinápticos con esta distribución vesicular, sin embargo, dicha disminución fue ligeramente menor a la observada en los caudados de las ratas lesionadas.

En la gráfica 4 se muestran los resultados del número de botones sinápticos que presentaron la distribución de vesículas mixtas (concentradas y dispersas en el interior del mismo botón sináptico). Ambos caudados del grupo control, presentaron un menor número de botones con este tipo de distribución a través de todos los tiempos post lesión. En contraste, en los animales lesionados con 6-OHDA, el caudado ipsilateral a la lesión presentó el mayor número de botones sinápticos con este tipo de distribución. Desde los tres días post lesión el número de botones con esta distribución se incrementó en forma continua, llegando al valor máximo a los 420 días después de la lesión. El caudado contralateral a la lesión presentó un aumento similar al del caudado ipsilateral, pero en



GRAFICA 4: En esta gráfica se muestra la media del número total de botones sinápticos que presetaron el tipo de distribución vesicular de mixtas, esto es, vesículas sinápticas concentradas y dispersas dentro del botón sináptico. Tanto de los caudados lesionados a los diferentes tiempos post lesión como de los caudados de las ratas control y los caudados derecho (D) e izquierdo (I) de las ratas viejas (gráfica de barras). En donde $*=P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs los caudados control; $+ = P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs el caudado contralateral; $\# = P < 0.05$ entre el caudado contralateral vs el grupo control y $* = P < 0.05$ entre los caudados de las ratas viejas vs el grupo control. La prueba estadística que se utilizó para establecer las diferencias fue la prueba de Wilcoxon.

menor proporción, incrementando significativamente sus valores a partir de los 20 días después de la lesión. También en ambos caudados de las ratas viejas, se observó un aumento significativo en el número de botones con distribución vesicular mixta, no tan alta como en el caudado ipsilateral, pero similar a la del caudado contralateral a la lesión de las ratas lesionadas.

En resumen, los caudados control presentaron todos los tipos de distribución vesicular (figura 4), siendo el más común el de vesículas sinápticas dispersas ocupando menos del 50% del botón sináptico (gráfica 2B), en menor cantidad botones con vesículas concentradas (gráfica 3 A y B) y la menos común la de mixtas (gráfica 4). El patrón más común de distribución de las vesículas sinápticas en los animales lesionados en el caudado ipsilateral, fue el de vesículas dispersas ocupando más del 50% del botón sináptico entre los tres y 20 días después de la lesión (ver la gráfica 2A y la figura 8B). Entre los 40 y 420 días el patrón más común fue el de mixtas (ver la gráfica 4 y las figuras 5B y 6B). Respecto al caudado contralateral de las ratas lesionadas, el patrón más común de distribución de las vesículas sinápticas entre los tres y los 20 días de lesión fue el de vesículas dispersas que ocupaban menos del 50% del botón (gráfica 2B), similar a las del grupo control. A partir de los 20 días, la distribución vesicular predominante fue la de mixtas (gráfica 4 y figuras 5A y 6A). Ambos caudados de los grupos experimentales presentaron vesículas concentradas en el botón sináptico ocupando más del 50% y menos del 50% del botón sináptico, pero en menor proporción, comparados con el grupo control (ver gráfica 3 A y B y figura 9). Las ratas viejas presentaron todos los tipos de

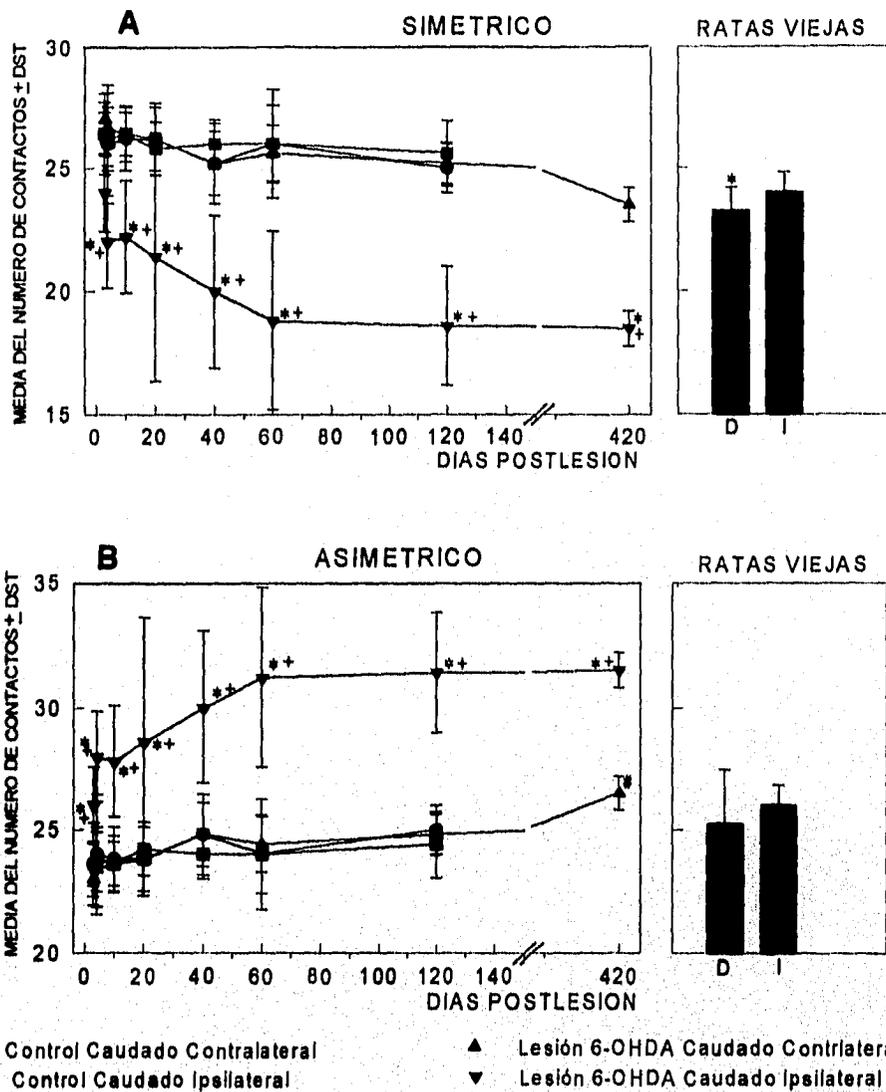
distribución vesicular, pero al igual que el grupo lesionado, el tipo de distribución vesicular que predominó fue el de mixtas (gráfica 4).

TIPO DE CONTACTO SINAPTICO

En la gráfica 5A se muestran los resultados del número total de botones sinápticos que establecieron contacto de tipo simétrico con la estructura postsináptica. Como se puede apreciar, tanto los caudados del grupo control como el caudado contralateral a la lesión presentaron un número elevado y constante de contactos sinápticos simétricos (figuras 4 y 9A). Sin embargo, entre los 120 y 420 días post lesión en el caudado contralateral a la lesión se presentó una disminución paulatina pero no significativa de este tipo de contactos sinápticos. Dichos valores se asemejan a los observados en las ratas viejas. En contraste, el caudado ipsilateral a la lesión presentó una disminución abrupta y significativa del número de botones que establecieron contactos sinápticos simétricos desde los 4 días post lesión; esta disminución se acentuó, haciéndose más evidente a los 60 días después de la lesión en donde se estabilizaron los valores. En los caudados de las ratas viejas se observó una tendencia a disminuir el número de contactos sinápticos simétricos, siendo estadísticamente significativa en el caudado derecho al compararse con el grupo control.

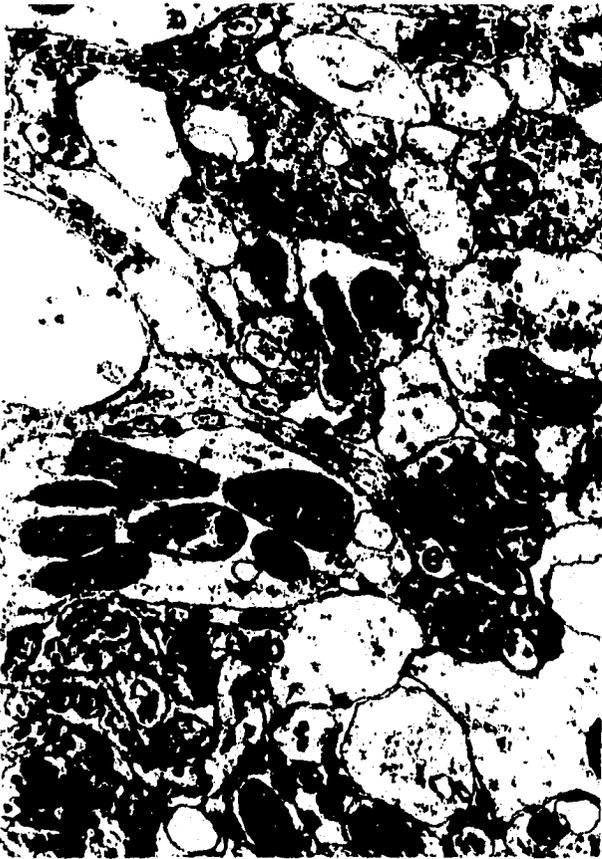
En la gráfica 5B, se muestran los valores del número total de botones sinápticos que establecieron contacto asimétrico. Los caudados control (figura 4) y el caudado contralateral a la lesión presentaron valores constantes en el número de contactos

TIPO DE CONTACTO SINAPTICO



GRAFICA 5. En esta gráfica se muestra la media del número total de botones que establecieron contacto sináptico simétrico (A) o asimétrico (B) con la estructura postsináptica a los diferentes tiempos de la lesión, comparando los caudados ipsi y contralateral contra los controles y los caudados derecho (D) e izquierdo (I) de las ratas viejas (gráfica de barras). En donde: * = $P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral y los caudados de las ratas viejas vs los caudados de las ratas control; + = $P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs el caudado contralateral; # = $P < 0.05$ entre el caudado contralateral y los caudados control. La prueba estadística que se utilizó para establecer las diferencias fue la de Wilcoxon.

A

1.2 μm

B

1 μm

FIGURA 9. Microfotografías de baja magnificación del neuropilo del núcleo caudado contralateral (A) e ipsilateral (B) después de 60 días de lesión. En A se muestran dos botones sinápticos con distribución mixta de vesículas estableciendo un contacto sináptico simétrico con espinas dendríticas. En B se observan tres botones sinápticos. Un botón sináptico con distribución mixta de vesículas, estableciendo un contacto sináptico asimétrico doble con una dendrita →, un botón sináptico con distribución mixta de vesículas estableciendo un contacto asimétrico con una dendrita + y un botón sináptico con vesículas concentradas ocupando menos del 50% del botón estableciendo un contacto sináptico asimétrico con una dendrita *. b- botón presináptico; e- espina dendrítica; d- dendrita.

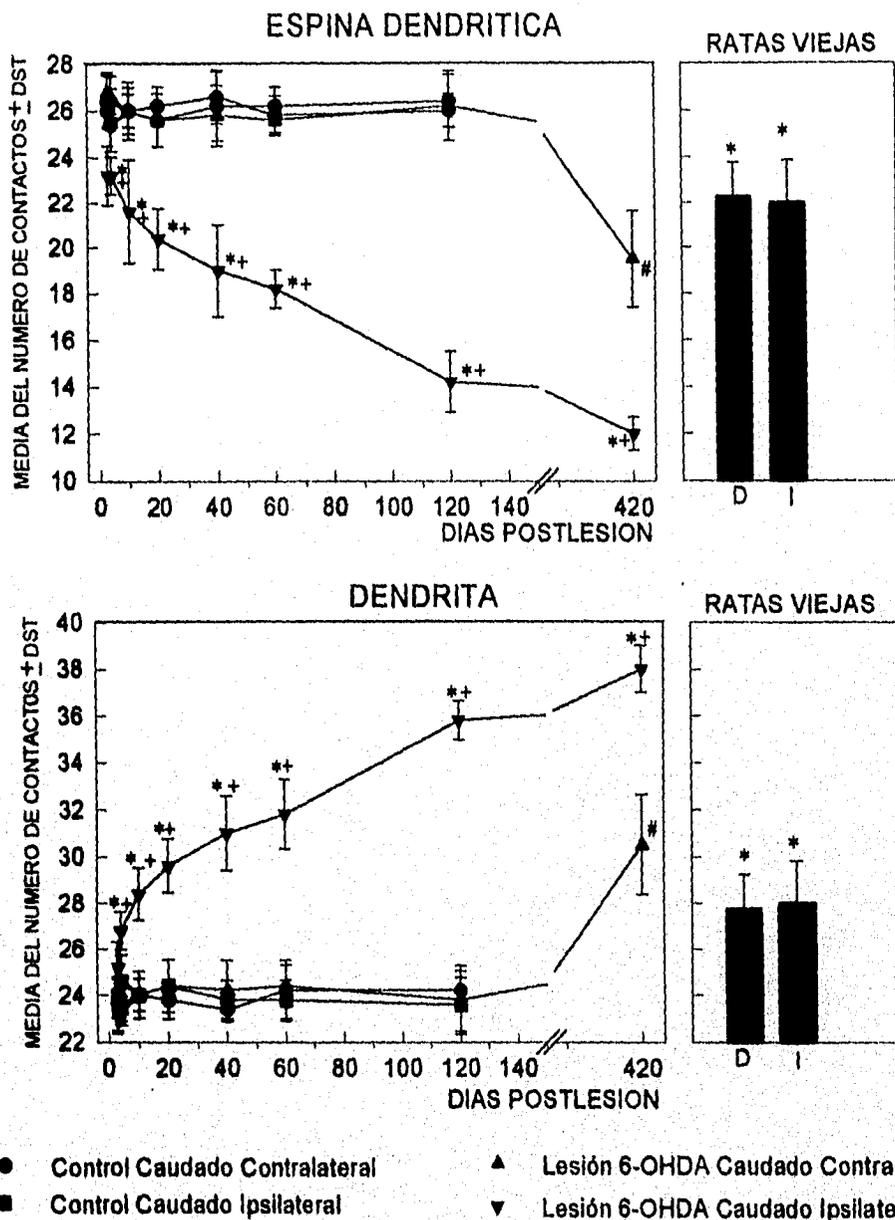
asimétricos, valores muy similares a los observados en las ratas viejas. Sin embargo en el caudado contralateral a la lesión entre los 120 días y los 420 días post lesión, aumentó el número de contactos asimétricos (figura 6A), sin ser estadísticamente significativo. Por su parte, el caudado ipsilateral a la lesión, presentó un rápido aumento del número de contactos asimétricos. Este incremento se observó desde los tres días después de la lesión, alcanzando su valor máximo a los 60 días y estabilizándose a los 420 días post lesión (figuras 5B, 6B, 8B y 9B).

El tipo de contacto sináptico que predominó ligeramente en las ratas control fué el de contactos simétricos (gráfica 5A y figura 4), mientras que el contacto de las ratas lesionadas ipsilateral a la lesión fueron del tipo asimétrico desde los tres días post lesión (gráfica 5B y figuras 5B, 6B, 8B y 9B). Respecto al caudado contralateral a la lesión, éste no mostró ningún cambio con respecto al grupo control hasta los 120 días (figuras 8 y 9 A), ya que a los 420 días se incrementó significativamente el número de botones que establecían contactos asimétricos y decrementó el número de botones sinápticos que establecían contactos simétricos sin ser estos valores significativos. En las ratas viejas no se observó ningún signo de degeneración, ya que la proporción de contactos simétricos y asimétricos fue muy similar al observado en el grupo control.

ESTRUCTURA POSTSINAPTICA

En la gráfica 6A se muestra la media del número total de botones sinápticos que establecieron contacto con las espinas dendríticas. Se puede observar, que tanto en los

ESTRUCTURA POSTSINAPTICA



GRAFICA 6: En esta gráfica se muestra la media del número total de botones sinápticos que establecieron contacto con espiña dendrítica o con dendrita de los caudados ipsi y contralateral a la lesión a los diferentes tiempos post lesión en comparación con los caudados de las ratas control y los caudados derecho (D) e izquierdo (I) de las ratas viejas (gráfica de barras). En donde $*=P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs los caudados control; $+ = P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs el caudado contralateral; $\# = P < 0.05$ entre el caudado contralateral vs el grupo control y $* = P < 0.05$ entre los caudados de las ratas viejas vs el grupo control. La prueba estadística que se utilizó para establecer las diferencias fue la prueba de Wilcoxon.

caudados control como en el caudado contralateral a la lesión se presentaron valores altos y constantes en el número de contactos establecidos con espinas dendríticas (figuras 4,5A,6A,7A,8A y 9A). Sin embargo, entre los 120 días y 420 días después de la lesión, en el caudado contralateral a la lesión se observó una disminución pronunciada y significativa en el número de contactos con espinas dendríticas. El caudado ipsilateral a la lesión desde el tercer día post lesión, presentó una disminución significativa en este tipo de contacto, la cual se fue haciendo más evidente con el paso del tiempo. Los caudados de las ratas viejas presentaron valores ligeramente menores a los observados en el grupo control pero estadísticamente distintos, siendo comparables con el caudado ipsilateral a la lesión a los 10 días post lesión.

La gráfica 6B muestra los valores de las medias del número total de botones sinápticos que establecieron contacto con las dendritas. Los caudados control (figura 4) y el caudado contralateral a la lesión presentaron valores semejantes y constantes. También en este caso, entre los 120 días y 420 días post lesión se presentó un aumento significativo en el número de contactos sinápticos establecidos con las dendritas en el caudado contralateral a la lesión. En el caudado ipsilateral a la lesión se puede apreciar un aumento significativo y constante en el número de botones que establecieron contacto sináptico con las dendritas a partir de los cuatro días después de la lesión (figuras 5B,6B,7B,8B y 9B). Por su parte los caudados de las ratas viejas, al igual que el caudado ipsilateral a la lesión presentaron un aumento significativo en el número de contactos sinápticos establecidos con las dendritas, sin embargo dicho aumento no fue tan

pronunciado.

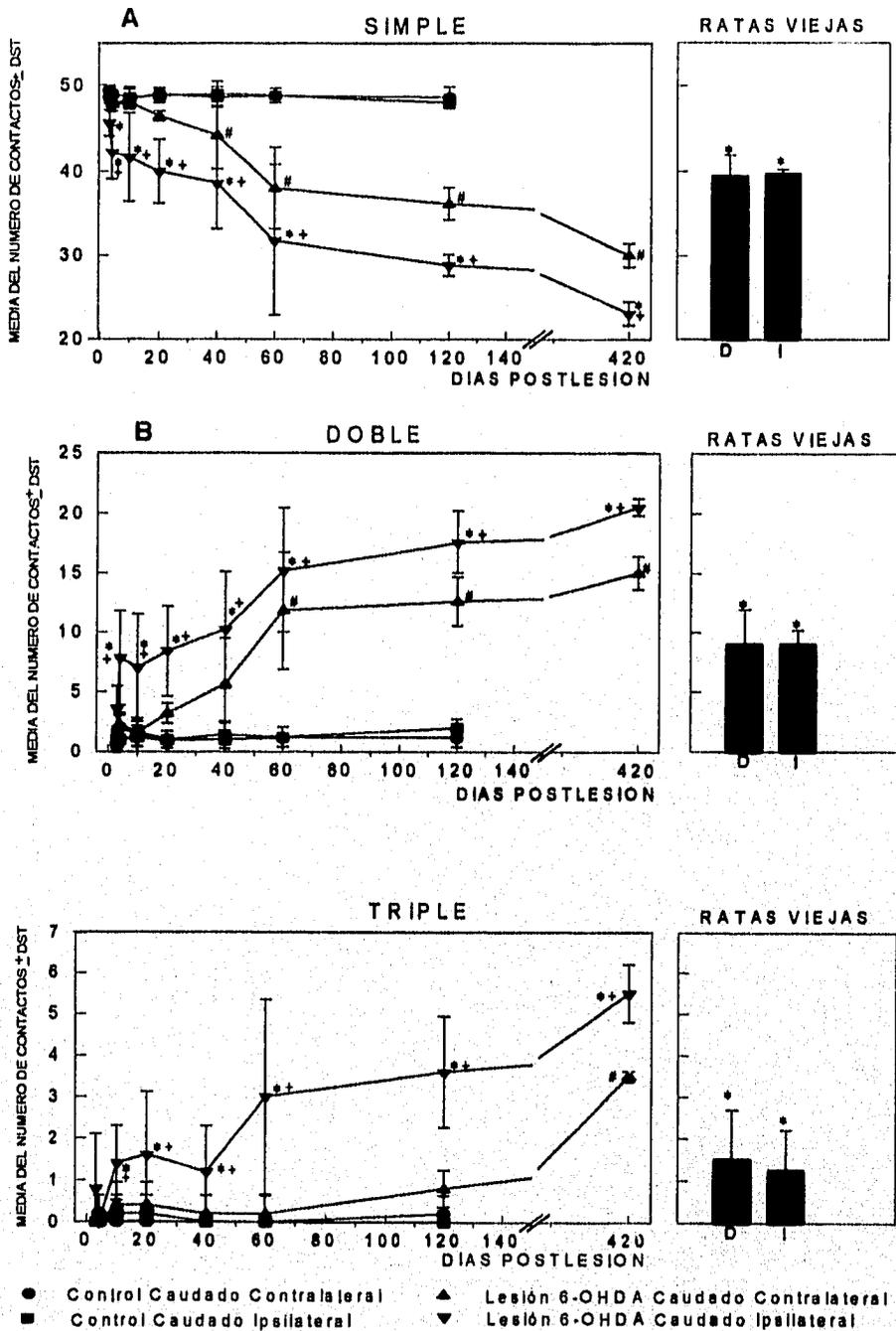
La estructura postsináptica que se encontró con mayor frecuencia en el grupo control fué la espina dendrítica (gráfica 6A), mientras que en el caudado ipsilateral a la lesión predominó el contacto con las dendritas desde los 4 días después de la lesión (gráfica 6B). El caudado contralateral a la lesión no presentó ningún cambio en su estructura postsináptica, siendo muy similar al observado en el grupo control hasta los 120 días, ya que a los 420 días después de la lesión el tipo de contacto que predominó fue el contacto con dendrita (gráfica 6 A y B). Las ratas viejas presentaron una disminución estadística en el número de contactos establecidos con las espinas dendríticas, así como un aumento en los contactos sinápticos con las dendritas. Sin embargo, estos cambios fueron de menor magnitud en comparación con los observados en las ratas lesionadas.

NUMERO DE CONTACTOS SINAPTICOS CON LA MISMA ESTRUCTURA

El último parámetro sinaptológico evaluado en nuestro estudio fue el número de sinapsis que morfológicamente podían ser distinguidas en un solo botón sináptico.

La gráfica 7A presenta los resultados del número de botones que establecieron contactos sinápticos simples o únicos con la estructura postsináptica. Se puede apreciar que los caudados control presentaron el mayor número de contactos simples --valor que se mantuvo constante a través del tiempo-- (figura 4) en comparación con los caudados experimentales. Esto es, en el caudado ipsilateral a la lesión con 6-OHDA desde los tres

NUMERO DE CONTACTOS SINAPTICOS



GRAFICA 7. En esta gráfica se muestra la media del número total de botones sinápticos que establecieron contacto sináptico simple (A), doble (B) o triple (C) con la misma estructura postsináptica de los caudados ipsi y contralateral a la lesión a los diferentes tiempos post lesión en comparación con los caudados de las ratas control y los caudados derecho (D) e izquierdo (I) de las ratas viejas (gráfica de barras). En donde: * = $P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral y los de las ratas viejas vs los caudados de las ratas control; + = $P < 0.05$ entre el caudado ipsilateral vs el caudado contralateral; # = $P < 0.05$ entre el caudado contralateral y los caudados control. La prueba estadística que se utilizó para establecer las diferencias fue la de Wilcoxon.

días después de la lesión, disminuyó significativamente el número de contactos simples. Esta disminución fue progresiva haciéndose más evidente con el paso del tiempo. El caudado contralateral a la lesión presentó un comportamiento similar al observado en el caudado ipsilateral. Sin embargo la disminución en el número de contactos simples fue menos pronunciada, siendo significativa a partir de los 20 días post lesión. Los caudados de las ratas viejas presentaron también una disminución de este tipo de contactos siendo sus valores similares a los observados en el caudado contralateral a la lesión a los 60 días de lesión.

En la gráfica 7B se presentan los valores de las medias del número total de botones que establecieron contacto sináptico doble con la misma estructura postsináptica. Los caudados control obtuvieron valores bajos y constantes en el número de botones que establecieron este tipo de contacto sináptico. El caudado ipsilateral a la lesión presentó un incremento significativo en el número de contactos dobles a partir de los cuatro días post lesión (figuras 5B, 7B y 9B), este incremento progresivo llegó a su máximo valor a los 420 días después de la lesión. El caudado contralateral a la lesión presentó un incremento similar al del caudado ipsilateral (figuras 5A y 7A), sin embargo este incremento fue significativo sólo a partir de los 60 días post lesión. Los caudados de las ratas viejas también presentaron incremento significativo en el número de contactos dobles, parecido al caudado ipsilateral a la lesión a los 20 días.

La gráfica 7C representa los valores de las medias del número total de botones que establecieron contacto triple con la misma estructura postsináptica. Se puede observar

que los caudado control y el contralateral a la lesión presentaron pocos contactos triples, sin embargo entre los 120 y 420 días después de la lesión, el caudado contralateral presentó un aumento significativo en el número de contactos triples. Ahora bien, el caudado ipsilateral a la lesión mostró un incremento significativo en el número de contactos triples a partir de los cuatro días post lesión haciéndose cada vez más evidente hasta llegar al máximo valor a los 420 días después de la lesión. Finalmente los caudados de las ratas viejas mostraron también un aumento significativo en el número de contactos triples, presentando valores semejantes al caudado ipsilateral a los 20 días de lesión.

El grupo control se caracterizó por presentar el mayor número de contactos simples (gráfica 7A), mientras que el caudado ipsilateral a la lesión con 6-OHDA desde los cuatro días presentó mayor número de contactos dobles (gráfica 7B) y desde los 10 días mayor número de contactos triples con respecto al control (gráfica 7C). Asimismo, el caudado contralateral a la lesión presentó mayor número de contactos dobles a partir de los 60 días (gráfica 7B) y triples a partir de los 420 días (gráfica 7C). Además se puede apreciar, con respecto al número de contactos dobles (gráfica 7B) que el caudado contralateral presentó una curva con la misma inclinación que el caudado ipsilateral a la lesión, pero ésta es menos pronunciada. Las ratas viejas presentaron más contactos dobles y triples en comparación con el grupo control (gráficas 7 B y 7C).

DISCUSION

Nuestros datos no mostraron diferencias entre los caudados de los animales del grupo control en ninguno de los parámetros evaluados y a ninguno de los tiempos posteriores a la inyección de solución salina. Esto sugiere que no existe efecto de lesión por la sola introducción de la micropipeta e inyección de la salina.

El análisis ultraestructural de las alteraciones del neuropilo de los caudados ipsi y contralateral a los diferentes tiempos después de la lesión unilateral con 6-OHDA reveló que esta neurotoxina rápidamente induce alteraciones degenerativas en el núcleo caudado ipsilateral a la lesión. La mayoría de estas alteraciones se agravaron progresivamente, comenzándose a manifestar desde el tercer día alcanzando su máximo hacia los 420 días después de la lesión. Aunque en este estudio las alteraciones ultraestructurales se manifestaron desde el tercer día, Hattori y Fibiger (1982) reportaron la degeneración de terminales axónicas en el caudado ipsilateral a la lesión con 6-OHDA tan pronto como 24 horas posteriores a la inyección de la neurotoxina. En cuanto al caudado contralateral a la lesión, en la mayoría de los casos se observaron alteraciones similares al caudado ipsilateral, pero con distinto curso temporal, esto es retardando su inicio, y en algunos casos alcanzando a ser tan severas como en el caudado ipsilateral. Las alteraciones inducidas por la 6-OHDA en los caudados ipsilateral y contralateral a la lesión se caracterizaron, por el incremento del tamaño de los botones sinápticos, cambios en la distribución de las vesículas sinápticas, así como aumento en el número de contactos dobles y triples. Los dos parámetros evaluados en este estudio en los que el

caudado contralateral a la lesión no mostró alteraciones como las del caudado ipsilateral, fueron el tipo de contacto sináptico y la estructura de contacto postsináptica. Sin embargo fue evidente que desde los 120 días post lesión en adelante, en el caudado contralateral a la lesión se comenzaron a manifestar las alteraciones degenerativas, tendiendo hacia los valores observados en el caudado ipsilateral en estos dos parámetros analizados. Los caudados de las ratas viejas, también mostraron severas alteraciones ultraestructurales asociadas a los procesos neurodegenerativos por envejecimiento, dichas alteraciones fueron similares a las observadas en las ratas lesionadas.

INCREMENTO EN EL TAMAÑO DE LOS BOTONES SINÁPTICOS Y ALTERACION EN LA DISTRIBUCIÓN VESICULAR

Nuestros resultados confirman que la depleción unilateral de dopamina de la vía nigroestriatal provoca el incremento en el tamaño de los botones sinápticos de acuerdo a lo reportado en otros estudios. Ingham y colaboradores (1991) reportaron que al eliminar unilateralmente la vía nigroestriatal con 6-OHDA, el diámetro de los botones encefalinérgicos aumentó significativamente. Por su parte Pickel y colaboradores (1992), efectuaron lesiones unilaterales con esta misma neurotoxina en ratas neonatas, y reportaron que los botones inmunorreactivos a tirosina hidroxilasa también aumentaron de tamaño cuando las ratas lesionadas ya eran adultas. Además, estas observaciones han sido confirmadas mediante el análisis ultraestructural del núcleo caudado de pacientes con enfermedad de Parkinson (Colín-Barenque, 1994), en los que se reportaron alteraciones en el tamaño de los botones sinápticos. Dicho incremento también fue

evidente en el grupo de las ratas viejas.

Gran parte de los botones sinápticos analizados en el presente estudio muy probablemente no eran dopaminérgicos, ya que la lesión con 6-OHDA depleta al menos en un 90% los niveles de dopamina en el estriado --si los animales giran al menos 200 veces en 30 minutos (Ungerstedt, 1971d)--, por lo que presumiblemente los botones restantes se ven afectados por la ausencia de dopamina. Un factor en común entre los animales lesionados y el grupo de ratas viejas es la pérdida de dopamina en el estriado (Finch, 1973; Demarest et al. 1980; Osterburg et al. 1988; Hirschorn et al. 1982; Marshall et al. 1983; Timiras et al. 1984), lo cual pudo haber provocado el hinchamiento de los botones sinápticos. Una posible explicación de lo anterior, es la sugerencia de que la dopamina mantiene de alguna manera la integridad estructural de las membranas del sistema (Arbuthnott e Ingham, 1993). Entonces es posible que para compensar la pérdida dopaminérgica, los botones sinápticos restantes degeneran --se hinchan-- y ocupan mayor espacio. Otra posible explicación del aumento del tamaño de los botones sinápticos estudiados es que la pérdida del control fisiológico normal producida por la depleción de dopamina, altera el circuito ganglios basales-tálamo-corteza y con esto, todos los sistemas de neurotransmisión involucrados, lo cual se manifestaría morfológicamente por un aumento del tamaño de los botones sinápticos (Ingham et al. 1991) y pérdida de espinas dendríticas principalmente (Ingham et al. 1993). Además, se sabe que la actividad electrofisiológica de las neuronas estriatales regresa a sus niveles normales de respuesta después de un tiempo de lesión, aunque la dopamina no se haya sustituido y

aunque la supersensibilidad de los receptores a dopamina esté aún presente (Ungerstedt, 1971d; Arbuthnott et al. 1987b). Al parecer según Ingham y colaboradores (1993), el estriado compensa el incremento de la actividad provocado por la depleción de dopamina. Esta compensación en parte, podría ser el efecto de los cambios morfológicos que se observan; la pérdida de espinas por ejemplo, podría reducir la cantidad de excitación proveniente de la corteza. El aumento de tamaño de los botones sinápticos --al menos de los encefalinérgicos-- podría provocar que el efecto inhibitorio de algunos neurotransmisores se vea incrementado sobre sus blancos postsinápticos (Ingham et al. 1991). Estos cambios podrían permitir al estriado regresar a un balance, el cual podría evitar mayor daño sobre las neuronas estriatales restantes.

Por otra parte, en cuanto a la distribución de las vesículas sinápticas se observó, que el caudado ipsilateral a la lesión presentó principalmente distribución mixta de vesículas al igual que las ratas viejas, a diferencia de los caudados control, en los cuales se observó una baja incidencia en este tipo de distribución vesicular, presentando principalmente vesículas dispersas ocupando menos del 50% del botón sináptico. Estos resultados indican que la causa de que se hayan observado más botones con una distribución mixta de vesículas, sea probablemente consecuencia de la degeneración de los botones sinápticos que se manifiesta por el aumento del espacio intracitoplásmico, lo cual contribuiría al desarreglo de las vesículas sinápticas dentro del botón.

ALTERACIONES EN LOS BLANCOS POSTSINAPTICOS, TIPO DE CONTACTO Y NUMERO DE SINAPISIS.

Estudios ultraestructurales previos referentes a la sinaptología del caudado intacto, indican que las espinas de las neuronas espinosas medianas reciben aferencias de la corteza y del tálamo, y que este tipo de sinapsis forma el 85% de todas las sinapsis del estriado (Kemp y Powell, 1970; Gerfen, 1988), las cuales se caracterizan por ser sinapsis asimétricas con las cabezas de las espinas de estas neuronas (DiFiglia et al. 1980; Groves, 1980; Somogyi et al. 1981; Gerfen, 1988). Nuestros resultados mostraron que el caudado ipsilateral a la lesión presentó mayor número de contactos asimétricos pero, a diferencia de los datos obtenidos en la investigaciones con caudados intactos, las uniones sinápticas en nuestros resultados fueron principalmente axodendríticas (ver tabla 2), confirmando las observaciones de Ingham y colaboradores (1989, 1991, 1993) y Pickel y colaboradores (1992a). Lo cual proporciona una evidencia de que el caudado denervado presenta pérdida de espinas dendríticas (Ingham et al. 1989; Ingham et al. 1993). Otra evidencia de lo anterior es que encontramos disminución de contactos sinápticos simétricos axoespinosos en el caudado denervado (tabla 2) al igual que Ingham y colaboradores (1989, 1991, 1993) y Pickel y colaboradores (1992a), los cuales están relacionados con las aferencias provenientes del mesencéfalo y efectúan uniones sinápticas simétricas principalmente con los cuellos de las espinas y en menor proporción con las dendritas (DiFiglia et al. 1980; Wilson y Groves, 1980; Pickel et al. 1981; Bouyer et al. 1984; Freund et al. 1984; Gerfen, 1988). Además, las neuronas espinosas medianas

TABLA 2.

DIAS	CONTACTO SIMETRICO CON ESPINA		CONTACTO ASIMETRICO CON ESPINA		CONTACTO SIMETRICO CON DENDRITA		CONTACTO ASIMETRICO CON DENDRITA	
	C	I	C	I	C	I	C	I
CONT	12.2	12.3	14	13.8	12.4	12.6	11.4	11.6
3	12.4	9.6	14	12.8	12.6	12.4	11	15
4	12.4	8.6	14.2	13.6	12.4	11.8	11	15.6
10	12.2	7.4	13.8	12.4	12.6	13.2	11.4	16.2
20	12	7.6	14	12.2	12.6	13.4	11.4	17
40	12.2	6.8	13.6	12.4	12.8	13.4	11.4	17.4
60	12	6.2	13.6	12.2	13.2	12.8	11.2	18.8
120	11.8	5.8	13.6	9.2	12.8	15.4	11.6	20
420	8.5	5	9.5	8.5	15.2	14.8	14.4	23
RV	9.2	9.7	11	11.4	12.4	12.1	10	10.5

En esta tabla se muestra la comparación de las medias entre los caudados contralateral (C) e ipsilateral (I) con respecto a la estructura postsináptica y al tipo de contacto que predominaron a los diferentes tiempos después de la lesión con 6-OHDA, así como también las medias del grupo control (Cont) y las ratas viejas (RV).

tienen axones colaterales que contienen GABA/substancia P o GABA/encefalinas, estos axones también efectúan sinapsis simétricas con los cuellos de las espinas dendríticas o con las dendritas (Pasik et al. 1988; Gerfen, 1988; White et al. 1994). Existen otras aferencias con conexiones sinápticas similares a las anteriores, las cuales provienen de neuronas estriatales intrínsecas ya sean colinérgicas o somatostatinérgicas (Bolam, et al. 1984; Gerfen, 1988). Por lo que nuestros resultados no sólo dan evidencia de la probable pérdida de espinas, sino además de la alteración de la especialidad sináptica, ya que se encuentran mayor número de contactos sinápticos asimétricos axodendríticos (tabla 2).

Estos hallazgos también han sido confirmados por los resultados obtenidos en el análisis ultraestructural de cerebros de pacientes parkinsonianos (Forno y Norville, 1979; McNeill et al. 1988; Machado-Salas et al. 1989), quienes reportaron que las sinapsis analizadas fueron principalmente axodendríticas y asimétricas. Por lo que se considera que hay pérdida de contactos simétricos con espinas --característicos de los contactos dopaminérgicos-- ya que en el caudado ipsilateral a la lesión con 6-OHDA, hay al menos un 90% de pérdida dopaminérgica (Ungerstedt, 1971d). Lo anterior podría estar relacionado con el hecho de que en el caudado contralateral no hay pérdida aparente de terminales dopaminérgicas, conservándose las mismas características sinaptológicas que en el caudado control, por lo que el número de contactos que es característico de las sinapsis dopaminérgicas no se ve alterado, al menos hasta los 120 días después de la lesión.

La reducción en la densidad de espinas también ha sido demostrada en el núcleo caudado de gatos después de lesionar las vías aferentes talámicas o corticales al estriado (Kemp y Powell, 1971b); asimismo, Hattori y Fibiger (1982) al lesionar las vías corticoestriatal y nigroestriatal de ratas, encontraron pérdida de espinas dendríticas después de tres días de lesión, así como también se ha encontrado pérdida de espinas durante el envejecimiento del gato y del ratón (Levine et al. 1988; Rafols et al. 1989).

Por otra parte, el incremento en el número de sinapsis dobles en ambos caudados y triples en el ipsilateral y en los caudados de las ratas viejas, posiblemente se deba a

lo reportado por See y colaboradores en 1992, quienes trataron ratas con haloperidol y raclopride --los cuales bloquean crónicamente la transmisión dopaminérgica-- y observaron incremento en el número de "sinapsis perforadas", esto es, que la densidad sináptica es discontinua a través de la membrana postsináptica y entonces se observan varios contactos sinápticos con la misma estructura postsináptica donde antes había sólo uno. Otra posible explicación es que las terminales sinápticas remanentes establecen nuevos contactos sinápticos en compensación a la pérdida de los contactos dopaminérgicos. Sin embargo se considera necesario llevar a cabo nuevas investigaciones inmunocitoquímicas para poder conocer qué tipo de terminales son las que establecen los contactos dobles o triples o bien las sinapsis perforadas.

ALTERACIONES EN EL CAUDADO CONTRALATERAL

Las alteraciones en el caudado contralateral consistieron en incremento del tamaño de los botones sináptico, alteraciones en la distribución de las vesículas sinápticas e incremento en el número de contactos dobles, y a los 420 días de lesión además se observaron cambios en la estructura postsináptica y en la especialidad sináptica y aumento en el número de contactos triples. La explicación de lo anterior, podría deberse a las evidencias de que la vía dopaminérgica nigroestriatal proyecta ipsi y contralateralmente, siendo la proyección contralateral aproximadamente del 5% al 10% del número total de neuronas que proyectan al caudado ipsilateral (Fass y Butcher, 1981; Loughlin y Fallon, 1982). Entonces, la lesión unialateral podría provocar alteraciones en

el caudado contralateral a través de la pequeña proporción de células que proyectan al caudado no lesionado. Por otra parte, Castellanos y Rodríguez en 1991 reportaron mediante datos electrofisiológicos, que la actividad dopaminérgica nigroestriatal se encuentra bajo la influencia de la sustancia nigra contralateral, por lo que posiblemente en nuestro estudio, la sustancia nigra denervada influyó de alguna manera sobre la sustancia nigra intacta y provocó las alteraciones observadas en el caudado contralateral, sin embargo esta vía aún no ha sido demostrada.

Se considera que las alteraciones observadas en el caudado contralateral a los 420 días, además de ser consecuencia de la lesión con 6-OHDA, también podrían deberse al proceso de envejecimiento de los animales, ya que se ha reportado que durante el envejecimiento hay pérdida de espinas dendríticas e hinchamiento de los botones sinápticos (Ingham et al. 1989; Levine et al. 1988).

ALTERACIONES EN LOS CAUDADOS DE LAS RATAS VIEJAS

Se han hecho muchos intentos por demostrar la relación entre el sistema extrapiramidal y los déficits motores debidos a la edad (Drucker-Colín y García-Hernández, 1991; Emerich et al. 1993; García-Hernández et al. 1993) Los déficits motores observados en humanos y en animales viejos han sido asociados con la disfunción en la transmisión dopaminérgica, comparables con los observados durante la enfermedad de Parkinson (Finch, 1973; Demarest et al. 1980; Osterburg et al. 1981; Timiras et al. 1984; García-Hernández et al. 1993; Simón et al. 1994). Además de las alteraciones motoras,

se han observado cambios electrofisiológicos, morfológicos, bioquímicos y conductuales inherentes a la edad. En el presente trabajo se encontraron alteraciones morfológicas en el neuropilo del núcleo caudado de las ratas viejas comparables a las observadas en las ratas jóvenes lesionadas con 6-OHDA, exceptuando en el tipo de contacto sináptico donde los valores obtenidos fueron similares a los de los caudados control y al caudado contralateral. De estas alteraciones sólo se había reportado la pérdida de espinas dendríticas relacionadas con el envejecimiento (Ingham et al., 1989).

Cabe destacar que las alteraciones encontradas en los caudados de las ratas viejas en algunos casos, fueron menos pronunciadas que las observadas en los animales lesionados, lo que indica que la neurotoxina actúa inmediatamente, mientras que la degeneración observada en la vejez, es un proceso paulatino y natural que se va presentando a través del tiempo. No obstante, se sugiere que las alteraciones observadas en ambos casos son modelos útiles para la investigación de las enfermedades neurodegenerativas.

Los hallazgos encontrados en el presente experimento, no habían sido reportados anteriormente, esto es, el incremento del tamaño de los botones sinápticos, los cambios en la distribución vesicular y el aumento de los contactos dobles y triples, observados en el caudado ipsilateral, y comparados con los observados en el caudado contralateral, deben ser considerados en la interpretación de los resultados de las investigaciones en las que se utilice este modelo experimental de la enfermedad de Parkinson.

Finalmente, se debe hacer hincapié en cuanto al proceso degenerativo que se observa después de haber lesionado unilateralmente la vía nigroestriatal con 6-OHDA, ya que éste no presenta su degeneración máxima desde los primeros días después de la lesión; se observan cambios bruscos desde un inicio, sin embargo los valores máximos se alcanzan varios días después de la lesión. Lo cual indica, que las alteraciones ultraestructurales en el neuropilo del núcleo caudado denervado, presentan un patrón degenerativo cambiante, dependiente del tiempo, y que a los 120 días después de la lesión se empiezan a estabilizar. Estos hallazgos sugieren que este modelo experimental de la enfermedad de Parkinson es un modelo útil para estudiar las enfermedades neurodegenerativas, ya que además de lo anterior, las alteraciones observadas en los animales viejos -alteraciones naturales inherentes a la edad- son comparables con las observadas en las ratas lesionadas.

CONCLUSION

Nuestros resultados indican que los efectos de la lesión unilateral con 6-OHDA no son únicamente ipsilaterales, sino que también provoca cambios contralaterales. La lesión unilateral con dicha neurotoxina provoca alteraciones progresivas y permanentes en ambos caudados. Asimismo, las alteraciones inducidas por la neurotoxina en animales jóvenes son muy similares a los cambios neurodegenerativos causados por la degeneración natural del sistema nervioso durante el envejecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Adinolfi, A. M. y Pappas, G.D. (1968) The fine structure of the caudate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 133: 167-184.
- Adolfsson, R., Gottfries, C.G., Ross, B.E. y Winblad, B. (1979) Changes in brain catecholamines in patients with dementia of Alzheimer type. En: *BR. J. Psychiatry.* 135: 216-223.
- Albin, R.L., Young, A.B., y Penney, J.B. (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS.* 12,10, 366-375.
- Alexander, G. y DeLong, M.R. (1985) Microstimulation of the primate neostriatum: II Somatotopic organization of striatal microexcitatory zones and their relation to neuronal response properties. *J. Neurophysiol.* 53: 1417-1430.
- Alexander, G. y Crutcher, M.D. (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *TINS.* 13,7, 266-271.
- Al-Shabibi, U.M.H. y Davies, J.A. (1981) Glutamic acid decarboxylase (GAD) activity in the rat substantia nigra after discrete bilateral kainic acid-induced lesions of the caudate-putamen and globus pallidus: correlation with locomotor activity. *Brain Res.* 213: 460-466.
- Andén, N.E., Carlsson, A., Dahlström, A., Fuxe, K., Hillarp, N.A. y Larsson, K. (1964) Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci.* 3: 523-530.
- Andén, N.E., Dahlström, A., Fuxe, K., y Larsson, K. (1965) Further evidence for the presence of nigro- neostriatal dopamine neurons in the rat. *Am. J. Anat.* 116: 329-333.
- Andén, N.E. (1967) Effects of reserpine and tyrosine hydroxylase inhibitor on the monoamine levels in different regions of the rat central nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* 1: 1-15.
- Angulo, J.A. y McEwen, B.S. (1994) Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. *Brain Res. Rev.* 19: 1-28.
- Arai, H. y Emson, P. (1986) Regional distribution of neuropeptide K and other tachykinins (Neurokinin A, Neurokinin B and Substance P) in rat central nervous system. *Brain Res.* 399: 240-249.

- Arbilla, S., Nowak, J.Z. y Langer, S.Z. (1987) Dopamine receptor mediated inhibition of 3H-acetylcholine release. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) Neurotransmitter interactions in the basal ganglia. Raven Press, N.Y.
- Arbuthnott, G.W. (1978) Studies on the interactions between the substantia nigra and the neostriatum. En Roberts, J.P. (Ed.) Advances in biochemical psychopharmacology. Vol 19.
- Arbuthnott, G.W., Macleod, N.K., Brown, J.R., Wright, A.K., Rutherford A. y Ryman A. (1987) The action of 6-OH-dopamine on the striatonigral cells in the rat. En Inactivation of Hypersensitive Neurons, pp. 223-232. Alan R. Liss, N.Y.
- Arbuthnott, G.W. e Ingham, C.A. (1993) The thorny problem of what dopamine does in psychiatric disease. En: Arbuthnott, G.W. y Emson, P.C. (Eds.) Progress in Brain Research, Vol. 99 Elsevier Science Publishers B.V. p. 341-350.
- Arluison, M, Agid, Y. y Javoy, F. (1979) Dopaminergic nerve endings in the neostriatum of the rat-1. Identification by intracerebral injections of 5-hydroxydopamine. Neurosci. 3: 657-673.
- Arluison, M., Dietl, M. y Thibault, J. (1984) Ultrastructural morphology of dopaminergic nerve terminals and synapses in the striatum of the rat using tyrosine hydroxylase immunoreactivity: A topographical study. Brain Res. Bull. 13: 269-285.
- Austin, M. y Kalivas, P. (1990) Enkephalinergic and GABAergic modulation of motor activity in the ventral pallidum. J. Pharmacol. Exp. Ther. 252:1370-1377.
- Ballard, P.A., Langston, J.W. y Tetrud, J.W. (1985) Permanent human parkinsonism due to 1-metil-4-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP): Seven cases. Neurology 35: 949-956.
- Bartholini, G., Stadler, H., Gadea-Ciria, M. y Lloyd, K.G. (1976) Neuropharmacology 15: 515-519. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) Neurotransmitter interactions in the basal ganglia. Raven Press, N.Y.
- Bartholini, G. (1987) Functional neuronal relations in the basal ganglia and their clinical relevance. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) Neurotransmitter interactions in the basal ganglia. Raven Press, N.Y.
- Becker, J.B., Curran, E.J. y Freed, W.J. (1990) Adrenal medulla graft induced recovery of function in an animal model of Parkinson's disease: Possible mechanisms of action. Canadian J. of Psychology. 44(2) 293-310.

- Beckstead, R.M. (1985) Complementary mosaic distributions of thalamic and nigral axons in the caudate nucleus of the cat: Double anterograde labeling combining autoradiography and wheat germ-HRP histochemistry. *Brain Res.* 335: 153-159.
- Bernheimer, H., Birkmayer W., Hornykiewicz, O, Jellinger, K. y Seitelberger, F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington clinical morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 20, 415-455.
- Bichat, X. (1806) *Anatomic Générale appliquée á la physiologie et á la médecine (Paris)*
En: Foucault, M. (1978) El nacimiento de la clínica. Siglo XXI, México.
- Bishop, G.A., Chang, H.T. y Kitai, S.T. (1982) Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: An intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 7: 179-191.
- Bolam, J.P. y Smith, A.D. (1981) A second type of striatonigral neuron: A comparison between retrogradely labelled and Golgi stained neurons at the light and electron microscopical levels. *Neurosci.* 6: 2141-2157.
- Bolam, J.P., Somogyi, P., Takagi, H., Todor, I. y Smith, A.D. (1983) Localization of substance P-like immunoreactivity in neurons and nerve terminals in the neostriatum of the rat: a correlated light and electron microscopic study. *J. Neurocytol.* 12:325-344.
- Bolam, J.P., Smith, A.D. y Wainer, B.H. (1984) Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry. Golgi impregnation and electron microscopy. *Neurosci.* 12: 711-712.
- Bolam, J.P. e Izzo, P.N. (1987) Possible sites of transmitter interaction in the neostriatum: An anatomical approach. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia.* Raven Press, N.Y.
- Bolam, J.P. e Izzo, P.N. (1988) The postsynaptic targets of substance P-immunoreactive terminals in the rat neostriatum with particular reference to identified spiny striatonigral neurons. *Exp. Brain Res.* 70; 361-377.
- Bolam, J.P., Izzo, P.N. y Graybiel, A.M. (1988) Cellular substrate of the histochemically defined striosome/matrix system of the caudate nucleus: A combined Golgi and immunocytochemical study in cat and ferret. *Neurosci.* 24(3): 853-875.
- Bolam, J.P., Francis, C.M. y Henderson, Z. (1991) Cholinergic input to dopaminergic neurons in the substantia nigra: a double immunocytochemical study. *Neurosci.* 41(2/3): 483-494.

- Bouyer, J.J., Park, D.H., Joh, T.H. y Pickel, V.M. (1984) Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Res.* 302: 267-275.
- Braak, H. y Braak, E. (1982) Neuronal types in the striatum of man. *Cell Tissue Res.* 227: 319-342.
- Brauth, S.E., Reiner, A., Kitt, C.A. y Karten, H.J. (1983) The substance P- containing striato-tegmental path in reptiles: An immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.*, 219: 305-327.
- Brown, J.R. y Arbuthnott, G.W. (1983) The electrophysiology of dopamine (D₂) receptors: a study of the actions of dopamine on corticostriatal transmission. *Neuroscience* 10:349-355.
- Brownstein, M., Mroz, E., Kizer, J., Palkovitz, M. y Leeman, S. (1976) Regional distribution of substance P in the rat brain of the rat. *Brain Res.* 116:299-305.
- Buell, S.J. y Coleman, P.D. (1981) Quantitative evidence for selective dendritic growth in normal human aging but not in senile dementia. *Brain Res.* 214: 23-41.
- Burns, R.S., Chiueh, C., Markey, S.P., Ebert, M.H., Jacowitz, D.M. y Kopin, I.J. (1983) A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in pars compacta of the substantia nigra by MPTP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80: 4546-4550.
- Butcher, S.G. y Butcher, L.L. (1974) Origin and modulation of acetylcholine activity in the neostriatum. *Brain Res.* 71: 167-171.
- Calabresi, P., Mercuri, N.B., Sancesario, G. y Bernardi, G. (1993) Electrophysiology of dopamine-denervated striatal neurons. Implications for Parkinson's disease. *Brain*, 116, 433-452.
- Calne, D.B. (1978) Parkinsonism, clinical and neuropharmacologic aspects. *Postgrad. Med.* 64: 82-88. En: Di Chiara, G., Morelli, M. y Consolo, S. (Eds.) *Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions.* TINS, 17 (1994) 6.
- Carlsson, A., Lindquist, M. y Magnusson, T. (1957) Motor induced deficits by reserpine in young rats. *Nature.* 180: 1200-1204.
- Carlsson, A. (1981) Aging and brain neurotransmitters. *J. Neurochem.* 6: 67-81.

- Carlsson, M. y Carlsson, A. (1990) Interactions between Glutamatergic and monoaminergic system with the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *TINS*. 13,7, 272-276.
- Carpenter, M.B. (1976) Anatomical organization of the corpus striatum and related nuclei. En, Melvin, D. y Yahr, M.D. (Eds.). *The basal ganglia*. Raven Press, N.Y.
- Carpenter, M.B., Nakano, K. y Kim, R. (1976) Nigrothalamic projections in the monkey demonstrated by autoradiographic techniques. *J. Comp. Neurol.* 165: 401-416.
- Carpenter, M.B. (1981) Anatomy of the corpus striatum and brain stem integrating systems. En, Brooks, V. (ed.) *Handbook of Physiology: The nervous system, motor control*. American Physiological Society, Bethesda, MD.
- Carpenter, M.B. (1984) Interconnections between the corpus striatum and brain stem nuclei. En, McKenzie, J.S., Kemman, R.E. y Wilcock, L.M. (Eds.) *The basal ganglia structure and function*. Plenum Press, N.Y.
- Castellanos M.A. and Rodriguez M. (1991). Nigrostriatal dopaminergic cell activity is under control by substantia nigra of the contralateral brain side: Electrophysiological evidence. *Brain Res Bull*, 27: 213-218.
- Chang, H.T., Wilson, C.J. y Kitai, S.T. (1981) Single neostriatal efferent axons in the globus pallidus: A light and electron microscopic study. *Science*, 213: 915-918.
- Chang, H.T. y Kitai, S.T. (1982) Large neostriatal neurons in the rat: an electron microscopic study of gold-tone Golgi-stained cells. *Brain Res. Bull.* 8: 631-643.
- Chang, H.T., Wilson, C.J. y Kitai, S.T. (1982a) Single neostriatal efferent axons in the globus pallidus: A light and electron microscopic study. *Science*. 213: 918-918.
- Chang, H.T., Wilson, C.J. y Kitai, S.T. (1982b) A Golgi study of rat neostriatal neurons: Light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 208: 107-126.
- Cheramy, A., Romo, R. y Glowinski, J. (1987) Role of corticostriatal glutamatergic neurons in the presynaptic control of dopamine release. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia*. Raven Press, N.Y.
- Chiva, K., Trevor, A.J. Y Castagnoli, N. (1985) Active uptake of MPP+, a metabolite of MPTP, by brain synaptosomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 128: 1229-1232.
- Christensson-Nylander, M., Herrera-Marschitz, M., Staines, W., Hökfelt, T., Terenius, L., Ungerstedt, U., Cuervo, C., Oertel, W.H. y Goldstein, M. (1986) Striato-nigral dynorphin

and substance P pathways in the rat. I. Biochemical and immunohistochemical studies. *Expl. Brain Res.* 64: 169-192.

- Colín-Barenque, L. (1994) Estudio morfológico del núcleo caudado del ser humano normal y con enfermedad de Parkinson: Un estudio con el método de Golgi y microscopía electrónica. Tesis de Maestría.

- Colpaert, F.C. (1987) Pharmacological characteristics of tremor, rigidity and hypokinesia induced by reserpine in rat. *Neuropharmacology.* 26: 1431-1440.

- Cooper, P.E., Fernstrom, M.H., Rorstad, O.P., Leeman, S.E. y Martin, J.B. (1981) The regional distribution of somatostatin, substance P and neurotensin in human brain. *Brain Res.* 218: 219-232.

- Coté, L. y Crutcher, M.D. (1991) Motor functions of the basal ganglia and diseases of transmitter metabolism. En, Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jessell, T.M. (Eds.) *Principles of neural science.* Elsevier, USA.

- Crutcher, M.D. y DeLong, M.R. (1984) Single cell studies of the primate putamen I: Functional organization. *Exp. Brain Res.* 53: 233-243.

- Cuello, A.C. (1987) Cholinergic components of the basal ganglia. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia.* Raven Press, N.Y.

- Dahlström, A., y Fuxe, K. (1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 236 (62): 5-55.

- Davies, J. y Dray, A. (1976) Substance P in substantia nigra. *Brain Res.* 107: 623-627.

- DeBoer, P., Abercrombie, E.D., Heeringa, M. y Westerink, B.H.C. (1993) Differential effect of systemic administration of bromocriptine and L-Dopa on the release of acetylcholine from striatum of intact and 6-OHDA-treated rats. *Brain Res.* 608: 198-203.

- DeLong, M.R. (1974) Motor functions of the basal ganglia: Single unit activity during movement. En: *Neurosciences, 3th study program.* Schmitt, F.O. y Worden, F.G. (Eds.) Cambridge; MIT Presss, 319-324.

- DeLong, M.R. and P.L. Strick (1974) Relation of basal ganglia, cerebellum, and motor cortex units to ramp and ballistic limb movements. *Brain Res.* 71:327-335.

- DeLong, M.R. y Georgopoulos, A.P. (1981) Motor Functions of the basal ganglia. En, Brookhard, J., Mouncastle, V.B, Brooks, V.B. y Geiger, S.R. (Eds.) *Handbook of*

physiology. American Physiological Society.

- DeLong, M.R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS*, 13,7, 281-285.
- Demarest, K.T., Riegler, G.D. y Moore, K.E. (1980) Characteristic of dopaminergic neurons in aged male rats. *Neuroendocrinology*. 31: 222-227.
- Deniau, J., Hammond, C., Ritzk, A. y Feger, J. (1978) Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): evidences for the existence of branched neurons. *Exp. Brain Res.* 32: 409-422. En: Angulo, J.A. y McEwen, B.S. (1994) Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. *Brain Res. Rev.* 19: 1-28.
- Deniau, J. and Chevalier, G. (1985) Desinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striatonigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res.* 334: 227-233. En: Angulo, J.A. y McEwen, B.S. (1994) Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. *Brain Res. Rev.* 19: 1-28.
- Desban, M., Kemel, M.L., Glowinski, J. y Gauchy, C. (1993) Spatial organization of patch and matrix compartments in the rat striatum. *Neurosci.* 57(3): 661-671.
- Descarries, L., Bosler, O., Berthelet, F., y Des Rosiers, M.H. (1980) Dopaminergic nerve endings visualized by high resolution autoradiography in adult rat neostriatum. *Nature*. 284: 620-622.
- Descarries, L., Soghomonian, J., Garcia, S., Doucet, G. y Bruno, J.P. (1992) Ultrastructural analysis of the serotonin hyperinnervation in adult rat neostriatum following neonatal dopamine denervation with 6-hydroxydopamine.
- Dewar, D., Jenner, P. y Marsden, C. (1987) Effects of opioid agonist drugs on the in vitro release of [³H]GABA, [³H]dopamine and [³H]5-HT from slices of rat globus pallidus. *Biochem. Pharmacol.* 36:1738-1741.
- Di Chiara, G., Imperato, A. y Mulas, A. (1987) Preferential stimulation of dopamine release in the mesolimbic system: A common feature of drugs of abuse. En: Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia*. Raven Press, N.Y.
- Di Chiara G. y Morelli, M. (1993) Dopamine-Acetylcholine-Glutamate interactions in the striatum. A working hypothesis. En: Narabayashi, H., Nagatsu, T., Yanagisawa, N. y Mizuno, Y. (Eds.) *Advances in Neurology*. Vol. 60. Raven Press, N.Y.

- Di Chiara, G., Morelli, M. y Consolo, S. (1994) Modulatoru functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *TINS*, 17 (6).
- DiFiglia, M., Pasik, T. y Pasik, P. (1976) A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Bain Res.* 114:245-256.
- DiFiglia, M., Pasik, T. y Pasik, P. (1980) Ultrastructure of Golgi-impregnated and Gold-toned spiny and aspiny neurons in the monkey neostriatum. *J. Neurocytol.* 9: 471-492.
- DiFiglia, M., Aronin, N. y Martin J.B. (1982) Light and electron microscopic localization of immunoreactive Leu-enkephalin in the monkey basal ganglia. *Neurosci.* 2(3): 303-320.
- Dimova, R., Vuillet, J., y Seite, R. (1980) Study of the rat neostriatum using a combined Golgi-electron microscope technique and serial sections. *Neurosci.* 5: 1581-1596.
- Divac, I. (1977) Does the neostriatum operate as a functional entity? En: Cools, A.R.; Lohman, A.H.M. y Van den Bercken, J.H.L. (Eds.) *Psychobiology of the striatum* Amsterdam; Elsevier. p 21-30.
- Donzati, B.A., Hite, J.F. y Yamamoto, B.K. (1993) Extracellular glutamate levels increase with age in the lateral striatum: potential involvement of presynaptic D-2 receptors. *Synapse.* 13: 376-382.
- Drucker-Colín R. and García-Hernández F. (1991). A new motor test sensitive to aging and dopaminergic function. *Journal of Neuroscience Methods*, 39: 153-161.
- Dubé, L. y Descarries, L. (1987) Morphological features of GABA-containing neostriatal neurons projecting to the substantia nigra. *Neurosci.* 22: S798.
- Duvoisin, R.C. (1976) Parkinsonism: Animal analogues of human disorder. En, Yhar, M.D. (Ed.) Raven Press, N.Y. Pp. 293-302.
- Emerich D.F., Mcdermott P., Krueger P., Banks M., Zhao J., Marszalkowsky J., Frydel B., Winn S.R. and Sanberg P.R. (1993). Locomotion of aged rats: Relationship to neurochemical but not morphological changes in nigrostriatal dopaminergic neurons. *Brain Res Bull*, 32: 477-486.
- Fallon J.H. and Loughlin S.E. (1985). *Substantia Nigra*. Paxinos G. (Ed) *The rat Nervous System. Vol 1 Forebrain and Midbrain*. Academic Press. Australia (1985).
- Fass, B. y Butcher, L.L. (1981) Evidence for a crossed nigrostriatal pathway in rats. *Neurosci. Lett.* 22: 109-113.

- Ferrier, D. (1876) The functions of the brain. Smith, Elder, and Co.; London. En: Schneider, J.S. (1987) Functions of the basal ganglia: An overview. En Lidsky, T.I. (Ed.) Basal Ganglia and Behavior. Sensory aspects of motor functioning. Hans Huber, Publishers. NY.
- Finch, C.E. (1973) Catecholamine metabolism in the brains of aging male mice. *Brain Res.* 52: 261-276.
- Fornaguera, J., Schwarting, R.K.W., Boix, F. y Huston, J.P. (1993) Behavioral indices of moderate nigro-striatal 6-hydroxydopamine lesion: A preclinical Parkinson's model. *Synapse* 13: 179-185.
- Forno,L.S. y Norville,R.L. (1979) Ultrastructure of the neostriatum in Huntington's and Parkinson's disease. *Advances in Neurology.* 23, 123-135.
- Forno, L.S. (1982) Movement Disorders. Butterworth Scientific, London. P. 25. En: García-Hernández, F. y Massieu-Trigo, L. Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances Teóricos y Experimentales. *Ciencia*, 44: 455-472.
- Foucault, M. (1978) El nacimiento de la clínica. Siglo XXI, México.
- Fox, C.A., Andrade, A.N., Schwyn, R.C. y Rafol, S.J.A. (1971) The aspiny neurons and the glia in the primate striatum: A Golgi and electron microscopic study. *J. Hirnforsch.* 13: 341-362.
- Fox, C.A., Rafols, J.A. y Cowan, W.M. (1975) Computer measurements of axis cylinder diameters of radial fibers and "comb" bundle fibers. *Comp. Neurol.* 159: 201-224.
- Freeman, G.B. y Gibson, G.E. (1987) Selective alterations of mouse brain neurotransmitter release with age. *Neurobiol. Aging.* 8: 147-152.
- Freund, T.F., Powell, J.F. y Smith, A.D. (1984) Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neurosci.* 13(4): 1189-1215.
- Fuxe, K., Hökfelt, t., y Nilsson, O. (1964) Observations on the cellular localization of dopamine in the caudate nucleus of the rat. *Z. Zellforsch.* 63: 701-706.
- Fuxe, K., Hökfelt, t., y Nilsson, O. (1965) A fluorescence and electronmicroscopic study on certain brain regions rich in monoamine terminals. *An. J. Anat.* 117: 33-46.
- Fuxe, K., Agnati, L.F., Zoli, M., Härfstrand, A., Ögren, S.O., Pich, E.M., Zini, I. y Goldstein, M. (1987) Morphometrical and microdensitometrical studies on the mosaic

organization of the striatum. Focus on neuropeptide/dopamine transmitter interactions at the pre- and postsynaptic level. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) Neurotransmitter interactions in the basal ganglia. Raven Press, N.Y.

- Galarraga, E., Bargas, J., Martínez-Fong, D. y Aceves, J. (1987) Spontaneous synaptic potentials in dopamine-denervated neostriatal neurons. *Neurosci. Lett.* 81: 351-355.

- García-Hernández F., Pacheco-Cano M.T. and Drucker-Colín R. (1993). Reduction of motor impairment by adrenal medulla transplants in aged rats. *Physiol and Behavior*, 54: 589-598.

- Gerfen, C.R. (1984) The neostriatal mosaic: Compartimentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature*. 311:461-464.

- Gerfen, C.R. (1985) The neostriatal mosaic I. Compartimental organization of projectios from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.* 236: 454-476.

- Gerfen, C.R. (1987) The neostriatal mosaic: The reiterated processing unit. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) Neurotransmitter interactions in the basal ganglia. Raven Press, N.Y.

- Gerfen, C.R. (1988) Synaptic organization of the striatum. *Jour. Electron Microscopy Tech.* 10: 265-281.

- Gerfen, C.R. y Young, W.S. (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: An in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res.* 460: 161-167.

- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, I.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J. y Sibley, D.Y. (1990) D₁ y D₂ dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, 250:1429-1431.

- Gerfen, C.R. (1992) D₁ and D₂ dopamine receptor regulation of striatonigral and striatopallidal neurons. *seminars in The Neurosciences*, 4(2): 109-119.

-Gibb, W.R.G. y Lees, A.J. (1991) Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal suboculations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg Psych.* 54, 388-396.

- Goldman, P.S. y Nauta, W.J.H. (1977) An intricately pttened prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 171: 369-385.

- Goldman-Rakic, P.S. y Selemon, D.L. (1990) (Eds.) Basal ganglia research. *TINS* 13:

241-307.

- Gowers, K. (1887) *Réflexions pratiques sur les dangers des systèmes en médecine*. Paris. En: Schneider, J.S. (1987) Functions of the basal ganglia: An overview. En Lidsky, T.I. (Ed.) Basal Ganglia and Behavior. Sensory aspects of motor functioning. Hans Huber, Publishers. NY.
- Gravenland, G., Williams, R.S. y DiFiglia, M. (1985) A Golgi study of the human neostriatum neurons and afferent fibers. *J. Comp. Neurol.* 234: 317-333.
- Graybiel, A.M., Pickel, V.M., Joh, T.J., Reis, D.J. y Ragsdale, C.W. (1981) Direct demonstration of a correspondence between dopamine islands and acetylcholinesterase patches in the developing striatum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77: 1214-1219.
- Graybiel, A.M. y Ragsdale, C.W. (1983). Biochemical anatomy of the striatum. En: Emson, P.C. (Ed.) *Chemical Neuroanatomy*. Raven Press. 427-504.
- Graybiel, A.M. (1990a) The basal ganglia and the initiation of movement. *Rev. Neurol.* 146, 10, 570-574.
- Graybiel, A.M. (1990b) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *TINS*, 13,7, 244-254.
- Greenamyre, J.T. (1993) Glutamate-dopamine interactions in the basal ganglia: relationship to Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 91: 255-269.
- Grofova, I. (1975) The identification of striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 91: 286-291.
- Groves, P.M. (1980) Synaptic endings and their postsynaptic targets in neostriatum: synaptic specializations revealed from analysis of serial sections. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77(11): 6926-6929.
- Groves, P.M. (1983) A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement. *Brain Res. Rev.* 5: 109-132.
- Groves, P.M., Linder, J.C. y Young, S.J. (1994) 5-hydroxydopamine-labeled dopaminergic axons: three-dimensional reconstructions of axons, synapses and postsynaptic targets in rat neostriatum. *Neurosci.* 58(3) 593-604.
- Haber, S.N. y Watson, S.J. (1985) The comparative distribution of enkephalin, dinorphin and substance P in human globus pallidus and basal forebrain. *Neurosci.* 14: 1011-1024.

- Han, Z., Kuyatt, B.L.; Kochman, K.A.; DeSouza, E.B. y Roth, G.S. (1989) Effect of aging on concentrations of D₂-receptor-containing neurons in the rat striatum. *Brain Res.* 498:299-307.
- Hattori, T., Fibiger, H.C., McGeer, P.L. y Maler, L. (1973) Analysis of the fine structure of dopaminergic nigrostriatal projection by electron microscopic autoradiography. *Exp. Neurol.* 41:599-611.
- Hattori, S.N., McGeer, E.G. y McGeer, P.L. (1976) Synaptic morphology in the neostriatum of the rat. Possible serotonergic synapse. *Neurochem. Res.* 1: 451-467.
- Hattori, T. y Fibiger, H.C. (1982) On the use of lesions of afferents to localize neurotransmitter receptor sites in the striatum. *Brain Res.* 238, 245-250.
- Heikkila, R. Y Cohen, G. (1971) *Science*, 172, 1257-1258. En: García-Hernández, F. y Massieu-Trigo, L. *Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances Teóricos y Experimentales.* *Ciencia*, 44: 455-472.
- Herkenmhan, M. y Pert, C.B. (1981) Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*, 291.
- Herrera-Marschitz, M., Christensson-Nylander, I, Sharp, T., Staines, W., Reid, M., Hökfelt, T., Terenius, L. y Ungerstedt, U. (1986) Striato-nigral dinorphins and substance P in the rat. *Exp. Brain Res.* 64, 193-207.
- Hernández-López, S., Góngora-Alfaro, J.L., Martínez-Fong, D. y Aceves, J. (1992) A cholinergic input to the substantia nigra pars compacta increases striatal dopamine metabolism measured by in vivo voltammetry. *Brain Res.* 598: 114-120.
- Hirachorn, I.D., Makman, M.J., Sharpless, N.S. (1982) Dopamine receptor sensitivity following nigrostriatal lesions in the aged rat. *Brain Res.* 234: 357-368.
- Hirschorn, I.D., Makman, H.D. y Sharpless, N.S. (1982) Dopamine receptor sensitivity following nigrostriatal lesions in aged rats. *Brain Res.* 234: 257-368.
- Hoffer, B.J., Greg, R., Parfitt, K., Freedman, R. y Bickford-Wimer, P.C. (1988) Age-related changes in cerebellar noradrenergic function. En: Joseph, J.A. (Ed.) *Central determinants of aged-related declines in motor function.* *Ann. New York Acad. Sci.* 515: 269-286.
- Hökfelt, T. y Ungerstedt, U. (1969) Electron and fluorescence microscopical studies on the nucleus caudatus putamen of the rat after unilateral lesions of ascending nigro-neostriatal dopamine neurons. *Acta Physiol. Scand.* 76, 415-426.

- Hökfelt, T., Elde, R., Johansson, O., Terenius, L. y Stein, L. (1977) Distribution of enkephalin immunoreactive cell-bodies in the rat central nervous system. *Neurosci. Lett.* 5: 25-31.
- Holman, R.B., Vogt, M. (1972) Release of 5-hydroxytryptamine from caudate nucleus and septum. *J. Physiol.* 223: 243-254.
- Hong, J.S., Yang, H.Y., Racagni, G. y Costa, E. (1977) Projections of substance P containing neurons from neostriatum to substantia nigra. *Brain Res.* 122(3): 541-544.
- Hoover, J.E. y Strick, P.L. (1993) Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 259: 819-821.
- Hornikiewickz, O. (1966) Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.* 18: 925-964.
- Hornikiewickz, O. (1983) Dopamine changes in the aging human brain: Functional considerations. *Aging* 23: 9-14.
- Ingham, C.A., Hood, C.H. y Arbuthnott, G.W. (1989) Spine density on neostriatal neurons change with 6-hydroxydopamine lesions and with age. *Brain Res.* 503: 334-338.
- Ingham, C.A., Hood, S.H. y Arbuthnott, G.W. (1991) A light and electron microscopical study of enkephalin-immunoreactive structures in the rat neostriatum after removal of the nigrostriatal dopaminergic pathway. *Neurosci.* 42(3): 715-730.
- Ingham, C.A., Hood, S.H., VanMaldegen, B., Weenink, A. y Arbuthnott, G.W. (1993) Morphological changes in the rat neostriatum after unilateral 6-hydroxydopamine injections into the nigrostriatal pathway. *Exp. Brain Res.* 93, 17-27.
- Iversen, S.D. (1974) 6-hydroxydopamine: A chemical lesion technique for studying the role of amine neurotransmitters in behavior. En: Schmitt, F.O. y Worden, F.G. (Eds.) *The neurosciences. Third Study Program. The MIT Press, Cambridge, Mass.*
- Iversen, S.D. (1977) Brain dopamine systems and behavior. En: Iversen, L.L.; Iversen, S.D. y Snyder S.H. (Eds.) *Handbook of Psychopharmacology. New York: Plenum.* p. 333-384.
- Jaskiw, G.E. y Weinberger, D.R. (1992) Dopamine and schizophrenia- cortically corrective perspective. En: *Seminars in The Neurosciences*, 4(2): 179-188.
- Jayaraman, A. (1985) Organization of thalamic projections in the nucleus accumbens and the caudate nucleus in cats and its relation with hippocampal and other subcortical

afferents. *J. Comp. Neurol.* 231: 396-420.

- Jedrzejewska, A., Wierzba-Bobrowicz, T., Olejniczak, P., Poszwinska, Z. y Dymecki, J. (1990) Ultrastructure and immunocytochemistry of left and right nigrostriatal system after lesion of right side of substantia nigra of rat. *Adv. Neurol.* 53: 41-49.

- Jellinger, K. (1990) New developments in the pathology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 45: 1-18.

- Jenkyn, L.R. y Reeves, A.G. (1981) Neurologic signs in uncomplicated aging (senescence). *Semin. Neurol.* 1: 21-30.

- Jenner, P. (1989) Clues to the mechanism underlying dopamine cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. Special Suppl.* 22-28.

- Johnson, T.N. y Rosvold, H.E. (1971) Topographic projections on the globus pallidus and the substantia nigra of selectively placed lesions in the precommissural caudate nucleus and putamen in the monkey. *Exp. Neurol.* 33: 584-596.

- Jones, E.G., Coutler, J.D., Burton, H. y Porter, R. (1977) Cell origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex in monkeys. *J. Comp. Neurol.* 173: 53-80.

- Joyce, N.J. (1991a) Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine I. Effects of intranigral or intracerebroventricular 6-hydroxydopamine lesions of the mesostriatal dopamine system. *Exp. Neur.* 113: 261-276.

- Joyce, N.J. (1991b) Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine II. Effects of 6-hydroxydopamine or colchicine microinjections in to the VTA or reserpine treatment. *Exp. Neur.* 113: 277-290.

- Joyce, N.J. (1993) Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine III. Results in Parkinson's Disease cases. *Brain Research*, 600, 156-160

- Kalivas, P., Widerlov, E., Stanley, D., Bruse, G. y Prange, A. (1983) Enkephalin action on the mesolimbic system: a dopamine-dependent and a dopamine-independent increase in locomotor activity. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 227:229-237.

- Kalivas, P. (1985) Interactions between neuropeptides and dopamine neurons in the ventromedial mesencephalon. *Neurosci. Beh. Rev.* 9:573-587.

- Kalivas, P. y Stewart, J. (1991) Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress- induced sensitization of motor activity. *Brain Res. Rev.* 16:223-244.
- Kane, J.M., Weinhold, P., Kinon, B., Wegner, J. y Leader, M. (1982) Prevalence of abnormal involuntary movements (spontaneous dyskinesias in the normal elderly). *Psychopharmacology.* 77: 105-108.
- Karle, E.J., Anderson, K.D. y Reiner, A. (1994) Dopaminergic terminals form synaptic contacts with enkephalinergic striatal neurons in pigeons: An electron microscopic study. *Brain Res.* 646: 149-156.
- Kelly, A., Cador, M., y Stinus, L. (1985) Behavioral analysis of the effect of substance P injected into the ventral mesencephalon on investigatory and spontaneous motor behavior in the rat. *Psychopharmacology.* 85:37-46.
- Kemp, J.M. (1968) An electron microscopic study of the termination of afferent fibers in the caudate nucleus. *Brain Res.* 11: 464-467.
- Kemp J.M. and Powell T.P.S. (1970). Cortico-Striate projections in the monkey. *Brain Res.* 93: 525- 546.
- Kemp, J.M. y Powell, T.P.S. (1971a) The structure of the caudate nucleus of the cat. Light and electron microscopy. *Phil. Trans Roy. Soc. Lond. Ser. B.* 262: 383-401.
- Kemp, J.M. y Powell, T.P.S. (1971b) The termination of fibres from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines in the caudate nucleus: a study with Golgi method. *Phil. Trans Roy. Soc. Lond. Ser. B.* 262:429-439.
- Kim, R., Nakano, K., Jayarama, A. y Carpenter, M.B. (1976) Projections of the globus pallidus and adjacent structures: An autoradiographic study in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 169: 263-290.
- Kita, H. y Kitai, S. (1988) Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: Their morphological types and populations. *Brain Res.*, 447: 346-352.
- Kitai, S.T., Kocsis, J.D. y Wood, J. (1976) Origin and characteristics of the cortico-caudate afferents: an anatomical and electrophysiological study. *Brain. Res.* 118: 137-141.
- Klockgether, T. y Turski, L. (1990) NMDA antagonists potentiate antiparkinsonian actions of L-DOPA in monoamine-depleted rats. *Ann. Neurol.* 28: 539-546.
- Kocsis, J.D., Sugimori, M. y Kitai, S.T. (1977) Convergence of excitatory synaptic inputs

to caudate spiny neurons. *Brain Res.* 124: 403-413.

- Kocsis, J.D. y Kitai, S.T. (1977) Dual excitatory inputs to caudate spiny neurons from substantia nigra stimulation. *Brain Res.* 138: 271-283.

- Kornhuber, H.H. (1974) Cerebral cortex, cerebellum, and basal ganglia: An introduction to their motor functions. En: *Neurosciences, Third study Program.* F.O. Scmitt and F.G. Worden (Eds.) Cambridge: MIT Press, 1974. 267-280.

- Kowalsky, C. y Giraud, P. (1993) Dopamine decreases striatal enkephalin turnover and proenkephalin messenger RNA abundance via D2 receptor activation in primary striatal cell cultures. *Neurosci.* 53(3): 665-672.

- Kramer, G., Breese, G., Prange, A., Moran, E., Lewis, J., Kemnitz, J., Bushell, P., Howard, J. y McKinney, W. (1981) Use of 6-hydroxydopamine to deplete brain catecholamines in the rhesus monkey: Effects on urinary metabolites and behavior. *Psychopharmacol.* 7:1-11.

- Kubota, Y., Inagaki, S. y Kito, S. (1986) Innervation of substance P neurons by catecholaminergic terminals in the neostriatum. *Brain Res.* 375: 163-167.

- Kubota, Y., Inagaki, S., Kito, S. y Wu, J. (1987) Dopaminergic axons directly make synapses with GABAergic neurons in the rat neostriatum. *Brain Res.* 406: 147-156.

- Kunzle, H. (1975) Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res.* 88:195-210.

- Kunsle, H. (1978) An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *Macaca fascicularis*. *Brain Behav. Evol.* 15: 185-234.

- Kuo, J.S. y Carpenter, M.B. (1973) Organization of pallido-thalamic projections in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 151: 201-236.

- Lanca, A.J., Boyd, S., Kolb, B. y Van Der Kooy, D. (1986) The development of a patchy organization of the rat striatum. *Dev. Brain Res.* 27: 1-10.

- Langston, J.W., Forno, L.S., Rebert, C.S. e Irwin, I. (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of MPTP in the squirrel monkey. *Brain Res.* 292:390-394.

- Langston, J.W., Irwin, I. y Ricaute, G.A. (1987) Neurotoxins, parkinsonism and Parkinson's disease. *Pharm. Ther.* 32, 19-49.

- Larish, D.D., Martin, P.E. y Mungiole, M. (1988) Characteristic patterns of gait in the healthy old. En: Joseph, J.A. (Ed.) Central determinants of aged-related declines in motor function. *Ann. New York Acad. Sci.* 515:145-160.
- Lee, J.M., McLean, S., Maggio, J., Zamir, N., Roth, R., Eskay, R. and Bannon, M. (1986) The localization and characterization of substance P and substance K in striatonigral neurons. *Brain Res.* 371:152-154.
- Levine, M.S. (1988) Neurophysiological and morphological alterations in caudate neurons in aged cats. En: Joseph, J.A. (Ed.) Central determinants of aged-related declines in motor function. *Ann. New York Acad. Sci.* 515: 314-328.
- Levine, M.S., A.M. Adinolfi, R.S. Fisher, C.D. Hull, D. Guthrie y N.A. Buchwald. (1988) Ultrastructural alterations in caudate nucleus in aged cats. *Brain Res.* 440: 267-279.
- Lewy, F.H. (1912) *Handbuch der Neurologie*. Springer, Berlin. p. 920 En: García-Hernández, F. y Massieu-Trigo, L. *Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances Teóricos y Experimentales*. *Ciencia*, 44: 455-472.
- Li, S., Sivam, S., McGinty, J., Jiang, H., Douglass, J., Calavetta, L. y Hong, J. (1988) Regulation of the metabolism of striatal dynorphin by dopaminergic system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246: 403-408.
- Liles, S.L. y Updyke, V. (1985) Projection of the digit and wrist area of precentral gyrus to the putamen: Relation between topography and physiological properties of neurons in the putamen. *Brain Res.* 339: 245-255.
- Llinsky, L., Jouandet, M.L. y Goldman-Rakic, P.S. (1985) Autoradiographic studie of the nigrothalamic projections in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 236: 315-330.
- Loughlin, S. E. y Fallon, J.H. (1982) Mesostriatal projections from ventral tegmentum and dorsal raphe: Cells project ipsilaterly or contralaterally but not bilaterally. *Neurosci. Lett.* 32- 11-16.
- Louillot, A., Taghzouti, K., Deminiere, J.M., Simon, H. y Le Moal, M. (1987) Dopamine and behavior: functional and theoretical considerations. En: Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia*. Raven Press, N.Y.
- Lloyd, K.G., Davidson, L. y Hornykiewicz, O. (1975) The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of L-DOPA therapy. *J. Pharmacol.* 195: 453-464.
- Machado-Salas, J., Ibarra, O., Martínez-Fong, D., Cornejo, A., Aceves, J. y Kuri, J. (1990) Degenerative ultrastructural changes observed in the neuropil of the caudate nuclei from

Parkinson's disease patients. *Stereotact. Func. Neurosurg.* 54+55, 297-305.

- Magendie, F. (1830) *Lecons sur les fonctions et les maladies du systeme nerveux*. Paris: James. En: Schneider, J.S. (1987) *Functions of the basal ganglia: An overview*. En Lidsky, T.I. (Ed.) *Basal Ganglia and Behavior. Sensory aspects of motor functioning*. Hans Huber, Publishers. NY.

- Maler, L., Fibiger, H.C. y McGeer, P.L. (1973) Demonstration of the nigrostriatal projection by silver staining after nigral injections of 6-hydroxydopamine. *Exp. Neur.* 40, 505-515.

- Marcotte, E.R., Sullivan, R.M. y Mishra, R.K. (1994) Striatal G-proteins: Effects of unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Neurosci. Lett.* 169: 195-198.

- Marsden, C.D. (1992) Dopamine and basal ganglia disorders in humans. *Seminars in The Neurosciences.* 4(2): 171-178.

- Marshall, J.F., Drew, M.C. y Neve, K.A. (1983) Recovery of function after mesotelencephalic dopaminergic injury in senescence. *Brain Res.* 259: 249-260.

- Marshall, J.F. y Joyce, J.N. (1988) Basal ganglia dopamine receptor autoradiography and age-related movement disorders. En: Joseph, J.A. (Ed.) *Central determinants of aged-related declines in motor function*. *Ann. New York Acad. Sci.* 515: 215-225.

- Martone, M.E., Armstrong, D.M., Young, S.J. y Groves, P.M. (1993) Cholinergic neurons are distributed preferentially in areas rich in substance P-like immunoreactivity in the caudate nucleus of the adult cat. *Neurosci.* 56,3; 567-579.

- McGeer, P.L. y McGeer, E.G. (1975) Evidence for glutamic acid decarboxylase-containing neurons in the neostriatum. *Brain Res.* 91: 331-335.

- McGeer, P.L. y McGeer, E.G. (1993) Neurotransmitters and their receptors in the basal ganglia. En: Narabayashi, H., Nagatsu, T., Yanagisawa, N. y Mizuno, Y. (Eds.) *Advances in Neurology*. Vol. 60. Raven Press, N.Y.

- McLeod, N.K., Ryman, A. y Arbuthnott, G.W. (1990) Electrophysiological properties of nigrothalamic neurons after 6-hydroxydopamine lesions in the rat. *Neurosci.* 38 (2): 447-456.

- McNeill, T.H., Brown, S.A., Rafols, J.A. y Shoulson, I. (1988a) Atrophy of medium spiny striatal dendrites in advanced Parkinson's disease. *Brain Research*, 455, 148-152.

- McNeill, T.H., Koek, L.L., Brown, S.A. y Raffols, J.A. (1988b) Age-related changes in the nigrostriatal system. En: Joseph, J.A. (Ed.) *Central determinants of aged-related declines*

in motor function. *Ann. New York Acad. Sci.* 515:239-248.

- Mensah, P.L. (1980) Distribution of the largest neurons in mouse caudate-putamen nucleus: Its position in large cell-medium cell clusters. *Exp. Brain Res.* 3: 267-271.

- Mettler, F.A. (1942) Relation between pyramidal and extrapyramidal functions. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 21:150-227. En: DeLong, M.R. y Georgopoulos, A.P. (1981) *Motor Functions of the basal ganglia.* En: Brookhard, J., Mouncastle, V.B, Brooks, V.B. y Geiger, S.R. (Eds.) *Handbook of physiology.* American Physiological Society.

- Meyers, R. (1952) The extrapyramidal system. An inquiry into the validity of the concept. *Neurology* 2: 627-655. En: DeLong, M.R. y Georgopoulos, A.P. (1981) *Motor Functions of the basal ganglia.* En: Brookhard, J., Mouncastle, V.B, Brooks, V.B. y Geiger, S.R. (Eds.) *Handbook of physiology.* American Physiological Society.

- Miller, R. y Beninger, R.J. (1991) On the interpretation of asymmetries of posture and locomotion produced with dopamine agonists in animals with unilateral depletion of striatal dopamine. *Progress in Neurobiology.* 36, 229-256.

- Morgan, D.G. y Finch, C. (1988) Dopaminergic changes in the basal ganglia: A generalized phenomenon of aging in mammals. En: Joseph, J.A. (Ed.) *Central determinants of aged-related declines in motor function.* *Ann. New York Acad. Sci.* 515:145-160.

- Moore, R.Y., Bhatnagar, R.K. y Heller, A. (1971) Anatomical and chemical studies of a nigro-neostriatal projection in the cat. *Brain Res.* 30: 119-135.

- Morrison, A.B. y Webster, R.A. (1973) Drug-induced experimental parkinsonism. *Neuropharmacology.* 12: 715-724.

- Mortimer, J.A. (1988) Human motor behavior and aging. En: Joseph, J.A. (Ed.) *Central determinants of aged-related declines in motor function.* *Ann. New York Acad. Sci.* 515: 161-175.

- Nakanishi, H., Kita, H. y Kitai, S.T. (1987) Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an in vivo slice preparation: Electrical membrane properties and response characteristics to subthalamic stimulation. *Brain Res.* 437: 45-55.

- Nauta, W.J.H. y Domesick, U.B. (1978) Crossroads of limbic and striatal circuitry: hypothalamio-nigral connections. En: Livingstone, K.E. y Hornykiewicz, O. (Eds.) *Limbic Mechanisms, The Continuing Evolution of the Limbic System Concept.* New York: Plenum. p. 75-93.

- Nieullon, A., Cheramy, A., y Glowinsky, J. (1978) Release of dopamine evoked by electrical stimulation of the motor and visual areas of the cerebral cortex in both caudate nuclei and the substantia nigra in the cat. *Brain Res.* 145:69-84.
- Osterburg, H.H., Donahue, H.G., Severson, J.A. y Finch, C.E. (1981) Catecholamine levels and turnover during aging in brain regions of male C57B1/6J mice. *Brain Res.* 161: 303-310. En: Joseph, J.A. (Ed.) *Central determinants of aged-related declines in motor function.* Ann. New York Acad. Sci. 515.
- Østergard, K. (1993) Organotypic slice cultures of the rat striatum-I A histochemical and immunocytochemical study of acetyltransferase, glutamate decarboxylase and GABA. *Neurosci.* 53(3) 679-693.
- Parent, A. (1990) Extrinsic connections of the basal ganglia. *TINS* 13, 7: 254-258.
- Parent, A. y Hazrati, L.N. (1993) Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *TINS.* 16,3, 111-116.
- Parkinson, J. (1817) *An essay on the shaking palsy.* Neely and Jones (Eds.). Sherwood, London. Pp. 19-27.
- Pasik, P., Pasik, T. y DiFiglia, M. (1976) Quantitative aspects of neuronal organization in the neostriatum of macaque monkey. En, Melvin D., y Yahr, M.D. (Eds.). *The basal ganglia.* Raven Press, N.Y. Pp. 57-89.
- Pasik, P., Pasik, T., y Holstein, G.R. (1986) Ultrastructural chemoanatomy of the basal ganglia: An overview. En, Yahr, M.D. y Bergmann, K.J. (Eds.) *Adv. Neurol.* 45. Raven Press, N.Y. 59-66.
- Pasik, P., Pasik, T., Holstein, G.R. y Hámori, J. (1988) GABAergic elements in the neuronal circuits of the monkey neostriatum: A light and electron microscopic immunocytochemical study. *J. Comp. Neurol.* 270: 157-170.
- Paxinos G. and Watson C. (1986). *The rat brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd edn. Academic Press, New York.
- Penny, G.R., Aesharour, S. y Kitai, S.T. (1986) The glutamate decarboxylase, leucine-enkephalin, methionine-enkephalin and substance P immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat and cat: evidence for partial population overlap. *Neuroscience* 17(4) 1011-1045.
- Pickel, V.M., Beckley, S.C., Joh, T.H., y Reis, D.J. (1981) Ultrastructural immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in the neostriatum. *Brain Res.*

225 (1981) 373-385.

- Pickel V.M., Jhonson, E., Carson, M. y Chan, J. (1992a) Ultrastructure of spared dopamine terminals in caudate-putamen nuclei of adult rats neonatally treated with intranigral 6-hydroxydopamine. *Developmental Brain Res.* 70, 75-86.
- Pickel V.M., Chan, J. y Sesack, S.R. (1992b) Cellular basis for interactions between catecholaminergic afferents and neurons containing leu-enkephalin-like immunoreactivity in rat caudate-putamen nuclei. *Journal of Neurosci Res.* 31, 212-230.
- Poirier, L.J., y Sourkes, T.L. (1965) Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum. *Brain* 88: 181-192.
- Price, D.L., Whitehouse, P.J. y Struble, R.G. (1986) Cellular pathology in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *TINS* 9(1): 19-33.
- Qin, Z.H., Chen, J.F. y Weiss, B. (1994) Lesions of mouse striatum induced by 6-hydroxydopamine differentially alter the density, rate of synthesis, and level of gene expression of D₁ and D₂ dopamine receptors. *J. Neurochem.* Raven Press, N.Y. Pp. 411-420.
- Radja, F., El Masnari, M., Soghomonian, J.J., Dewar, K.M., Ferron, A., Reader, T.A. y Descarries, L. (1993) Changes of D₁ and D₂ receptors in adult rat neostriatum after neonatal dopamine denervation: Quantitative data from ligand binding, in situ hybridization and iontophoresis. *Neurosci.* 57(3): 635-648.
- Rafols, J.A., Wei Cheng H., McNeill T.H. (1989) Golgi study of the mouse striatum: age-related dendritic changes in different neuronal populations, *J. Comp. Neurol* 279: 212-227.
- Rebec, G., Alloway, K., y Curtis, S. (1981) Apparent serotonergic modulation of the dose dependent biphasic response of neostriatal neurons produced by d-amphetamine. *Brain Res.*, 210: 277-289.
- Redmond, D.E., Hindrichs, R.L., Maas, J.W. y Kling, A. (1973) Behavior of free-ranging macaques after intraventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Science* 181: 1257-1259.
- Reid, M.S., Herrera-Marschitz, M., Hökfelt, T., Lindfors, N., Persson, H. y Ungerstedt, U. (1990) Striatonigral GABA, dinorphin, substance P and neurokinin A modulation of nigrostriatal dopamine release: evidence for direct mechanisms. *Exp. Brain Res.* 82: 293-325.

- Reiderer, P. y Wuketich, S.T. (1976) Time course of nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J. Neural. Transm.* 38: 277-301.
- Reiner, A., Brauth, S.E. y Karten, H.J. (1984) Evolution of the amniote basal ganglia. *TINS* 7(9): 320-325.
- Reiner, A. y Anderson, K.D. (1990) The patterns of neurotransmitter and neuropeptide co-occurrence among striatal projection neurons: conclusions based on recent findings. *Brain Res. Rev.* 15, 251-265.
- Reul, J. and deKloet, R. (1985) Two receptor system for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117 2505-2511.
- Rinwald, E. y Vigouret, J.M. (1988) Parkinsonian syndromes and Parkinson's disease. *Sandoz*. pp. 1-27.
- Robbins, T.W. y Everitt, B.J. (1992) Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. *seminars in The Neuroscience*, 4(2): 119-128.
- Roberts, R.C. y DiFiglia, M. (1990) Evidence for synaptic proliferation, reorganization, and growth in the excitotoxic lesioned adult rat caudate nucleus. *Exp. Neurol.* 107: 1-10.
- Rogers, J. (1988) The neurobiology of cerebellar senescence. En: Joseph, J.A. (Ed.) *Central determinants of aged-related declines in motor function.* *Ann. New York Acad. Sci.* 515: 251-268.
- Rutherford, A., García-Muñoz, M. y Arbuthnott, G.W. (1988) An after hyperpolarization recorded in striatal cells "in vitro": effect of dopamine administration. *Exp. Brain Res.*, 71: 399-405.
- Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (1987) *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia.* Raven Press, N.Y.
- Scatton, B. (1982) Effect of dopamine agonists and neuroleptic agents on striatal acetylcholine transmission in the rat: evidence against dopamine receptor multiplicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 220: 197-202. En: Di Chiara G. y Morelli, M. *Dopamine-Acetylcholine-Glutamate interactions in the striatum. A working hypothesis.* En: Narabayashi, H., Nagatsu, T., Yanagisawa, N. y Mizuno, Y. (Eds.) *Advances in Neurology.* Vol. 60. Raven Press, N.Y.
- Scatton, B. (1987) Excitatory amino acid and GABA influence on rat striatal transmission. En, Sandler, M., Feuerstein, C. y Scatton, B. (Eds.) *Neurotransmitter interactions in the*

basal ganglia. Raven Press, N.Y. p. 121-131

- Scheel-Kruger, J. (1986) Dopamine-GABA interactions: evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. *Acta Neur. Scand. Supl.* 107, 73.

- Schneider, J.S. (1987) Functions of the basal ganglia: An overview. En: Lidsky, T.I. (Ed.) *Basal Ganglia and behavior. Sensory aspects of motor functioning.* Hans Huber, Publishers. NY.

- Schultz, W., Romo, R., Scarnati, E., Studer, A., Jonsson, G. y Sundstrom, E. (1989) Neural mechanism in the basal ganglia related to the initiation of movements. En: Crossman, A.R. y Sambrook, M. (Eds.) *Neural Mechanism in Disorders of Movement.* Londres.

- Schwartz, J., Giros, B., Martres, M., y Sokoloff, P. (1992) The dopamine receptor family: molecular biology and pharmacology. *seminars in The Neurosciences*, 4 (2): 99-108.

- See, R.E., Chapman, M.A., y Menshul, C.K. (1992) Comparison of chronic intermittent haloperidol and raclopride effects on striatal dopamine release and synaptic ultrastructure in rats. *Synapse*, 12: 147-154.

- Seitelberg, F. y Lassmann, H. (1990) Patología del citoesqueleto en la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados con esta enfermedad. *Gac. Med. Mex.* 126 (5): 367-373.

- Selemon, L.D. y Goldman-Rakic, P.S. (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J. Neurosci.* 5: 776-794.

- Severson, J.A. y Finch, C.E. (1980) Reduced dopaminergic binding during aging in the rodent striatum. *Brain Res.* 192: 147-162.

- Sheng, J.G., Shirabe, S., Nishiyama, N. y Schwartz, J.P. (1993) Alterations in striatal glial fibrillary acid protein expression in response to 6-hydroxydopamine-induced denervation. *Exp. Brain Res.* 95: 450-456.

- Simón, J.R., Richter, J.A. y Ghetti, B. (1994) Age-dependent alterations in dopamine content, tyrosine hydroxylase activity, and dopamine uptake in the striatum of the Weaver Mutant mouse. *J. Neurochem.* Raven Press, N.Y. 62 (2): 543-548.

- Sivam, S.P., Breese, J.R., Krause, J.E., Napier, T.C., Mueller, R.A. y Hong, J.S. (1987) Neonatal and adult 6-hydroxydopamine-induced differentially alter tachykinin and enkephalin gene expression. *J. Neurochem.* 49: 1623-1633.

- Skre, H. (1972) Neurobiological signs in normal populations. *Acta Neurol. Scand.* 48: 575-606.
- Smith, Y. y Parent, A. (1988) Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res.* 453: 353-356.
- Smith, A.D., y Bolam, J.P. (1990) The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurons. *TINS*, 13(7): 259-265.
- Smith, I.D. y Grace, A.A. (1992) Role of the subthalamic nucleus in the regulation of nigral dopamine neuron activity. *Synapse*, 12: 287-303.
- Smith, J.A.M., Leslie, F.M., Broide, R.S. y Loughlin, S.E. (1993) Long-term changes in striatal opioid systems after 6-hydroxydopamine lesion of rat substantia nigra. *Neurosci.* 55(4): 935-951.
- Somogyi, P., Bolam, J.P., y Smith, A.D. (1981) Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the Golgi-Peroxidase transport degeneration procedure. *J. Comp. Neurol.* 195: 567-584.
- Spencer, H.J. (1976) Antagonism of cortical excitation of striatal neurons by glutamic acid diethyl ester evidence for glutamic acid as a excitatory transmitter in the rat striatum. *Brain Res.* 102(1): 91-101.
- Stoof, J.C., Drukarch, B., DeBoer, P., Westerink, B.H.C. y Groenewegen, H.J. (1992) Regulation of the activity of striatal cholinergic neurons by dopamine. *Neurosci.* 47, 4, 755-770.
- Strong, R., Samorajski, T. y Gottesfeld, Z. (1984) High affinity uptake of neurotransmitters in rat neostriatum: effects of aging. *J. Neurochem.* 43(6): 1766-1768.
- Strong, R. (1988) Regionally selective manifestations of neostriatal aging. En: Joseph, J.A. (Ed.) Central determinants of aged-related declines in motor function. *Ann. New York Acad. Sci.* 515: 161-175.
- Szabo, J. (1967) The efferent projections of the putamen in the monkey. *Exp. Neurol.* 19: 463-467.
- Takada, M., Itoh, K., Yasui, Y., Sugimoto, T. y Mizuno, N. (1984) Direct projections from the substantia nigra to the posterior thalamic regions in the cat. *Brain Res.* 309: 143-146.
- Takada, M., Itoh, K., Sugimoto, T. y Mizuno, N. (1985) Topographical projections from the thalamus to the putamen in the cat. *Neurosci. Lett.* 54: 207-212.

- Takagi, H., Somogyi, P., Somogyi, J. y Smith, A.D. (1983) Fine structural studies on a type of somatostatin-immunoreactive neuron and its synaptic connections in the rat neostriatum: A correlated light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 214: 1-16.
- Tanaka, D., Gorska, T. y Dutkiewicz, K. (1980) Corticostriate projection patterns and synaptic morphology in the puppy caudate nucleus. *Exp. Neur.* 70: 98-108.
- Tanaka, D. (1980) Development of spiny and aspiny neurons in the caudate nucleus of the dog during the first postnatal month. *Jour. Comp. Neur.* 192: 247-263.
- Tanji, J., Taniguchi, K. y Saga, T. (1980) Supplementary motor area: neuronal response to motor instructions. *J. Neurophysiol.* 43: 60-68.
- Tashiro, Y., Sugimoto, T., Hattori, T., Uemura, Y., Nagatsu, I., Kikuchi, H. y Mizuno, N. (1989) Tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons in the striatum of the rat. *Neurosci. Lett.* 97: 6-10.
- Tennyson, V.M., Barret, R.E., Cohen, G., Cote, L., Heikkila, R. y Mytilineou, C. (1972) The developing neostriatum of the rabbit: correlation of fluorescence histochemistry, electron microscopy, endogenous dopamine levels, and [3H] dopamine uptake. *Brain Res.* 46: 251-285.
- Thach, W.T. (1978) Discharge of cortical neurons related to two maintained postures and two prompt movements. *J. Neurophysiol.* 41: 654-676.
- Thoenen, H. y Tränzer, J.P. (1973) *Ann Rev. Pharmac.* 132: 169-180. En: García-Hernández, F. y Massieu-Trigo, L. *Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances Teóricos y Experimentales. Ciencia*, 44: 455-472.
- Timiras, P.S., Hudson, D.B. y Segall, P. (1984) Life time brain dopamine: regional effects of age and precursor availability. *Neurobiol. Aging.* 5: 235-242.
- Towle, A.C., Criswell, H.E., Maynard, E.H., Lauder, J.M., Joh, T.H., Mueller, R.A. y Breese, G.R. (1989) Serotonergic innervation of the rat caudate following a neonatal 6-hydroxydopamine lesion: An anatomical, biochemical and pharmacological study. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34(2): 367-374.
- Tretiakoff, C. (These de Paris, 1919) En: García-Hernández, F. y Massieu-Trigo, L. (1993) *Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances teóricos y experimentales. Ciencia*, 44: 455-472.
- Ungerstedt, U. (1968) 6-Hydroxydopamine induced degeneration of central monoaminergic neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 5, 107-110.

- Ungerstedt, U. y Arbuthnott, G.W. (1970) Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res.* 24, 485-493.
- Ungerstedt, U. (1971a) Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. sup.* 367, 1-48.
- Ungerstedt, U. (1971b) Dipsia and Aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand. sup.* 367, 95-121.
- Ungerstedt, U. (1971c) Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed birotational behavior. *Acta Physiol. Scand. sup.* 367, 49-93.
- Ungerstedt, U. (1971d) Postsynaptic supersensitivity after 6-OHDA induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand. sup.* 367, 69-93.
- Ungerstedt, U. (1974) Brain dopamine neurons and behavior. En, Schmitt, F.O. y Worden, F.G. (Eds.) *The Neurosciences. Third Study Program.* The MIT Press, Cambridge, Mass.
- Velasco, F. (1986). Enfermedad de Parkinson. *Arch. Invest. Med. México*, 10, 108-117.
- Vernier, P., Julien, J.F., Rataboul, P., Fourrier, O., Feuerstein, C. y Mallet, J. (1988) Similar time course changes in striatal levels of glutamic acid decarboxylase and proenkephalin mRNA following dopaminergic deafferentation in the rat. *J. Neurochem.* 51: 1375-1380.
- Voorn, P. y Buijs, R.M. (1987) Ultrastructural demonstration of dopamine in the central nervous system. En, Steinbusch, H.W.M. (Ed.) *Monoaminergic neurons: Light microscopy and ultrastructure.* John Wiley & Sons.
- Voorn, P., Roest, J. y Jroenewegen, H.J. (1987) Increase of enkephalin and decrease of substance P immunoreactivity in the dorsal and ventral striatum of the rat after midbrain 6-hydroxydopamine lesions. *Brain Res.* 412: 391-396.
- Wamsley, J.K., Zarbin, M.A., Young, W.S. y Kuhar, M.J. (1982) Distribution of opiate receptors in the monkey brain: An autoradiographic study. *Neurosci.* 7(3): 595-613.
- Waters, C.M., Peck, R., Rossor, M., Reynolds, G.P. y Hunt, S.P. (1988) Immunocytochemical studies on the basal ganglia and substantia nigra in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Neurosci.* 25, 2, 419-438.

- Weber, E., Evans, C.J. y Barchas, J.D. (1982) Predominance of the amino-terminal octapeptide fragment of dynorphin in rat brain regions. *Nature* 299: 77-79.
- Wichmann, T. y DeLong, M.R. (1993) Pathophysiology of Parkinsonian motor abnormalities. En: Narabayashi, H., Nagatsu, T., Yanagisawa, N. y Mizuno, Y. (Eds.) *Advances in Neurology*, Vol. 60. Raven Press, Ltd. New York.
- Williams, M.N. y Faull, R.L.M. (1985) The striatonigral projection and nigrotectal neurons in the rat. A correlated light and electron microscopic study demonstrating a monosynaptic striatal input to identified nigrotectal neurons using a combined degeneration and HRP procedure. *Neurosci.* 14 (4): 991-1010.
- Wilson, C.J. y Groves, P.M. (1980) Fine structure and synaptic connections of common spiny neuron of the rat neostriatum: A study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 194: 599-615.
- Wilson, C.J. (1990) Basal Ganglia. En: Sheperd, G. (Ed.) *The synaptic organization of the brain.* Oxford Press, N.Y. 279-316.
- White, L.E.; Hodges, H.D., Carnes, K.M., Price, J.L. y Dubinsky, J.M. (1994) Colocalization of excitatory and inhibitory neurotransmitter markers in striatal projection neurons in the rat. *The Jour. of Comp. Neurol.* 339: 328-340.
- Yurek, D.M. y Sladek, J.R. (1990) Dopamine cell replacement: Parkinson's disease. *Ann. Rev. Neurosci.* 13:415-440.
- Zigmond, M.J., Abercrombie, E.D., Berger, T.W., Grace, A.A. y Stricker, E.M. (1990) Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *TINS* 13, 7: 290-295.