

63

2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CAMPUS IZTACALA

EFEECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE L-DOPA SOBRE LA COORDINACIÓN MOTORA Y EL ARREGLO ULTRAESTRUCTURAL DEL NÚCLEO CAUDADO EN RATAS CON DENERVACIÓN UNILATERAL DE LA VÍA DOPAMINÉRGICA NIGRO-ESTRIATAL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

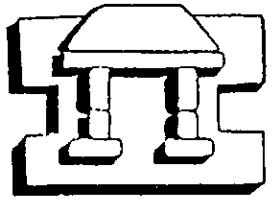
B I O L O G A

P R E S E N T A :

NATALIA MANZANO LEON

DIRECTOR DE TESIS DR. FERNANDO GARCIA HERNANDEZ

LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MEXICO. 1998



IZTACALA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

266843



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.

"Los ideales son como las estrellas: nunca los alcanzamos, pero, igual que los marinos en altamar, trazamos nuestro camino siguiéndolos".

Jean Paul Sartre

"Cuanto más grande es la isla del conocimiento, más larga es la costa del asombro".

Ralph Sockman

A mi madre, para quien no encuentro palabras suficientes que expresen todo mi agradecimiento, por tantas y tantas cosas que me ha brindado y por mostrarme que siempre hay que salir adelante.

A mis abuelos, por todo su cariño y apoyo.

A mis tíos Sergio, Martha, Gerardo, Rogelio y Lourdes, quienes han sido para mí como hermanos.

A mis primos Rocio, Cintia, Héctor, Enrique, Nayeli y Amaury.

A mis tías Estela, Leticia y Marie-José.

A las familias León Ayala y Jimenez León.

A Sylvia y a Brenda, por compartir mis sueños desde hace tanto tiempo.

A Isa, por todos sus regaños, consejos y apoyo incondicional.

A mis amigochas Tere, Gabi, Miriam, Ale, Rebeca, Martha y Bárbara.

A mis amigochos Rafa, Temo, Moncho y Bongo.

A mis compañeros del Plan Modular, en especial a Los Nerds, por tantas aventuras y recuerdos.

A Vero, Toño, Mauricio, Arely, Luisito, Nacho y Omar, por brindarme su amistad.

A mis compañeros de laboratorio y amigos Vero, Rose, Laura, Enrique, Chucho y Miguel, por su apoyo, ayuda y ánimos, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A la felicidad de Fernando, Mari Trini y Carla.

A la UNAM, por esta maravillosa oportunidad.

A toda la gente del Laboratorio de Biorregulación y del Vivario, por los buenos momentos.

A mis profesores de la ENEP, en especial a Eduardo Barrera, Angel Durán, Francisco López e Ignacio Peñalosa, por sus conocimientos, dedicación y entusiasmo en su trabajo.

Y finalmente a Daniel, por su paciencia, comprensión, ternura y amor. Gracias guapísimo.

Agradezco al Dr. Fernando García Hernández, al Biol. Rodolfo Cardenas Reygadas, al Biol. Jorge Gersenowies Rodríguez, al M.en C. Angel Durán Díaz y al M.en C. Alfonso Reyes Olivera, por todo su apoyo y sus valiosos comentarios para la realización de este trabajo.

ABREVIATURAS

AADC- Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos

ACh- Acetilcolina

CC- Corteza cerebral

DOPAC- Acido dihidroxifenilacético

ENC- Encefalina

GABA- Acido-gamma-amino-butírico

GAD- Glutamato descarboxilasa

GB- Ganglios basales

GP- Globo pálido

GPI- Globo pálido interno

GPe- Globo pálido externo

5-HT- Serotonina

HVA- Acido homovanílico

L-DOPA- Levo-dihidroxifenilalanina

MAO- Monoaminoxidasa

MPTP- 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NST- Núcleo subtalámico

6-OHDA- 6-Hidroxidopamina

SN- Sustancia nigra

SNr- Sustancia nigra *pars reticulata*

SNc- Sustancia nigra *pars compacta*

SOM- Somatostatina

SP- Sustancia P

TAL- Tálamo

TH- Tirosina-hidroxilasa

RESUMEN

Para el estudio experimental de la enfermedad de Parkinson se utiliza como modelo la destrucción de la vía dopaminérgica nigro-estriatal por medio de la inyección unilateral de la neurotoxina 6-OHDA. El tratamiento más utilizado para mejorar la sintomatología de la enfermedad es la administración de L-DOPA, precursor en la síntesis de dopamina.

El objetivo de este trabajo fue el evaluar los efectos de la administración crónica de L-DOPA sobre la coordinación motora y sobre la sinaptología del núcleo caudado de animales lesionados con 6-OHDA.

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar, divididas en 4 grupos experimentales. El grupo control se sometió a una lesión estereotáxica falsa (sin la neurotoxina) y no recibió tratamiento farmacológico. Otro grupo fue lesionado con 6-OHDA y no recibió tratamiento con L-DOPA. Otros dos grupos fueron lesionados y recibieron L-DOPA (50 mg/kg), ya fuera a partir del día de la lesión o bien, después de un mes de realizada la intervención quirúrgica.

Los animales fueron sometidos a pruebas de coordinación motora, donde se comprobó que la destrucción de la vía dopaminérgica nigro-estriatal provoca graves daños al control motor, sin embargo estos fueron revertidos con el uso de L-DOPA.

La descompensación funcional se evalúa mediante el número de giros inducidos por apomorfina (agonista dopaminérgico). En este caso se observó que el administrar L-DOPA a partir de realizada la lesión, previene que el número de giros aumente conforme al tiempo; aumento que se presentó en el grupo lesionado sin tratamiento y en el grupo que recibió L-DOPA a partir de los 30 días.

Al cumplirse 2 meses de la lesión, los animales fueron sacrificados y mediante microscopia electrónica se estudiaron 25 botones sinápticos tanto del caudado ipsilateral como del caudado contralateral a la lesión de cada animal. Se encontró que el área de los botones sinápticos, así como su longitud sináptica, aumentan drásticamente como resultado de la lesión, fenómeno que la L-DOPA fue incapaz de revertir.

Sorprendentemente, estas alteraciones en la sinaptología del caudado se presentan también en el caudado contralateral a la lesión, lo cual no había sido reportado por ningún autor hasta el momento.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. GANGLIOS BASALES	1
2. CITOLOGÍA DEL ESTRIADO	2
3. CIRCUITERÍA DE LOS GANGLIOS BASALES	4
3.1 AFERENCIAS AL ESTRIADO	4
3.1.1 VÍA CÓRTICO-ESTRIATAL	4
3.1.2. VÍA TALÁMICO-ESTRIATAL	5
3.1.3. VÍA NIGRO-ESTRIATAL	5
3.2 CONEXIONES INTRÍNSECAS EN EL ESTRIADO	7
3.3 SISTEMA ESTRIATO-FUGAL	8
3.4 NUCLEOS DE SALIDA DE LOS GANGLIOS BASALES	9
3.5 GLOBO PÁLIDO EXTERNO	9
4. LOS GANGLIOS BASALES EN EL CONTROL DEL MOVIMIENTO	10
5. ENFERMEDAD DE PARKINSON	11
6. ALTERACIONES DE LA VÍA NIGRO-ESTRIATAL	12
7. MODELO EXPERIMENTAL DE LA 6-OHDA	13
7.1 ALTERACIONES ANATÓMICAS	16
8. L-DOPA (L-DIHIIDROXIFENILALANINA)	17
II. OBJETIVO	19
III. METODOLOGÍA	20

IV. RESULTADOS

1. PRUEBAS DE LA COORDINACIÓN MOTORA	21
2. PRUEBAS DEL GIRO INDUCIDO CON APOMORFINA	22
3. ÁREA DEL BOTÓN SINÁPTICO.....	23
4. LONGITUD DE LA ZONA ACTIVA.....	23
5. DENSIDAD SINÁPTICA.....	23
6. TIPO DE CONTACTO.....	23
7. ESTRUCTURA DE CONTACTO	24
8. DISTRIBUCIÓN VESICULAR.....	24

V. DISCUSIÓN.....	25
--------------------------	-----------

VI. CONCLUSIÓN.....	28
----------------------------	-----------

VII. BIBLIOGRAFÍA.....	29
-------------------------------	-----------

I. INTRODUCCIÓN

I: GANGLIOS BASALES

Los componentes del encéfalo responsables de la ejecución y la coordinación apropiada de los movimientos en los mamíferos incluyen a la corteza cerebral (CC), el cuerpo estriado, el tálamo (TAL), el núcleo subtalámico (NST), el núcleo rojo, la sustancia nigra (SN), la formación reticular, los núcleos vestibulares, el complejo olivar inferior y el cerebelo (Barr y Kierman, 1986).

Estas estructuras fueron anteriormente divididas en dos grandes grupos: el sistema piramidal o córtico-espinal, que se creía controlaba todos los movimientos deliberados y el sistema extrapiramidal que incluía a los ganglios basales (GB), el núcleo rojo, el tallo cerebral y el cerebelo, que participaba en las actividades automáticas de los músculos (Barr y Kierman, 1986; Coté y Crutcher, 1991).

Se creía que estos dos sistemas actuaban independientemente y en paralelo en el control general del movimiento, pues los desarreglos en estos sistemas provocan sintomatologías diferentes. Los síndromes del tracto piramidal se caracterizan por espasticidad y parálisis mientras que los síndromes del sistema extrapiramidal se distinguen por movimientos involuntarios, rigidez muscular e inmovilidad sin parálisis, como en el caso de la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y el Hemibalismo (Coté y Crutcher, 1991).

Sin embargo, actualmente se ha establecido que tanto el sistema piramidal como el extrapiramidal, junto con otras estructuras cerebrales están involucrados en el control de los movimientos voluntarios y que además estos sistemas están íntimamente interconectados y no actúan de manera independiente. Se sabe también que los GB intervienen no solo en funciones motoras sino también en actividades cognoscitivas y afectivas, que se ven afectadas en la enfermedad de Huntington y de Parkinson, respectivamente (Coté y Crutcher, 1991).

Los GB son 5 núcleos subcorticales ampliamente interconectados entre sí : el Núcleo Caudado, el Putamen, el Globo Pálido (GP), el NST y la SN (Alexander y Crutcher, 1990; Coté y Crutcher, 1991; Parent y Hazrati, 1995).

El Núcleo caudado y el Putamen derivan embriológicamente de la misma estructura telencefálica, por lo que poseen una citología idéntica y evolutivamente formaban antes una misma estructura cerebral; juntos se denominan Estriado o Neostriado y son el principal núcleo de entrada de información a los GB (Carpenter, 1976; Coté y Crutcher, 1991).

El GP o Pálido deriva del diencefalo y está situado medial al putamen y lateral a la cápsula interna que lo divide en un segmento externo (GPe) y en un segmento interno (GPi) (Coté y Crutcher,

1991). El Globo Pálido externo e interno se denominan en los mamíferos inferiores como pálido y núcleo entopeduncular, respectivamente (De Long y Georgopoulos, 1981).

El NST se encuentra, como su nombre lo indica, ventral al TAL y empalmado con el cerebro medio. La SN está situada en el cerebro medio y se encuentra dividida en dos partes: la zona ventral denominada *pars reticulata* (SNr), emparentada citológicamente con el GP y la parte dorsal o *pars compacta* (SNc), de color oscuro, formada de neuronas dopaminérgicas que contienen neuromelanina, compuesto derivado de la dopamina (Coté y Crutcher, 1991). Al nacer este pigmento es escaso y aumenta rápidamente en la infancia y de manera mas lenta en el resto de la vida, por lo que se cree que es un producto metabólico de las reacciones que se llevan a cabo en dicha estructura (Barr y Kierman, 1986).

Debido al gran parecido citológico entre la SNr y el GPi, se cree que estas dos estructuras son una sola dividida por la cápsula interna, al igual que el caso del caudado y el putamen (Coté y Crutcher, 1991).

Mink (1996) considera que los GB pueden ser divididos en dos estructuras de entrada de información, dos estructuras de salida de información y dos núcleos intrínsecos. Las estructuras de entrada serían el estriado y el NST. El estriado recibe aferencias excitatorias de toda la CC y el NST recibe aferencias excitatorias del área motora de la corteza e inhibitorias del GPe. Las estructuras de salida serían el GPi y la SNr, ambas estructuras reciben aferencias excitatorias del NST e inhibitorias del estriado. Los núcleos intrínsecos son el GPe y la SNc. El GPe recibe aferencias excitatorias del NST e inhibitorias del estriado y sus eferencias inhibitorias van al NST, al GPi y a la SNr. La SNc recibe aferencias inhibitorias del estriado y excitatorias del NST e inerva de regreso al estriado.

2. CITOLOGÍA DEL ESTRIADO

El estriado de los primates contiene aproximadamente 111 millones de neuronas (Fox et al., 1971). Las neuronas del estriado se encuentran densamente agrupadas sin ningún arreglo histológico definido (Carpenter, 1976); para ellas se han propuesto diversas clasificaciones: algunos autores las dividen en neuronas pequeñas acromáticas y neuronas grandes multipolares, o bien, neuronas que poseen espinas dendríticas y neuronas que presentan dendritas lisas (Fox et al., 1971 y 1972). Las neuronas sin espinas pueden ser de pequeño tamaño o grandes con cuerpos celulares en forma de bulbo, gránulos de Nissl y axones mielinizados que poseen ramas colaterales (Fox et al., 1972). Otros autores dividen a las neuronas del estriado en neuronas de proyección (Golgi Tipo I) e interneuronas locales (Golgi tipo II). En la rata la relación numérica entre las neuronas de proyección y las interneuronas es de 9:1 y en los primates de 3:1 (Graveland y DiFiglia, 1985).

El estriado de los mamíferos posee 7 tipos diferentes de neuronas (Di Figlia et al., 1976; Chang et al., 1982). El 95 % de ellas son neuronas espinosas medianas (Kem y Powell 1970; Gerfen, 1988) y son el principal blanco de las aferencias corticales y talámicas y la principal proyección hacia el GP (Chang et al., 1982) y la SN (Grofova, 1979; Gerfen, 1985), poseen un cuerpo celular de entre 12 y 20 μm de diámetro, de 4 a 5 dendritas primarias sin espinas que al dividirse una vez más son lisas las primeras 30 μm y después están densamente pobladas de espinas (Gerfen, 1988). Una neurona espinosa mediana tiene aproximadamente de 20 a 60 dendritas que se extienden un radio de entre 300 y hasta 500 μm (Carpenter, 1976; Wilson y Groves, 1980), se estima que cada dendrita contiene aproximadamente 500 espinas, la mitad de las cuales establece una sinápsis con las fibras corticales (Wilson y Groves, 1980). Basados en el número de dendritas, se estima que una neurona espinosa mediana recibe de 5000 a 15000 aferencias corticales (Wilson y Groves, 1980). Los axones de las neuronas espinosas medianas surgen del soma o del tronco de las dendritas proximales y emiten varias ramas colaterales antes de dejar la vecindad del cuerpo celular, las cuales se extienden de acuerdo a dos patrones: el más común consiste en arborizaciones locales cercanas a los dominios dendríticos, que permiten a las neuronas de proyección interactuar en los circuitos locales del estriado (Wilson y Groves, 1980; Somogyi et al., 1981; Bishop et al., 1982) o bien, las neuronas de proyección extienden largos axones hasta el GP y la SN (Grofova, 1979; Somogyi et al., 1981; Chang et al., 1982).

Existe en el estriado un segundo tipo de neuronas de proyección de talla mediana pero con pocas espinas dendríticas que se ha reportado por su contenido neuroquímico como GABAérgica (Bolam et al., 1983). Además se han reportado varios tipos de interneuronas en el estriado como lo son las interneuronas gigantes colinérgicas (20-30 μm) sin espinas (Bolam et al., 1984) y varios tipos de neuronas medianas sin espinas que contienen somatostatina (SOM) (Di Figlia y Aronin, 1982; Takagi et al., 1983), GABA (Bolam et al., 1983) y paralbúmina (Gerfen, 1985).

Las neuronas espinosas medianas, además de recibir aferencias corticales reciben otras aferencias como: 1) excitatorias y posiblemente glutamatérgicas provenientes de los núcleos centromedial y parafascicular del TAL (Lapper y Bolam, 1992; Sadikot et al., 1992), 2) aferencias colinérgicas provenientes de las interneuronas gigantes sin espinas (Izzo y Bolam, 1988), 3) aferencias de neurotransmisores como GABA, sustancia P (SP) y encefalinas (ENC) de las neuronas espinosas adyacentes (Penny et al., 1986) y 4) aferencias originadas en las neuronas dopaminérgicas de la SNc (Carpenter, 1981).

3. CIRCUITERÍA DE LOS GANGLIOS BASALES

Los GB no son el principal componente del sistema de coordinación motora como lo sería el cerebelo, ni tienen acceso directo a las neuronas motoras del cordón espinal, sin embargo, los GB están situados justo bajo la CC y justo en la vía anatómica por donde viaja el flujo de información de las fibras córtico-fugales; así que están localizados idealmente para interactuar o actuar en conjunto con la CC. Anatómica y funcionalmente, este grupo de estructuras subcorticales forma un circuito córtico- ganglios basales- talámico-cortical (CC-GB-TAL-CC) (Parent y Hazrati, 1995).

Existen dos teorías sobre la forma en que arriva la información proveniente de la CC hacia los GB y de cómo se procesa dentro del circuito: el proceso paralelo y la hipótesis del embudo.

La primera teoría propone que diferentes tipos de información cortical son procesados a través del circuito CC-GB-TAL-CC de manera independiente en circuitos separados topográficamente organizados, es decir, que áreas específicas de la CC proyectan sólo a áreas específicas de los GB (Alexander y Crutcher, 1990).

La Teoría del embudo en contraste, propone la existencia de una gran convergencia de información cortical dentro de los ganglios basales; aunque evidencias recientes cuestionan la validez de esta teoría.

3.1 AFERENCIAS AL ESTRIADO:

3.1.1 VÍA CÓRTICO-ESTRIATAL

El circuito CC-GB-TAL-CC, empieza con el flujo de información que se origina en la CC, incluyendo las áreas motora, sensorial, de asociación y límbica hacia el neocórtico, principal núcleo de entrada de los GB (Coté y Crutcher, 1991). Las evidencias bioquímicas señalan que estas aferencias corticales utilizan al glutamato como neurotransmisor (Kemp y Powell, 1970; McGeer et al., 1977; Fonnum et al., 1981).

Además de las dos teorías antes mencionadas acerca de cómo es recibida y procesada la información dentro del estriado, existe otra hipótesis que toma en cuenta la heterogeneidad anatómica del estriado, el cual está dividido en estriosomas o manchas, que son paquetes de entre 1500 a 15000 neuronas densamente agrupadas (Goldman-Rakic, 1982; Graybiel y Hickey, 1982) con poca reactividad a la Acetilcolina (ACh) y ricas en receptores opiáceos (Graybiel y Ragsdale, 1978; Goldman-Rakic, 1982) y la matriz, rica en ACh (Graybiel y Ragsdale, 1978). Se ha reportado que los estriosomas reciben aferencias de áreas específicas de la CC y la matriz de otras, o bien, que las neuronas de las capas infragranulares de la CC inervan a los estriosomas y las células de las capas subgranulares de la CC inervan a la matriz (Gerfen, 1985).

Se ha descrito que las aferencias córtico-estriatales hacen contacto sináptico con la cabeza de las espinas dendríticas de las neuronas espinosas medianas (Hattori et al., 1979; Bouyer et al., 1984). Estas sinápsis son casi exclusivamente asimétricas y contienen vesículas pequeñas y redondas (Gerfen, 1988).

El estriado recibe también aferencias de la SN, del TAL, del rafe dorsal, de la amígdala y del GP (Graybiel y Ragsdale, 1983). Las neuronas espinosas medianas son las principales neuronas receptoras de estas aferencias, mientras que las neuronas gigantes colinérgicas y el resto de las interneuronas reciben una cantidad mucho menor de información (Parent y Hazrati, 1995).

3.1.2 VÍA TALÁMICO-ESTRIATAL:

Las proyecciones que parten desde el TAL llegan al putamen y algunas porciones del núcleo caudado (Powell y Cowan, 1954), siendo el complejo centromedial parafascicular la principal fuente de proyección desde el TAL al estriado (Royce, 1987).

Las fibras talámico-estriatales hacen contactos asimétricos con las porciones distales de los árboles dendríticos de las neuronas espinosas medianas y el glutamato es su principal neurotransmisor (Royce, 1987).

3.1.3 VÍA NIGRO-ESTRIATAL:

Las proyecciones provenientes desde la SNc hacia el estriado contienen dopamina (Bedard et al., 1969) y han sido identificadas por su inmunorreactividad a la Tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante en la síntesis de este neurotransmisor (Freund et al., 1984). Existen evidencias de que las proyecciones nigro-estriatales expresan también varios neuropéptidos como ENC, dinorfina, taquinina, neuromedina N y neurotensina (Angulo y McEwen, 1994).

El neurotransmisor dopamina comienza a ser sintetizado a partir del aminoácido tirosina, que se obtiene de la dieta o de la fenilalanina del hígado y el cual es convertido a L-DOPA por la TH. La L-DOPA puede entonces ser convertida a dopamina por la aminoácido aromática decarboxilasa (AADC) ó dopa decarboxilasa. Una vez sintetizada, la dopamina es guardada en vesículas especializadas o en el citosol (Schwartzing y Huston, 1996 b).

La dopamina extracelular puede ser inactivada por mecanismos enzimáticos y no enzimáticos. La recaptura en las terminales presinápticas a través de las proteínas transportadoras de alta afinidad es el mecanismo no enzimático más eficiente. La dopamina puede también ser metabolizada mediante mecanismos enzimáticos como la monoaminoxidasa (MAO) que la convierte en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), o bien, es transformada en 3-metoxitiramina (3-MT) a través de la catecol-o-metiltransferasa (COMT); ambos productos son convertidos por la MAO a ácido homovanílico (HVA) que es el producto final de degradación de la dopamina (Schwartzing y Huston, 1996 b).

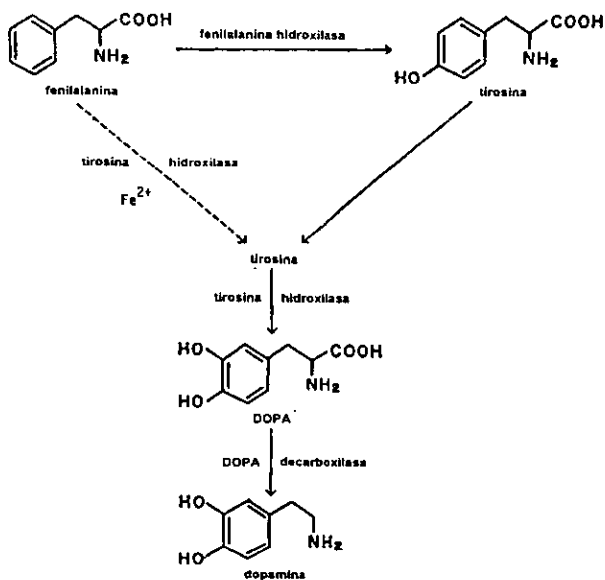


FIGURA 1. Vía biosintética de la dopamina.

A nivel de Microscopía Electrónica se ha observado que las fibras nigroestriatales arriban a las espinas dendríticas y a los cuerpos celulares de las neuronas espinosas medianas y también a las dendritas de las neuronas pequeñas sin espinas (Fox et al., 1972). Voorn et al. (1986) han observado que las aferencias nigro-estriatales dopaminérgicas hacen contactos sinápticos simétricos con el cono dendrítico y con las espinas dendríticas, aunque Pasik et al. (1986) reportaron también sinapsis asimétricas. Freund et al. (1984) reportaron que los contactos dopaminérgicos se realizan en el cuello de las espinas dendríticas y en los conos dendríticos distales de las neuronas espinosas medianas.

Evidencias anatómicas y electrofisiológicas señalan que en una misma neurona espinosa convergen impulsos corticales y nigrales (Kocsis et al., 1977; Hirata et al., 1984; Dubé et al., 1988)

Otra aferencia importante al estriado es la proveniente del *rafé* (Arluison y De La Manche, 1980; Lavoie y Parent, 1990) que utiliza la serotonina como neurotransmisor. Estos contactos son de tipo asimétrico y se establecen con las espinas dendríticas o con los conos dendríticos de las neuronas espinosas medianas (Soghomonian et al., 1989). También se ha reportado la existencia de aferencias provenientes de la SNr, posiblemente de tipo GABAérgico (Faull y Mehler, 1978; Feger et al., 1981; Pasik et al., 1986).

El 53 % de las espinas de las neuronas espinosas medianas reciben sólo sinápsis córtico-estriatales, el 40 % reciben sinápsis dopaminérgicas nigro-estriatales y cortico-estriatales y sólo el 8 % reciben sinápsis de los axones colaterales y cortico-estriatales (Freund et al., 1984).

3.2 CONEXIONES INTRÍNSECAS EN EL ESTRIADO

Las neuronas espinosas medianas tienen también axones colaterales locales, que hacen contactos sinápticos con otras neuronas espinosas medianas o con otros tipos de células en el estriado. Estas sinápsis generalmente se realizan en el cuello de la espina y son simétricas con vesículas grandes, redondas y pleomórficas (Somogyi et al., 1981; Bishop et al., 1982).

Las interneuronas estriatales con sus extensas arborizaciones colaterales, representan otra fuente de aferencias a las neuronas espinosas medianas de proyección (DiFiglia et al., 1976; Wainer et al., 1984; Phelps et al., 1985).

El 1.7% de las neuronas del estriado son neuronas gigantes colinérgicas (Phelps et al., 1985), las cuales poseen dendritas largas y extensos axones colaterales y reciben sinapsis simétricas y asimétricas sobre todo en las dendritas distales (Bolam et al., 1984; Phelps et al., 1985). Las terminales con sinapsis simétricas contienen vesículas relativamente grandes y pleomórficas, mientras que las sinapsis asimétricas poseen vesículas pequeñas y cuerpos postsinápticos densos. Una parte de las sinápsis simétricas contienen sustancia P y probablemente se originan de los axones colaterales de las neuronas espinosas medianas (Bolam et al., 1984) y se realizan generalmente en el soma celular y en las dendritas proximales, mientras que las sinápsis asimétricas son más abundantes en las terminales distantes de las dendritas (Bolam et al., 1984).

ESTRUCTURA DE CONTACTO SINÁPTICO	TIPO DE CONTACTO	ORIGEN	NEUROTRANSMISOR
ESPINA DENDRITICA CABEZA	ASIMÉTRICO	CORTEZA Y TALAMO SNe	GLUTAMATO DOPAMINA
CUELLO	SIMÉTRICO	NEU.ESP.MED.	GABA, SP, ENC
DENDRITA DISTAL	ASIMÉTRICO ASIMÉTRICO SIMÉTRICO	INTERNEURONAS CORTEZA NEU.ESP.MED. SNe	ACh, SOM GLUTAMATO GABA, ENC DOPAMINA
SOMA Y DENDRITA PROXIMAL	SIMÉTRICO	INTERNEURONAS NEU.ESP.MED. SNe	ACh, SOM GABA, SP, ENC DOPAMINA

CUADRO.1 AFERENCIAS A LAS NEURONAS ESPINOSAS MEDIANAS ESTRIATALES.

Modificado de Gerfen, 1988.

Se ha comprobado, mediante estudios inmunocitoquímicos y de tinción de Golgi, que las neuronas colinérgicas hacen contacto con las neuronas espinosas estriato-nigrales (Bolam e Izzo, 1986; Dimova et al., 1993). Estas sinápsis son simétricas y establecen contacto con el cuerpo celular, las dendritas proximales y prácticamente todas las porciones de las neuronas espinosas medianas de proyección (DiFiglia et al., 1976; Izzo y Bolam, 1988; Phelps et al., 1985).

Las interneuronas GABAérgicas también hacen contacto con las neuronas espinosas medianas de tipo simétrico, predominantemente en la zona somatodendrítica proximal (Kita et al., 1990). Las interneuronas medianas sin espinas que contienen SOM y neuropéptido Y, también contactan con las neuronas espinosas medianas mediante sinápsis simétricas (Pasik et al., 1984) y poseen vesículas grandes pleomórficas (Gerfen, 1988).

3.3 SISTEMA ESTRIATO-FUGAL

El estriado, siendo el principal receptor de estímulos en los GB, sólo proyecta a un número reducido de estructuras cerebrales. Envía proyecciones masivas a ambos segmentos del GP y a la SNr y algunas proyecciones a la SNc (Kemp y Powell, 1970; Bunney et al., 1973; Hattori, 1979; Somogyi, 1981; Chang et al., 1982; Bolam et al., 1983; Loopjuit y Van der Kooy, 1985). Todas ellas realizan contactos sinápticos de tipo asimétrico (Haber y Nauta, 1983; Inagaki y Parent, 1984). En ratas, el 40 % de las neuronas estriatales envían axones colaterales a ambas partes del GP y la SN y el 60 % sólo a una de estas dos estructuras.

Basados en el contenido de neurotransmisores y en su blanco postsináptico, las neuronas espinosas medianas pueden ser divididas en tres poblaciones: 1) una población que contiene GABA, dinorfina y SP que proyectan hacia el GPi o hacia la SNr (Gerfen, 1988; Albin et al., 1989) 2) neuronas que contienen GABA y ENC y proyectan hacia el GPe, y 3) neuronas que contienen GABA, SP y dinorfina y proyectan hacia la SNc (Gerfen, 1988), formando una vía recíproca SNc-estriado (Graybiel y Ragsdale, 1983).

Bolam et al. (1988) y Gerfen (1985) han encontrado que los neurotransmisores en el estriado se distribuyen de acuerdo a la organización anatómica en forma de mosaico de los estriosomas y la matriz del estriado, donde las neuronas de las manchas o parches proyectan preferencialmente a la SNc y las neuronas de la matriz proyectan a la SNr (Gerfen, 1984; 1985) y al GP (Albin et al., 1989). Pero otros autores tales como Christensson-Nylander et al. (1986) han encontrado que su distribución es indistinta. A decir de estos autores todas las eferencias del estriado son GABAérgicas pero pueden junto con este neurotransmisor contener SP, ENC o dinorfinas, o bien no contener GABA sino sólo ENC y/o SP o todas estas sustancias neuroactivas a la vez.

3.4 NUCLEOS DE SALIDA DE LOS GANGLIOS BASALES

Las estructuras de salida de los GB son el GPi y la SNr, pero aún no se conoce con exactitud su funcionamiento. Algunos autores creen que el GPi y la SNr son una sola estructura separada por la cápsula interna por lo que tendrían el mismo papel en el procesamiento de información en el circuito CC-GB-TAL-CC (Carpenter, 1981; Gerfen, 1990; Parent, 1993). Sin embargo, existen evidencias de que estas dos estructuras procesan la información de diferente manera (Graybiel, 1990 b; Parent, 1990). Ambas estructuras envían eferencias GABAérgicas inhibitorias (Penney y Young, 1981) de manera masiva a núcleos específicos del TAL: el ventral anterior y el ventral lateral, que a su vez envían eferencias a la CC, cerrando así el circuito neuronal (Harnois y Fillion, 1980; Fenelon et al., 1990)

Otras eferencias desde el GPi son las que arriivan al núcleo centromedial talámico, a la habénula y al núcleo tegmental pedúnculo pontino (Harnois y Fillion, 1980; Fenelon, et al., 1990). Estas estructuras talámicas pueden ser consideradas como el principal blanco de los GB que permite al TAL mandar información de regreso a la CC (Deniau y Chevalier, 1985).

La SNr por su parte, envía proyecciones descendentes al núcleo tegmental pedunculo pontino y al colículo superior (Parent, 1991).

Tanto las neuronas nigrales como las palidales son capaces de modular la actividad de las células tálamo-corticales. Se cree que las dos vías inhibitorias: pálido-talámica y nigro-talámica, actúan en las células tálamo-corticales al ser inhibidas por las proyecciones GABAérgicas del estriado y provocar una desinhibición de la vía talámico-cortical mediada por GABA, lo cual es esencial para la iniciación del movimiento (Deniau y Chevalier, 1985; Chevalier y Deniau, 1990).

3.5 EL GLOBO PÁLIDO EXTERNO

A pesar de que el GPi y el GPe tienen la misma morfología y la misma neuroquímica y reciben aferencias similares, es decir, proyecciones inhibitorias desde el estriado y excitatorias desde el NST (Mink, 1996), estos núcleos tienen eferencias muy distintas. En estudios en primates se ha encontrado que el GPe está involucrado en la circuitería interna de los GB, mientras que el GPi es una de las estructuras de salida de los GB (Parent, 1990).

Se ha creído que el GPe se encuentra ligado reciprocamente al NST, pero ahora se sabe también que puede servir para controlar los núcleos de salida de los GB, pues además de sus proyecciones al NST, el GPe también proyecta al GPi, a la SNr y al núcleo reticular talámico (Hazrati et al, 1990; Hazrati y Parent, 1991 a; Hazrati y Parent, 1991 b; Parent et al., 1991), siendo sus eferencias del tipo GABAérgico inhibitorio (Rouzaire-Dubois et al., 1980).

En resumen, el circuito CC-GB-TAL-CC, puede describirse de la siguiente forma: la CC envía eferencias excitatorias al estriado mediados por glutamato (Albe-Fessard et al., 1960; Divac, 1977; McGeer, 1977; Fonnum et al., 1981), las neuronas estriatales proveen eferencias inhibitorias a las neuronas del pálido y la SN (Deniau et al., 1976; Yoshida y Prentch, 1971) usando GABA como neurotransmisor principal (Prentch y Yoshida, 1971). Además pueden observarse dos vías de flujo de información a través de los GB: la vía directa y la vía indirecta.

La vía directa envía aferencias desde el estriado hacia el GPi y la SNr con GABA como neurotransmisor principal acompañado de SP, estos nucleos envían aferencias inhibitorias GABAérgicas hacia el TAL. El movimiento se ve facilitado cuando las células talámicas dejan de recibir aferencias inhibitorias, lo cual ocurre cuando las eferencias excitatorias córtico-estriatales actúan sobre las neuronas estriatales. Como consecuencia, tiene lugar una desinhibición bifásica, es decir, la inhibición de las células inhibitorias de los nucleos de salida de los GB (GPi y SNr); activándose de esta forma las neuronas tálamo-corticales (Coté y Crutcher, 1991).

Por otra parte, la vía indirecta trae consecuencias diferentes: las neuronas estriatales provocan una inhibición en el GPe mediada por GABA y ENC y por lo tanto una desinhibición de las neuronas del NST mediada por GABA, lo cual excita los nucleos de salida de los GB por medio del glutamato. De esta manera, las neuronas talámicas son inhibidas y decrece la excitación glutamatérgica hacia la CC (Coté y Crutcher, 1991).

Al parecer la vía directa facilita los movimientos motores y la vía indirecta lo contrario. Las proyecciones dopaminérgicas desde la SNc excitan la vía directa e inhiben la vía indirecta; por lo que la dopamina parece facilitar los movimientos actuando en ambas direcciones (Wiehmann y De Long, 1993).

Es importante mencionar que tanto las porciones de entrada como las de salida del circuito CC-GB-TAL-CC poseen amplias conexiones bilaterales, es decir, las fibras nerviosas decuzan al hemisferio cerebral contralateral (Gerfen et al., 1982; Parent y De Bellefeuille, 1982; Nakano et al., 1983; Ilinsky et al., 1987; Hazrati et al., 1990; Hazrati y Parent, 1991 b).

4. LOS GANGLIOS BASALES EN EL CONTROL DEL MOVIMIENTO

Es ampliamente conocido que los GB intervienen ampliamente en las funciones motoras de los mamíferos, siendo las estructuras encargadas de la iniciación de los movimientos y de su control, de la ejecución automática de movimientos planificados y de la adquisición y retención de patrones motores (Kornhuber, 1974; De Long y Georgopoulos, 1981; Schultz, 1987).

Los desórdenes en los GB producen una serie de deficiencias psíquicas, cognoscitivas y motoras. Las deficiencias motoras abarcan un amplio espectro clínico, que va desde un exceso incontrolable de movimientos, hasta una grave restricción de ellos, es decir, desórdenes hipercinéticos e hipocinéticos (Albin et al., 1989).

Los desórdenes hipercinéticos se caracterizan por movimientos rápidos e incontrolables (Albin et al., 1989) mientras que los desórdenes hipocinéticos se caracterizan por acinesia (dificultad en la iniciación del movimiento), bradiquinesia (lentitud en los movimientos voluntarios) y rigidez muscular, siendo los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson, además del temblor en reposo. Los pacientes no pueden calcular la fuerza muscular requerida para la iniciación y ejecución de un movimiento específico; además, presentan lentitud y fatiga en las acciones repetitivas, incapacidad o dificultad en la ejecución de acciones motoras de la vida diaria e interrupción de un movimiento debido a la presencia de un estímulo externo (Obeso et al., 1987).

Este cuadro clínico es el resultado de una deficiencia en la vía dopaminérgica nigroestriatal que puede ser ya sea por la degeneración de las neuronas de la SNc, como en la enfermedad de Parkinson; o bien, con el uso de antagonistas dopaminérgicos que actúen sobre los receptores D₂ o con la depleción catecolaminérgica causada por reserpina (Barbeau, 1986).

Se ha encontrado que las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales no requieren gran cantidad de estímulos para llevar a cabo sus funciones, pues bastan los impulsos espontáneos glutamatergicos desde la CC para liberar una cantidad óptima de dopamina (Romo et al., 1986).

5. ENFERMEDAD DE PARKINSON

Este padecimiento fue descrito por primera vez en 1817 por James Parkinson, destacado médico inglés. Tretiakoff en 1919 encontró una gran pérdida neuronal en la SN de pacientes con este padecimiento y en 1966 Hornykiewicz encontró una reducción significativa en los niveles de dopamina, serotonina y norepinefrina en la SN y en el cuerpo estriado de humanos afectados por la enfermedad de Parkinson.

El inicio de la enfermedad de Parkinson se presenta generalmente entre los 50 y 60 años de edad; comienza con temblores en los dedos y las manos, seguidos de rigidez en las piernas y lentitud general en las actividades motoras. Este padecimiento es progresivo y afecta los gestos faciales; los individuos utilizan una postura encorvada al hablar y con el paso del tiempo se ve entorpecida la acción de caminar. La incapacidad total ocurre entre los 10 ó 20 años de iniciada la enfermedad, si no se ha utilizado ningún tratamiento y por lo general, la muerte es prematura debida a complicaciones secundarias propias de la enfermedad como fuertes caídas y neumonía (Schmidt, 1980). La sintomatología de la enfermedad de Parkinson no se presenta hasta que no hay un 80 %

de pérdida en la concentración de dopamina estriatal, por lo que se cree que existe una amplia adaptación de las neuronas sobrevivientes (Hornykiewicz, 1982).

Las neuronas sobrevivientes de la SN, del *rafé dorsal* y del *locus coeruleus* presentan inclusiones denominadas *cuerpos de Lewy* (Lewy, 1912; Forno, 1982; Price et al., 1986) que son estructuras de color oscuro con núcleo amorfo, materia granular y algunas membranas y filamentos de 8 a 19 nm de diámetro (Seitelberg y Lassmann, 1990) al parecer provocadas por la fosforilación inadecuada de las proteínas que constituyen a los neurofilamentos (Jellinger, 1990).

La causa de la muerte neuronal acelerada de la SN que se observa en la enfermedad de Parkinson, puede ser debida a la alteración en la actividad de las enzimas responsables de la homeostasis de los radicales libres y al consecuente incremento en la producción de radicales superóxido y la inhibición de la función mitocondrial (Jenner, 1989).

Las neuronas del cuerpo estriado de humanos con enfermedad de Parkinson que son inervadas por la dopamina se encuentran dañadas, es decir, las dendritas están hinchadas y hay un marcado decremento en el número de espinas dendríticas (McNeil et al., 1988), además de una disminución de neurotransmisores como serotonina y norepinefrina (Berheimer et al., 1973; Langston et al., 1987) y de encefalinas y dinorfinas (Waters et al., 1988), un decremento en la actividad de las enzimas biosintéticas de catecolaminas: la TH y la ADCC (Lloyd et al., 1975; Waters et al., 1988), cambios en el tipo de contacto sináptico (Forno y Norville, 1979) y proliferación astrocítica, degeneración axónica y neuritas hiperdensas (Forno y Norville, 1979; Machado et al., 1990).

6. ALTERACIONES DE LA VÍA NIGRO-ESTRIATAL

La vía dopaminérgica nigro-estriatal es de primordial importancia tanto en la iniciación como en la ejecución del movimiento, pues influye ampliamente al estriado (Schultz, 1987).

La manera exacta como actúan las terminales nigro-estriatales en el estriado no es conocida con certeza, pero es posible que las terminales axónicas que contienen dopamina y las terminales axónicas córtico-estriatales convergan en una misma espina dendrítica, estableciendo contactos sinápticos con el cuello de la espina y con la cabeza de la espina respectivamente (Freund et al., 1984; Graybiel y Ragsdale, 1983). De esta manera, las fibras que contienen dopamina pueden determinar la eficiencia postsináptica de los impulsos córtico-estriatales. Otra posibilidad es que la dopamina liberada por las fibras nigro-estriatales pueda activar a los receptores a dopamina en las fibras córtico-estriatales (Halpain et al., 1990).

En el estriado existe una subpoblación neuronal que proyecta preferentemente hacia el GPe, y otra subpoblación que envía sus eferencias hacia el GPi (Graybiel y Ragsdale, 1983; Gerfen, 1988; Albin et al., 1989). Cuando la vía dopaminérgica-nigro-estriatal está dañada, estas subpoblaciones

estriatales se ven afectadas de manera distinta. Estudios electrofisiológicos en modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson, han demostrado que las neuronas estriatales que proyectan hacia el GPi decrecientan su actividad, mientras que las neuronas que proyectan al GPe se encuentran más activas, lo que trae como consecuencia que las neuronas del GPi presenten hiperactividad y las neuronas del GPe tengan un nivel de respuesta por debajo del nivel normal (Miller y De Long, 1988; Fillion et al., 1989; Wichman y De Long, 1993). El resultado final de estas alteraciones es una desinhibición de los principales núcleos de salida de los GB y una sobreinhibición de las neuronas tálamo-corticales (Albin et al., 1989).

Así mismo, la dopamina puede incrementar la actividad de las neuronas del GPi y de la SNr por medio del circuito estriado-GPe-NST, pues al incrementarse la actividad de la proyección estriado-GPe, se provoca una desinhibición del NST y por lo tanto, una sobreactivación excitatoria hacia el GPi y la SNr (Albin et al., 1989), alterándose así la vía indirecta (Wichman et al., 1990).

En contraste, la ausencia de dopamina decrecienta la activación de la vía directa, es decir, las proyecciones inhibitorias desde el estriado al GPi y la SNr, por lo que los núcleos de salida de los GB se desinhiben (Wichman et al., 1990).

7. MODELO EXPERIMENTAL DE LA 6-HIDROXIDOPAMINA

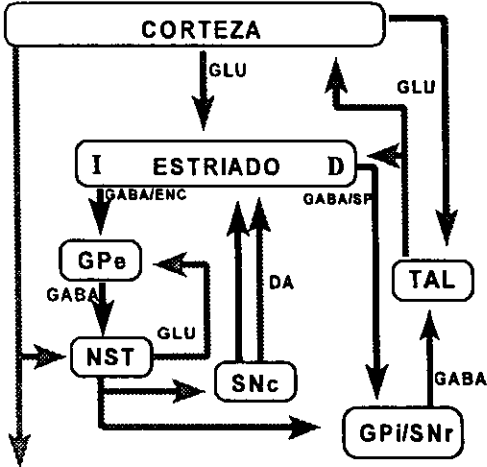
En 1973, Thoenen y Tranzer publicaron el ahora clásico artículo en donde realizaban la destrucción selectiva de las terminales nerviosas noradrenérgicas mediante la neurotoxina 6-OHDA, que constituye un importante modelo experimental, que ha permitido grandes avances en el entendimiento de la fisiología del Sistema Nervioso Central.

La 6-OHDA no atravieza la barrera hematoencefálica, por lo que tiene que ser administrada directamente en la zona cerebral de interés, donde destruye selectivamente a las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas (Ungerstedt, 1968).

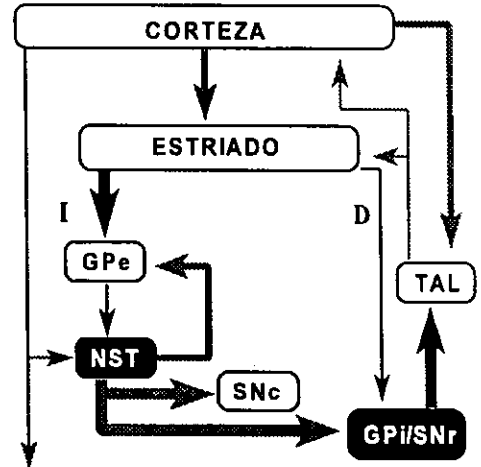
Esta neurotoxina se introduce en las neuronas catecolaminérgicas mediante el sistema de recaptura de alta afinidad de catecolaminas y provoca su muerte al degradarse, ya que se acumulan en el interior celular gran cantidad de subproductos metabólicos y radicales libres como superóxidos, radicales hidroxilo, peróxido de hidrógeno y 6-hidroxi-dopamina quinona (Zigmong et al., 1990 a). La estructura química de la 6-OHDA es muy parecida a la de las catecolaminas como la dopamina y al parecer esta es la razón por la cual el sistema de recaptura de alta afinidad de estos neurotransmisores logra introducir a esta neurotoxina dentro de las células (Jonsson, 1993).

La administración de esta, produce lesiones selectivas y permanentes en las neuronas dopaminérgicas de la SNc que proyectan hacia el estriado, constituyendo un importante modelo experimental de la enfermedad de Parkinson, en donde las neuronas no catecolaminérgicas

A. NORMAL



B. LESION VIA NIGROESTRIATAL



TALLO CEREBRAL Y
MEDULA ESPINAL

FIGURA 2. Representación esquemática del circuito neuronal CC-GB-TAL-CC en condiciones (A) normales y (B) bajo la lesión de la vía dopaminérgica nigro-estriatal con 6-OHDA. Las líneas grises representan las conexiones excitatorias y las líneas negras las conexiones inhibitorias. En el caso de la lesión de la vía dopaminérgica, la magnitud de las alteraciones se representa por el grosor de las flechas, donde las líneas más gruesas representan un incremento de la función y viceversa. La ausencia de la dopamina ocasiona el incremento en la actividad de la vía indirecta, mientras el efecto opuesto se observa en la vía directa. Ambos cambios redundan en el incremento en la actividad de los núcleos de salida. Modificado de Witchman y De Long (1993).

permanecen intactas (Tranzar y Thoenen, 1973; Zigmond et al., 1990 a).

Las lesiones con 6-OHDA pueden realizarse bilateralmente, es decir, en ambos hemisferios cerebrales o bien, unilateralmente. Los animales lesionados bilateralmente muestran hiperactividad a las pocas horas de la administración y durante varios días, lo que probablemente se deba a una liberación masiva de dopamina desde las terminales estriatales degeneradas. Después presentan un síndrome que consiste en afagia, adipsia, acinesia y desintegración sensorimotora severa (Iversen, 1974; Ungerstedt, 1968; Zigmond et al., 1990 a).

Cuando el daño solo es unilateral, los animales presentan hipocinesia y desintegración sensorimotora contralateral a la lesión viéndose afectadas sus respuestas olfatorias, táctiles, visuales y auditivas, además de que los animales tienden a desviarse espontáneamente hacia el lado lesionado. Después de la lesión, el animal asume una postura asimétrica con la cola y la cabeza desviados hacia el lado de la lesión; las patas del lado no lesionado por lo general están ligeramente extendidas y las patas del lado lesionado se encuentran flexionadas bajo el cuerpo (Ungerstedt, 1974). Este modelo experimental es muy útil pues los daños perduran por el resto de la vida del animal (Ungerstedt, 1968 y 1974). También se observa hipofagia e hipodipsia pero no en el grado que se presenta si la lesión es bilateral (Ungerstedt, 1974; Baez et al., 1977). Pickel et al. (1992) encuentran que el número de axones inmunorreactivos a TH en el caudado ipsilateral a la lesión se reduce a una tercio del total de axones reactivos en el caudado contralateral.

El modelo unilateral de la 6-OHDA es mucho más utilizado que el bilateral, pues proporciona la oportunidad de realizar comparaciones de los cambios fisiológicos que ocurren entre el hemisferio dañado y el hemisferio intacto que incluso puede ser considerado como un control interno (Schwartz y Huston, 1996 a). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que por lo menos el 5 % de las proyecciones dopaminérgicas hacia el estriado proyectan también al lado contralateral (Gerfen et al., 1982; Parent y De Bellefeuille, 1982; Hazrati y Parent, 1991) formando vías cruzadas. Recientemente, Castellanos y Rodríguez (1991) han reportado que el balance entre los sistemas dopaminérgicos de ambos hemisferios cerebrales es de gran importancia en el control del movimiento.

Ungerstedt (1968 y 1974) reportó que las ratas lesionadas con 6-OHDA mostraban conducta de giro hacia el lado de la lesión de manera espontánea durante las primeras 4 semanas. El giro ipsilateral puede observarse inmediatamente después de que el animal se haya recuperado de la cirugía y persiste hasta dos años (Pieri et al., 1975), aunque otros autores (Consolo et al., 1978) mencionan que desaparece después de 20-30 días.

La administración de agonistas dopaminérgicos, como la apomorfina, en animales con lesión unilateral induce el giro del animal hacia el lado contrario a la lesión (Ungerstedt, 1971; Hefti et al., 1980 b). Lo mismo se observa al aplicar DOPA, precursor en la síntesis de dopamina (Ungerstedt, 1971). Si se aplica a los animales anfetamina, un liberador de dopamina que actúa sobre las terminales que permanecen intactas después de la inyección unilateral, estos giran hacia el lado de la lesión

(Ungersted, 1971; Hefti, 1980 b; Iwamoto et al., 1976) y lo mismo sucede con la amantadina (Moore, 1978). Todos estos efectos y su intensidad dependen de la dosis en la que el fármaco es aplicado (Schultz, 1987); el número de giros en una cantidad de tiempo específica proporciona una idea de la gravedad del daño y del desbalance causado por la 6-OHDA entre el lado intacto y el lado lesionado (Schwartzing y Huston, 1996 b).

La conducta de giro producido por agonistas dopaminérgicos, se debe al desbalance de los receptores dopaminérgicos estriatales, pues hay un incremento en el número de receptores a dopamina en el lado dañado, aproximadamente 10 veces mayor a lo normal. Este fenómeno se denomina hipersensibilidad y se da en las neuronas postsinápticas del estriado denervado, pues el déficit de dopamina provoca que el número de receptores estriatales D_2 aumente (Zigmond et al., 1990; Joyce, 1991; Radja et al., 1993). La apomorfina es un agonista del receptor a dopamina que puede estimular a ambas clases de receptores (D_1 y D_2) y puede afectar directamente a los autorreceptores o receptores presinápticos y a los heterorreceptores o receptores postsinápticos (Schwartzing y Huston, 1996 a). Además, el proceso de recaptura de dopamina se ve disminuido, por lo que la concentración extracelular de este neurotransmisor aumenta, y por lo tanto hay una mayor estimulación de los receptores a dopamina (Schultz, 1987).

Las neuronas dopaminérgicas sobrevivientes llevan a cabo diversos mecanismos fisiológicos compensatorios a fin de mantener óptimos los niveles de dopamina en el estriado, entre los cuales se encuentra un incremento en la liberación de este neurotransmisor, logrando que la concentración se mantenga estable incluso cuando hay una pérdida de hasta el 80 % de la población neuronal, aunque si los daños sobrepasan el 90 ó 95 %, los niveles de dopamina descienden drásticamente (Thomas et al., 1994). Un mecanismo que ayude a estabilizar los niveles de dopamina extracelular en el estriado lesionado es posiblemente la invasión de células dopaminérgicas provenientes de la SNC contralateral a la lesión (Huston et al., 1987).

La pérdida de la invasión dopaminérgica nigro-estriatal frecuentemente no es total, pues depende del sitio específico donde se aplicó la 6-OHDA y la dosis que se utilizó; se cree también que algunas neuronas no son afectadas por la toxina y además existen variaciones de animal a animal (Schwartzing y Huston, 1996 a). Dependiendo del grado de depleción dopaminérgica en el estriado, los animales pueden recobrase de la asimetría motora en algunos días, aunque los daños se mantienen si la lesión excede el 80 % de depleción dopaminérgica y se hacen más notorias cuando la lesión sobrepasa el 95 % (Thomas et al., 1994).

7.1 ALTERACIONES ANATÓMICAS

En los primeros días después de la administración de la 6-OHDA se produce una extensa necrosis y gliosis en la SN (Maler et al., 1973; Jeon et al., 1995). En el estriado, la degeneración neuronal inicia después de 2 ó 3 días y se llega a observar necrosis hasta después de 5 días (Maler et al., 1973), aunque a nivel ultraestructural se ha reportado la presencia de botones sinápticos degenerados en el estriado 18 horas después de la lesión (Hokfel y Ungerstedt, 1973). Al parecer, hay una mayor degeneración en la matriz estriatal que en los estriosomas (Zahn, 1991).

Después de la lesión con 6-OHDA, el número de espinas dendríticas en el estriado decrementa; se ha reportado que entre los 19-26 días, las espinas dendríticas han disminuido 19 % más en el caudado ipsilateral a la lesión que en el caudado contralateral. Además los cuellos de las espinas dendríticas son más cortos que en el caudado intacto e incluso en algunos casos ya no se observan, por lo que el aparato espinoso que las caracteriza se encuentra dentro de la dendrita (Ingham et al., 1989, 1991 y 1993; Nitsch y Riesenberg 1995). La pérdida de espinas dendríticas se presenta también de manera natural por efecto del envejecimiento; incluso el caudado contralateral a la lesión sufre una pérdida de espinas cada vez más grave conforme pasa el tiempo, alcanzando niveles similares a los del estriado ipsilateral a la lesión (Inghman et al., 1989, 1991 y 1993).

Ultraestructuralmente las alteraciones que se manifiestan en el estriado se caracterizan por: un aumento en el tamaño de los botones sinápticos (Inghman et al., 1991 y 1993; Pickel et al., 1981), cambios en el tipo de contacto sináptico, pues de acuerdo con Ingham et al. (1993), las sinapsis simétricas se observan con mucho menor frecuencia que las asimétricas en una relación de 1:10. Se establecen menos sinapsis en los cuellos de las espinas dendríticas que son las que generalmente son de tipo simétrico (Bolam e Izzo, 1986; Izzo y Bolam, 1988; Ingham et al., 1991); también se observa un pequeño incremento en la longitud sináptica (Ingham et al., 1989, 1991 y 1993; Nitsch y Riesenberg, 1995), y una disminución en el porcentaje de botones sinápticos que contienen vesículas granulares pequeñas (Hokfel y Ungerstedt, 1969). Algunas fibras nerviosas del estriado presentan espacios vacíos como resultado del hinchamiento de las mitocondrias, algunas de las cuales pueden ser también de tamaño muy pequeño. Además se han observado numerosas neuronas en diversos estadios de degeneración como por ejemplo: células oscuras que realizan sinápsis axosomáticas, y presencia de cuerpos multivesiculares (Jedrzejewska et al., 1990).

Después de dos semanas, el daño también se presenta en el caudado contralateral a la lesión, donde se observan ocasionalmente espacios vacíos, así como algunas mitocondrias hinchadas cercanas a las sinápsis axosomáticas y algunas células oscuras, pero nunca con la frecuencia del lado ipsilateral a la lesión (Jedrzejewska et al., 1990); aunque otros autores como Jeon et al. (1995), no encuentran grandes cambios en el caudado contralateral.

Los cambios contralaterales a la lesión no son sólo morfológicos, existen muchas evidencias, sobre todo en lo que respecta a la neuroquímica de neurotransmisores como el GABA, el glutamato y los neuropéptidos, que indican que sus actividades no solo se ven afectadas en el caudado no lesionado, por lo que se debe tener cuidado cuando se considera al caudado contralateral como un control o como normal, pues los resultados pueden mal interpretarse (Robinson y Wishaw, 1988).

Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan características bioquímicas en sus enzimas, contenido de dopamina, metabolitos y receptores muy similares a las encontradas en el modelo experimental de la 6-OHDA, aunque existen también grandes diferencias. Los síntomas básicos del modelo experimental limitan en gran medida su validez, pues en contraste a este modelo, la enfermedad de Parkinson humana es generalmente una enfermedad crónica y lenta evolución que por mucho tiempo es asintomática y además es bilateral, por lo que no se debe perder de vista que la inyección de 6-OHDA sólo es un modelo que nos permite comprender de mejor manera esta enfermedad neurodegenerativa (Zigmond, 1990 a).

8. L-DOPA (Levo-DIHIROXIFENILALANINA)

La reducción en la neurotransmisión dopaminérgica nigro-estriatal, parece ser motivo suficiente para que se presente la enfermedad de Parkinson, por lo que el mecanismo para aminorar la sintomatología de este padecimiento va enfocada a la restitución de la neurotransmisión dopaminérgica (Cotzias et al., 1967). La administración oral de dopamina no afecta los niveles cerebrales de este neurotransmisor, ya que su estructura polar no le permite cruzar la barrera hematoencefálica en cantidades apreciables (Bradbury et al., 1979). En contraste, los precursores en la síntesis de esta catecolamina: la L-DOPA (L-Dihidroxifenilalanina) y la L-tirosina, fácilmente atraviezan la barrera hematoencefálica (Bradbury et al., 1979; Oldendorf, 1971). La ruta metabólica principal de la L-tirosina es su incorporación a proteínas y los pacientes con enfermedad de Parkinson no poseen cantidades suficientes de la enzima que se encarga de su transformación a dopamina, por lo que no resulta una herramienta útil para reestablecer los niveles normales de dopamina en el estriado (Wooten, 1990). En contraste, la principal ruta metabólica de la L-DOPA es su descarboxilación a dopamina (Cotzias et al., 1967; Oldendorf, 1971; Horne et al., 1984). Se ha demostrado que en animales experimentales que su administración produce grandes incrementos en la concentración de dopamina estriatal (Carlsson et al., 1958).

En pacientes con enfermedad de Parkinson, la administración de L-DOPA revierte parcialmente los síntomas de este padecimiento (Hornykiewicz, 1971; Melamed et al., 1984) y mejora la calidad de vida de los pacientes, permitiéndoles realizar sus actividades cotidianas (Barbeau, 1981; Schoenfeld y Uretsky, 1973; Uretsky y Schoenfeld, 1971), por lo que la L-DOPA ha sido y sigue

siendo la terapia farmacológica más efectiva para el tratamiento de la pérdida dopaminérgica.

La L-DOPA es transportada a través de la barrera hematoencefálica, por un sistema activo, saturable, estereoespecífico y bidireccional (Bradbury et al., 1979; Oldendorf, 1971), que comparte con otros aminoácidos como la fenilalanina y la leucina (Nutt et al., 1984). Una vez que la L-DOPA llega al cerebro, debe ser transformada a dopamina dentro de las células que contienen a la enzima dopa-decarboxilasa entre las que se encuentran las neuronas nigro-estriatales sobrevivientes a la lesión, las células estriatales serotoninérgicas o bien por las interneuronas estriatales (Duviosin y Mytilineou, 1978; Melamed et al., 1984). Además, en el cerebro de los mamíferos, la AADC está presente en condiciones normales también en células endoteliales de capilares sanguíneos cerebrales, en neuronas no aminérgicas que contienen transmisores no identificados o péptidos (Duvoisin y Mytilineou, 1978; Jaeger et al., 1983; Melamed et al., 1980 b) y en células de la glía (Li et al., 1992; Mura et al., 1995), por lo que la L-DOPA teóricamente puede ser descarboxilada en todas estas poblaciones celulares (Jackson et al., 1993).

La descarboxilación de la L-DOPA en células que naturalmente no poseen L-DOPA como precursor catecolaminérgico, puede ser una explicación sobre la eficiencia terapéutica de este fármaco en la enfermedad de Parkinson, donde casi no existen ya terminales dopaminérgicas (Duvoisin y Mytilineou, 1978; Melamed et al., 1980 b y c).

Se ha demostrado que la administración crónica de L-DOPA en pacientes con enfermedad de Parkinson, tiene efectos benéficos en la acinesia y la rigidez y disminuye el temblor en reposo (Cotzias et al., 1967). Brannan et al. (1991) han demostrado que en animales intactos, el incremento drástico de dopamina extracelular que provocan las dosis agudas de L-DOPA (dosis altas aplicadas sólo una vez en el experimento), se atenúa cuando la administración es crónica (dosis bajas administradas una vez al día durante todo el experimento). Estos autores creen que la dopamina, la L-DOPA y sus productos metabólicos que se producen en grandes cantidades en el interior celular como resultado de dosis agudas, son tóxicos para las neuronas dopaminérgicas que son entonces incapaces de formar y liberar dopamina eficientemente; en cambio con la administración crónica de L-DOPA es posible que se induzcan cambios en el metabolismo dopaminérgico, modificando ya sea la actividad enzimática, la liberación de dopamina o su recaptura en las terminales nerviosas.

Sin embargo, se ha observado que después de 10 años aproximadamente, el tratamiento con L-DOPA en pacientes parkinsoníacos, deja de ser efectivo (Wooten, 1990). Los trastornos secundarios que se presentan después de un largo periodo de aplicación crónica de L-DOPA son: a) "pérdida de efecto al final de la dosis" (wearing-off), es decir cuando una dosis de L-DOPA no es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad antes del tiempo indicado para la siguiente dosis. Este fenómeno se presenta después de 3 ó 5 años de uso continuo de L-DOPA. b) estado efectivo-inefectivo (on-off), complicación que se presenta después de tiempo indefinido e impredecible y consiste en periodos de buena respuesta a la L-DOPA y periodos de poca respuesta

a este fármaco (Wooten, 1990). Además, el 30-80 % de los pacientes presentan movimientos involuntarios o discinecias (Marsden et al., 1982; Barbeau, 1980). Todas estas complicaciones pueden ser el resultado del decremento en la síntesis, recaptura y almacenaje de dopamina (Wooten, 1988), por el progreso natural de la enfermedad y por la subexpresión (down regulation) de los receptores dopaminérgicos estriatales en respuesta a la estimulación farmacológica persistente (Marsden et al., 1982). Otro factor es la pérdida de terminales dopaminérgicas desde las cuales la dopamina formada a partir de L-DOPA es liberada (Snyder y Zigmond, 1990).

Se cree también que la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos puede reducirse después de la exposición crónica a grandes dosis de L-DOPA, lo cual puede contribuir a un decremento en la eficacia del tratamiento (Melamed, 1986). Se ha encontrado que esta reducción de la sensibilidad se presenta en los receptores D_1 . Autores como Engber et al. (1989 y 1990) han encontrado que la baja capacidad de respuesta de los receptores D_1 es acompañada por un incremento en la sensibilidad de los mecanismos mediados por el receptor D_2 (Gnanalingham et al., 1993 y 1994). Este desbalance puede contribuir al desarrollo de las fluctuaciones motoras (Ariano et al., 1991).

En modelos experimentales de primates tratados con MPTP, se reporta que la administración crónica de L-DOPA además de mejorar la sintomatología, provoca una disminución en el número de receptores D_2 cuyo número aumenta notablemente con la lesión (Alexander et al., 1993; Graham et al., 1993), mientras que el número de receptores D_1 permanece igual (Alexander et al., 1993) o aumenta (Rinne et al., 1985; Graham et al., 1993).

En animales con lesión unilateral de 6-OHDA, los efectos conductuales provocados por la L-DOPA son similares a los que produce el agonista dopaminérgico apomorfina. La administración crónica de L-DOPA induce giro contralateral agudo (Ungerstedt, 1971), seguido por conductas estereotípicas como movimientos repetitivos de las patas e hiperactividad (Mura et al., 1995). El giro contralateral depende del nivel de daño dopaminérgico; es necesaria una pérdida del 90 % para inducirlo al administrar L-DOPA (Heikkilä et al., 1981).

II. OBJETIVO

Valorar los efectos de la administración crónica de L-DOPA sobre la coordinación motora y el arreglo ultraestructural del núcleo caudado de ratas con denervación dopaminérgica unilateral.

a este fármaco (Wooten, 1990). Además, el 30-80 % de los pacientes presentan movimientos involuntarios o discinecias (Marsden et al., 1982; Barbeau, 1980). Todas estas complicaciones pueden ser el resultado del decremento en la síntesis, recaptura y almacenaje de dopamina (Wooten, 1988), por el progreso natural de la enfermedad y por la subexpresión (down regulation) de los receptores dopaminérgicos estriatales en respuesta a la estimulación farmacológica persistente (Marsden et al., 1982). Otro factor es la pérdida de terminales dopaminérgicas desde las cuales la dopamina formada a partir de L-DOPA es liberada (Snyder y Zigmond, 1990).

Se cree también que la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos puede reducirse después de la exposición crónica a grandes dosis de L-DOPA, lo cual puede contribuir a un decremento en la eficacia del tratamiento (Melamed, 1986). Se ha encontrado que esta reducción de la sensibilidad se presenta en los receptores D_1 . Autores como Engber et al. (1989 y 1990) han encontrado que la baja capacidad de respuesta de los receptores D_1 es acompañada por un incremento en la sensibilidad de los mecanismos mediados por el receptor D_2 (Gnanalingham et al., 1993 y 1994). Este desbalance puede contribuir al desarrollo de las fluctuaciones motoras (Ariano et al., 1991).

En modelos experimentales de primates tratados con MPTP, se reporta que la administración crónica de L-DOPA además de mejorar la sintomatología, provoca una disminución en el número de receptores D_2 cuyo número aumenta notablemente con la lesión (Alexander et al., 1993; Graham et al., 1993), mientras que el número de receptores D_1 permanece igual (Alexander et al., 1993) o aumenta (Rinne et al., 1985; Graham et al., 1993).

En animales con lesión unilateral de 6-OHDA, los efectos conductuales provocados por la L-DOPA son similares a los que produce el agonista dopaminérgico apomorfina. La administración crónica de L-DOPA induce giro contralateral agudo (Ungerstedt, 1971), seguido por conductas estereotípicas como movimientos repetitivos de las patas e hiperactividad (Mura et al., 1995). El giro contralateral depende del nivel de daño dopaminérgico; es necesaria una pérdida del 90 % para inducirlo al administrar L-DOPA (Heikkila et al., 1981).

II. OBJETIVO

Valorar los efectos de la administración crónica de L-DOPA sobre la coordinación motora y el arreglo ultraestructural del núcleo caudado de ratas con denervación dopaminérgica unilateral.

III. METODOLOGÍA

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar con peso inicial de 180-200 gramos, las cuales se mantuvieron en un fotoperiodo luz-oscuridad de 12 por 12 horas, con libre acceso al agua y alimento, durante todo el experimento.

Para evaluar la coordinación motora de los animales se utilizó un aparato de madera con dos pedestales, a los cuales va unida una viga de madera de 2 m de largo con una inclinación de 15°. Se utilizaron vigas de diferentes anchos: 3, 6, 12, 18 y 24 mm que fueron colocándose en orden aleatorio y por donde los animales debían caminar hasta alcanzar su caja hogar desde la parte más baja del aparato. Se registró, con un cronómetro Timex, el tiempo en que los animales tardaron en atravesar cada viga (Tiempo Total) y el tiempo en que no realizaron movimientos propositivos sino conductas exploratorias, olfativas o permanecieron inmóviles (Tiempo de no movimiento). Se esperaba como máximo 120 segundos a que el animal atravesara cada viga, y si no daba por terminada esta actividad, se asignaba el valor de 120 segundos a su evaluación. Todos los animales fueron entrenados durante los 5 días previos al inicio del experimento en la viga de 24 mm (Drucker y Garcia, 1991), después de lo cual se les realizó una evaluación control para evaluar su coordinación motora en condiciones normales.

Todos los animales fueron intervenidos quirúrgicamente en un aparato estereotáxico KOPF Instruments, con el fin de inyectar en el haz medial del cerebro anterior la neurotoxina 6-OHDA en una dosis de 8 µg disueltos en 4 µl de solución salina isotónica, en las coordenadas estereotáxicas Anteroposterior: 2.8, Lateral: 1.3 y Ventral: 7.4 (Paxinos y Watson, 1986).

Los 40 animales fueron divididos en 4 grupos experimentales de 10 individuos cada uno. El grupo control fue inyectado con el vehiculo sin utilizar 6-OHDA y se le administró diariamente agua via oral durante dos meses, este mismo tratamiento fue utilizado en el grupo lesionado con 6-OHDA. Los dos grupos restantes fueron lesionados con 6-OHDA, se les administró L-DOPA via oral en una dosis de 50 mg/kg cada día; un grupo inició el tratamiento a partir de los 30 días después de la lesión y otro grupo desde el día de la cirugía.

Con el fin de garantizar una pérdida dopaminérgica del 90 % se administró a los animales apomorfina en una dosis de 0.25 mg/kg via intraperitoneal 15 días después de la lesión, seleccionandose sólo a aquellos animales que presentaron más de 200 giros en 30 minutos. Las pruebas de giro inducido con apomorfina y de la coordinación motora en la viga inclinada, fueron repetidas a los 15, 30, 45 y 60 días después de la lesión.

Al cabo de 60 días, los animales fueron sacrificados mediante una dosis letal de pentobarbital sódico por via intraperitoneal y sometidos a una perfusión intracardiaca via aórtica con ayuda de una bomba peristáltica. Se perfundieron aproximadamente 300 ml de solución salina isotónica y 500 ml de solución fijativa de glutaraldehido al 0.5 % y paraformaldehido al 4 %, en buffer PBS al 0.1 M.

pH= 7.4.

Se obtuvieron fragmentos del cuadrante dorsomedial de la cabeza del núcleo caudado ipsi y contralateral a la lesión y se sometieron al procedimiento convencional para Microscopía Electrónica de Transmisión. En un Microscopio Electrónico Jeol Jem 100 CX II, se estudiaron 25 botones sinápticos de cada caudado de cada rata escogidos al azar, cuyas imágenes fueron digitalizadas y morfológicamente analizadas con el programa computacional Image Pro Plus (Media Cybernetics).

El análisis ultraestructural incluyó el área del botón sináptico, la longitud sináptica, la densidad sináptica (número de contactos sinápticos en un área de $17 \mu^2$), el tipo de contacto (Asimétrico o Simétrico), la estructura de contacto (con dendrita o con espina) y la distribución vesicular (si las vesículas sinápticas se encuentran próximas unas de otras o separadas y si ocupan más o menos del 50 % del botón sináptico).

Las medias de los datos obtenidos para cada parámetro por sujeto, fueron sometidas a un análisis estadístico, realizando un MANOVA factorial para las pruebas de coordinación motora, comparando tanto las evaluaciones conforme al tiempo como los grupos experimentales para el Tiempo Total y para el Tiempo de No Movimiento; un ANOVA factorial para comparar el número de giros inducidos con apomorfina en las evaluaciones conforme al tiempo y los grupos experimentales y un MANOVA unifactorial para analizar las variables ultraestructurales: área del botón sináptico, longitud sináptica, densidad sináptica, tipo de contacto, estructura de contacto y distribución vesicular. En cada caso se utilizó la prueba de Fisher que nos permite conocer específicamente qué grupos o evaluaciones son estadísticamente diferentes; todo esto se realizó con la ayuda del programa computacional Statistica/W 4.1.

IV. RESULTADOS

1. COORDINACIÓN MOTORA

(Gráficas 1-4)

El grupo control de este experimento mostró tener una excelente coordinación motora en todas y cada una de las evaluaciones, pues los valores obtenidos en el Tiempo Total fueron siempre bajos, además los animales nunca realizaron otra actividad sobre la viga que no fuera la de caminar sobre ella, por lo que el Tiempo de No Movimiento para todas las evaluaciones siempre fue cero (Gráfica 1).

En el caso del grupo de animales lesionados con 6-OHDA que no recibieron ningún tratamiento, se observó una severa deficiencia motora a partir de que se realizó la cirugía y hasta el final del experimento, lo que se demuestra si se comparan los resultados de la evaluación control con respecto a los resultados de las evaluaciones a los 15, 30, 45 y 60 días, en las que se alcanzan valores

pH= 7.4.

Se obtuvieron fragmentos del cuadrante dorsomedial de la cabeza del núcleo caudado ipsi y contralateral a la lesión y se sometieron al procedimiento convencional para Microscopía Electrónica de Transmisión. En un Microscopio Electrónico Jeol Jem 100 CX II, se estudiaron 25 botones sinápticos de cada caudado de cada rata escogidos al azar, cuyas imágenes fueron digitalizadas y morfológicamente analizadas con el programa computacional Image Pro Plus (Media Cybernetics).

El análisis ultraestructural incluyó el área del botón sináptico, la longitud sináptica, la densidad sináptica (número de contactos sinápticos en un área de $17 \mu^2$), el tipo de contacto (Asimétrico o Simétrico), la estructura de contacto (con dendrita o con espina) y la distribución vesicular (si las vesículas sinápticas se encuentran próximas unas de otras o separadas y si ocupan más o menos del 50 % del botón sináptico).

Las medias de los datos obtenidos para cada parámetro por sujeto, fueron sometidas a un análisis estadístico, realizando un MANOVA factorial para las pruebas de coordinación motora, comparando tanto las evaluaciones conforme al tiempo como los grupos experimentales para el Tiempo Total y para el Tiempo de No Movimiento; un ANOVA factorial para comparar el número de giros inducidos con apomorfina en las evaluaciones conforme al tiempo y los grupos experimentales y un MANOVA unifactorial para analizar las variables ultraestructurales: área del botón sináptico, longitud sináptica, densidad sináptica, tipo de contacto, estructura de contacto y distribución vesicular. En cada caso se utilizó la prueba de Fisher que nos permite conocer específicamente qué grupos o evaluaciones son estadísticamente diferentes; todo esto se realizó con la ayuda del programa computacional Statistica/W 4.1.

IV. RESULTADOS

1. COORDINACIÓN MOTORA

(Gráficas 1-4)

El grupo control de este experimento mostró tener una excelente coordinación motora en todas y cada una de las evaluaciones, pues los valores obtenidos en el Tiempo Total fueron siempre bajos; además los animales nunca realizaron otra actividad sobre la viga que no fuera la de caminar sobre ella, por lo que el Tiempo de No Movimiento para todas las evaluaciones siempre fue cero (Gráfica 1).

En el caso del grupo de animales lesionados con 6-OHDA que no recibieron ningún tratamiento, se observó una severa deficiencia motora a partir de que se realizó la cirugía y hasta el final del experimento, lo que se demuestra si se comparan los resultados de la evaluación control con respecto a los resultados de las evaluaciones a los 15, 30, 45 y 60 días, en las que se alcanzan valores

muy altos y estadísticamente significativos tanto en el Tiempo Total ($F_0=13.45$; $p<0.01$) como en el Tiempo de no movimiento ($F_0=11.11$; $p<0.01$) (Gráfica 2).

Los animales lesionados con 6-OHDA y tratados con L-DOPA por los 60 días que duró el experimento, presentaron una buena coordinación motora. Los valores tanto del Tiempo Total como del Tiempo de No Movimiento para cada una de las evaluaciones, si bien nunca alcanzaron los valores control, tampoco son tan altos como los del grupo lesionado con 6-OHDA. Se observa que conforme fue pasando el tiempo la coordinación motora de estos animales fue mejorando, pues las medias de cada evaluación son cada vez más bajas, con excepción de la evaluación a los 60 días en la que se observa un ligero aumento (Gráfica 3).

Para el caso del grupo de animales lesionados con 6-OHDA que recibieron L-DOPA a partir de los 30 días post-lesión, se observaron graves deficiencias motoras en las evaluaciones a los 15 y 30 días con respecto a la evaluación control tanto para el Tiempo Total como para el Tiempo de No Movimiento. Sin embargo, estas deficiencias motoras se revierten en las evaluaciones a los 45 y 60 días que fueron realizadas durante el periodo de administración crónica de L-DOPA y en las que se observan valores mucho más bajos, de hecho, la evaluación a los 60 días casi alcanza los valores control (Gráfica 4).

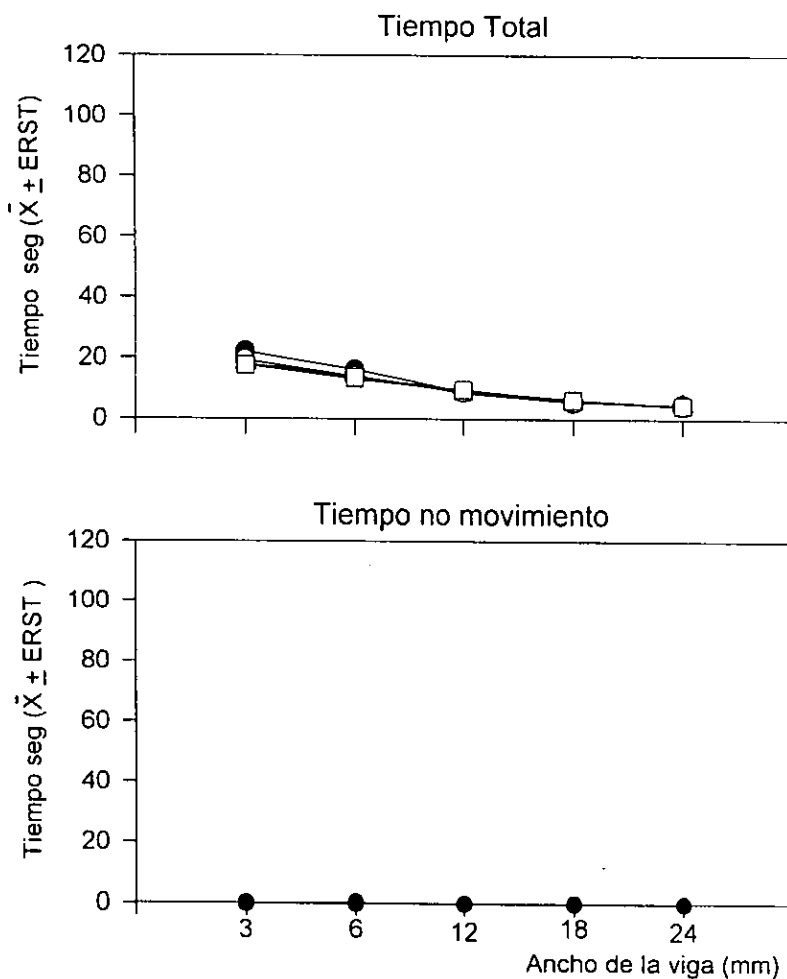
En cuanto a las diferencias entre grupos experimentales ($F_0=45.07$; $p<0.01$ para el Tiempo Total y $F_0=39.26$; $p<0.01$ para el Tiempo de No Movimiento), se observa que todas las evaluaciones del grupo tratado con L-DOPA por 60 días y las evaluaciones a los 45 y 60 días del grupo que recibió tratamiento con L-DOPA a partir de los 30 días post-lesión, son estadísticamente diferentes a sus respectivas evaluaciones en del grupo lesionado que no recibió tratamiento, haciéndose evidente la mejora en la coordinación motora que provoca la administración crónica de L-DOPA. Se encontró también que las evaluaciones a los 45 días de los grupos tratados con L-DOPA son diferentes entre sí, teniendo un mejor desempeño en la prueba de viga el grupo tratado con L-DOPA desde el inicio del experimento que el tratado a partir de los 30 días post-lesión en esta evaluación.

2. GIRO INDUCIDO

(Gráfica 5)

El número de giros que presentó el grupo lesionado con 6-OHDA fue en aumento conforme se realizaron las evaluaciones. Esto también se observó en el grupo que recibió L-DOPA a partir de los 30 días post-lesión ($F_0=3.38$; $p<0.05$). Los animales de estos dos grupos en las evaluaciones a los 15 días realizaron aproximadamente 300 giros, mientras que en las evaluaciones a los 60 días presentaron hasta 450. En cambio, en el grupo que recibió L-DOPA desde el inicio del experimento, el número de giros se mantuvo estable en todas las evaluaciones. Cabe aclarar que no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos experimentales ($F_0=2.62$; $p>0.05$).

CONTROL

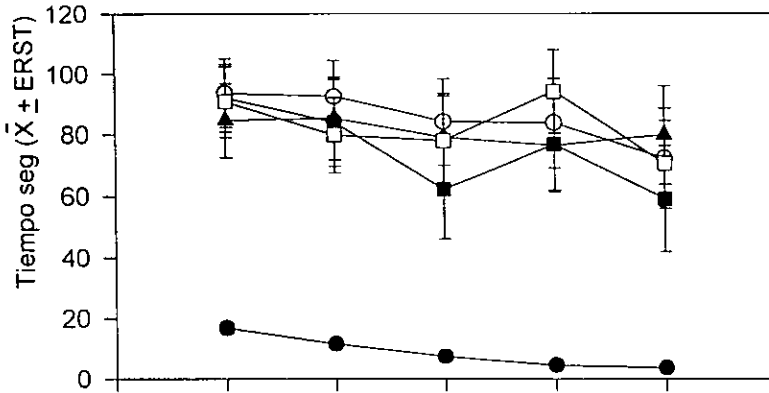


● CONTROL ■ 15 DIAS ▲ 30 DIAS ○ 45 DIAS □ 60 DIAS

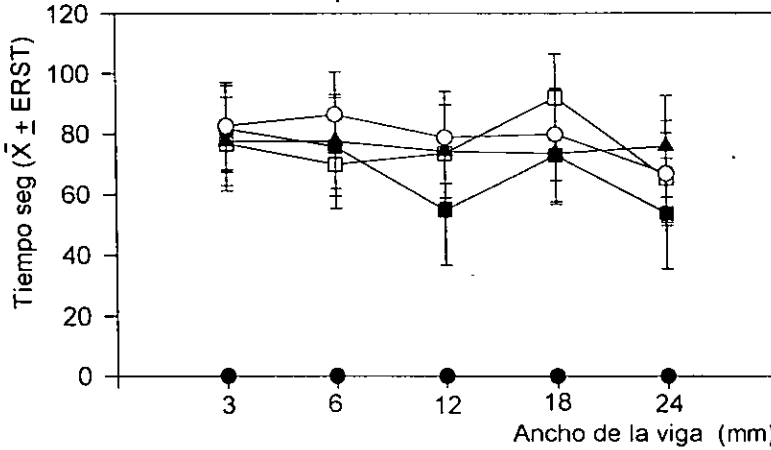
GRÁFICA 1. Resultados obtenidos en las pruebas de coordinación motora de los animales del grupo control, donde la evaluación control es la realizada antes de la cirugía. No se aprecian diferencias significativas entre evaluaciones, y los valores obtenidos se mantuvieron siempre bajos.

LESIÓN CON 6-OHDA

Tiempo Total



Tiempo no movimiento

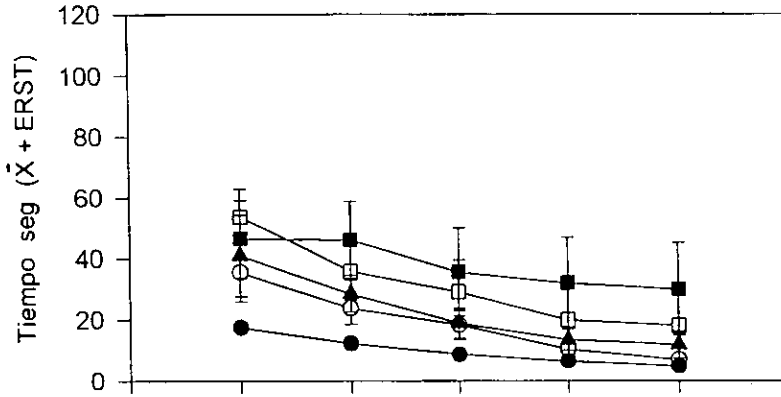


● CONTROL ■ 15 DIAS ▲ 30 DIAS ○ 45 DIAS □ 60 DIAS

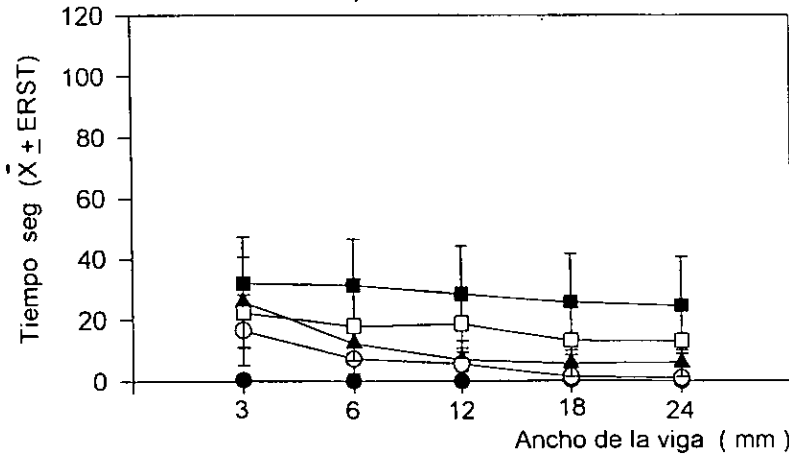
GRÁFICA 2. Se puede observar que la coordinación motora de los animales experimentales se afecta seriamente como resultado de la lesión con 6-OHDA, donde las evaluaciones a los 15, 30, 45 y 60 días son estadísticamente distintas con respecto a la evaluación control ($p < 0.01$).

L-DOPA 60 DIAS

Tiempo Total



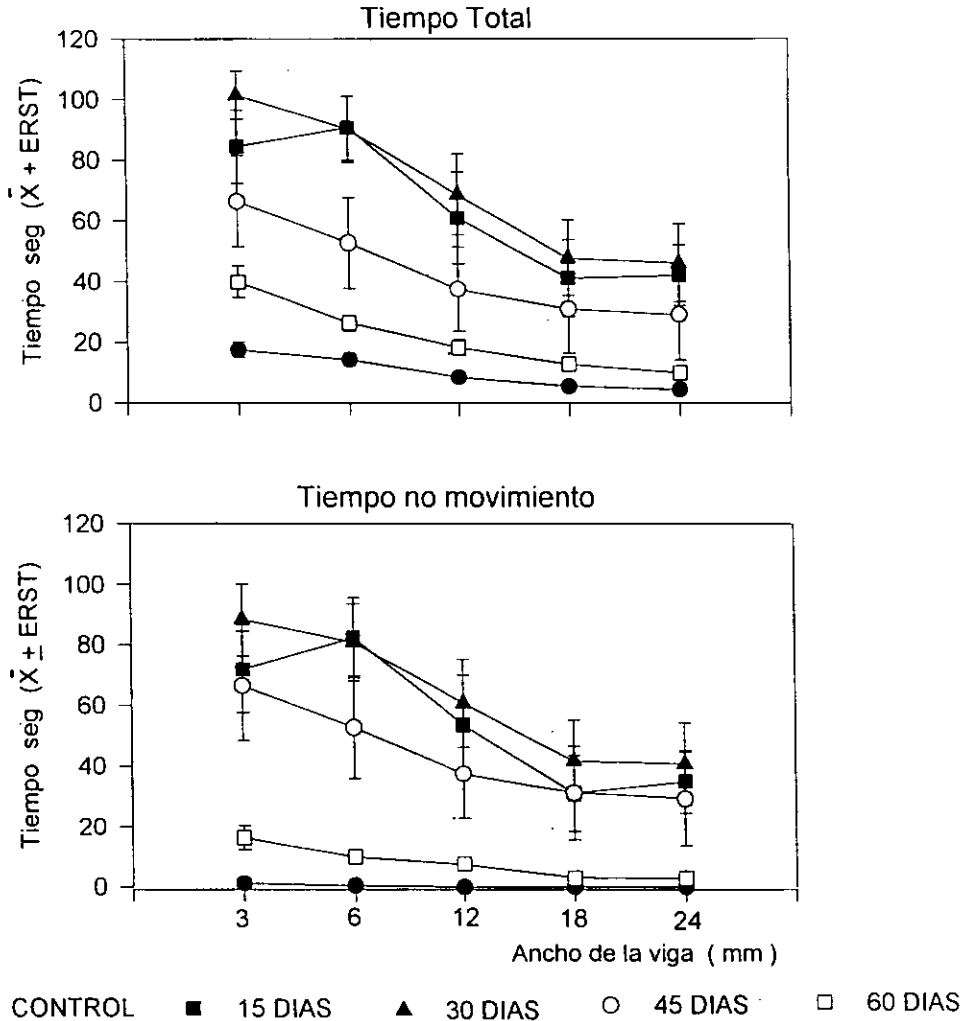
Tiempo no movimiento



● CONTROL ■ 15 DIAS ▲ 30 DIAS ○ 45 DIAS □ 60 DIAS

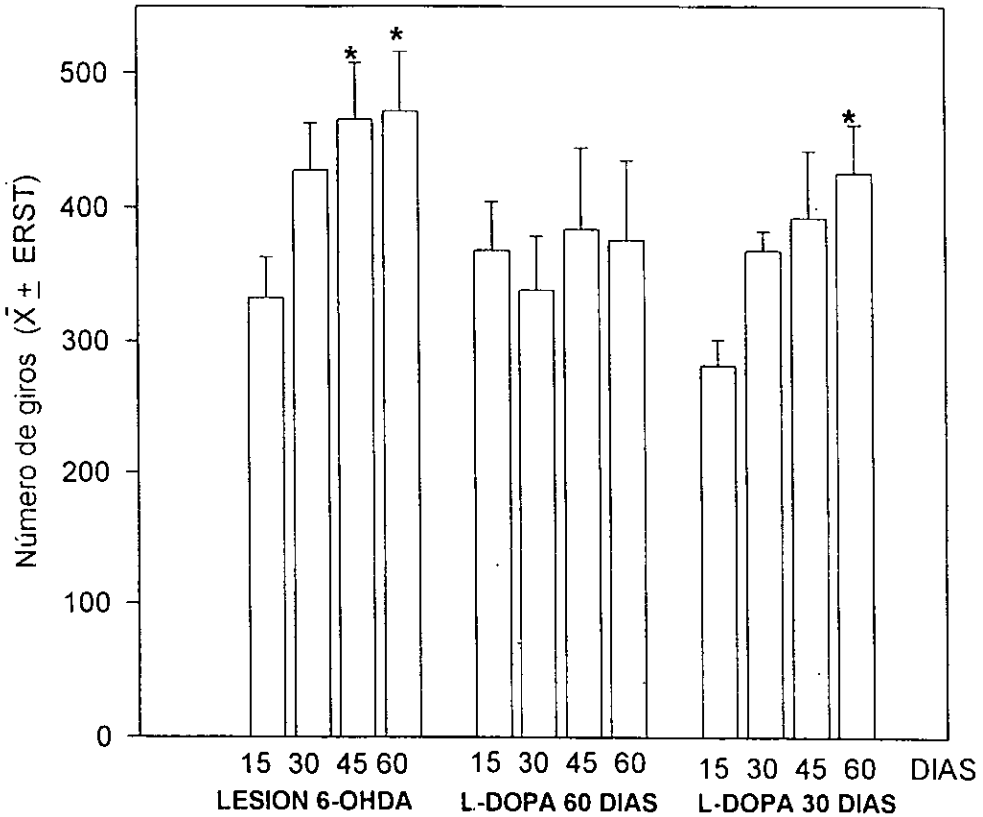
GRÁFICA 3. Coordinación motora de los animales lesionados que fueron tratados con L-DOPA inmediatamente después de la lesión. La coordinación motora se ve afectada en la evaluación a los 15 días con respecto a la evaluación control ($p < 0.01$), sin embargo esta se reestablece conforme el paso del tiempo, llegando casi a alcanzar los valores de la evaluación control.

L-DOPA 30 DIAS



GRÁFICA 4. Resultados de la evaluación de la coordinación motora de los animales con denervación unilateral de la vía dopaminérgica nigro-estriatal que recibieron L-DOPA después de 30 días de la lesión. Antes de recibir tratamiento con L-DOPA la coordinación motora está severamente afectada, sin embargo una vez iniciado el tratamiento la coordinación motora mejora notablemente, aunque la evaluación a los 45 días sigue siendo estadísticamente diferente a la evaluación control ($p < 0.01$).

GIRO INDUCIDO



GRÁFICA 5. Número de giros inducidos ante la aplicación de apomorfina. El grupo lesionado con 6-OHDA mostró un aumento en el número de giros conforme al paso del tiempo, (* $p < 0.05$), fenómeno que también se observó en el grupo que fue tratado con L-DOPA a partir de los 30 días post-lesión (* $p < 0.05$). Sin embargo, esta tendencia no se observa en el grupo que recibió el tratamiento con L-DOPA inmediatamente después de la lesión.

3. ÁREA DEL BOTÓN SINÁPTICO

(Gráfica 6)

El análisis morfométrico ultraestructural reveló un importante hinchamiento de los botones sinápticos en el estriado por efecto de la ausencia de dopamina (Grupo lesionado) con respecto al grupo control, tanto para el caudado ipsilateral a la lesión como para el caudado contralateral ($F_0=10.24$; $p<0.01$ para todos los casos); este último hecho no se había reportado previamente. Así mismo, el aumento en el área del botón para ambos caudados, se observó en los grupos experimentales que recibieron L-DOPA, fármaco que al parecer no pudo revertir el hinchamiento causado por la 6-OHDA. Los valores de área del botón sináptico para el caudado normal se mantuvieron en aproximadamente $0.24 \mu\text{m}^2$ en ambos caudados, mientras que en los grupos experimentales se observaron valores promedio de $0.38 \mu\text{m}^2$ para ambos caudados, representando un aumento del 58 %, y no existiendo diferencias estadísticas entre ellos.

4. LONGITUD DE LA ZONA ACTIVA

(Gráfica 7)

La denervación dopaminérgica indujo también la elongación significativa de la zona activa en los botones sinápticos de ambos caudados. La administración crónica de L-DOPA no logró prevenir este fenómeno ($F_0=8.09$; $p<0.01$, para todos los casos). Los valores de longitud sináptica para el grupo control fueron de aproximadamente $0.34 \mu\text{m}$, mientras que los grupos experimentales presentaron valores de alrededor de $0.42 \mu\text{m}$, representando un aumento del 23 %, no existiendo diferencias significativas entre ellos.

5. DENSIDAD SINÁPTICA

(Gráfica 8)

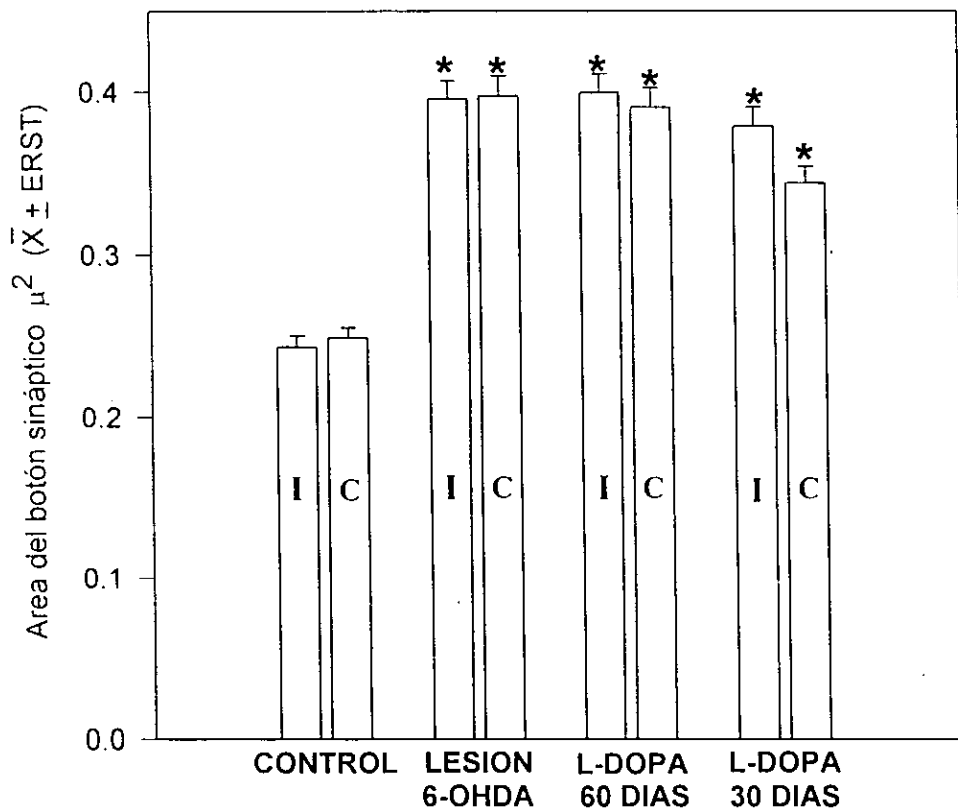
Mediante el conteo del número de especializaciones sinápticas en un área de $17 \mu\text{m}^2$, que corresponde al área fotografiada a 20 000 aumentos en el Microscopio Electrónico, no se observó ningún cambio en alguno de los grupos experimentales ($F_0=0.3756$; $p>0.05$), por lo que ni la lesión con 6-OHDA ni los tratamientos con L-DOPA provocaron algún efecto, manteniéndose los valores en alrededor de 3.5 sinápsis en las $17 \mu\text{m}^2$.

6. TIPO DE CONTACTO

(Gráfica 9)

El porcentaje de contactos sinápticos de tipo simétrico y asimétrico reveló que los contactos asimétricos presentaron un aumento en el grupo con denervación unilateral de dopamina con respecto al grupo control ($F_0=4.87$; $p<0.01$), representando un aumento del 46.5 %. Este fenómeno fue

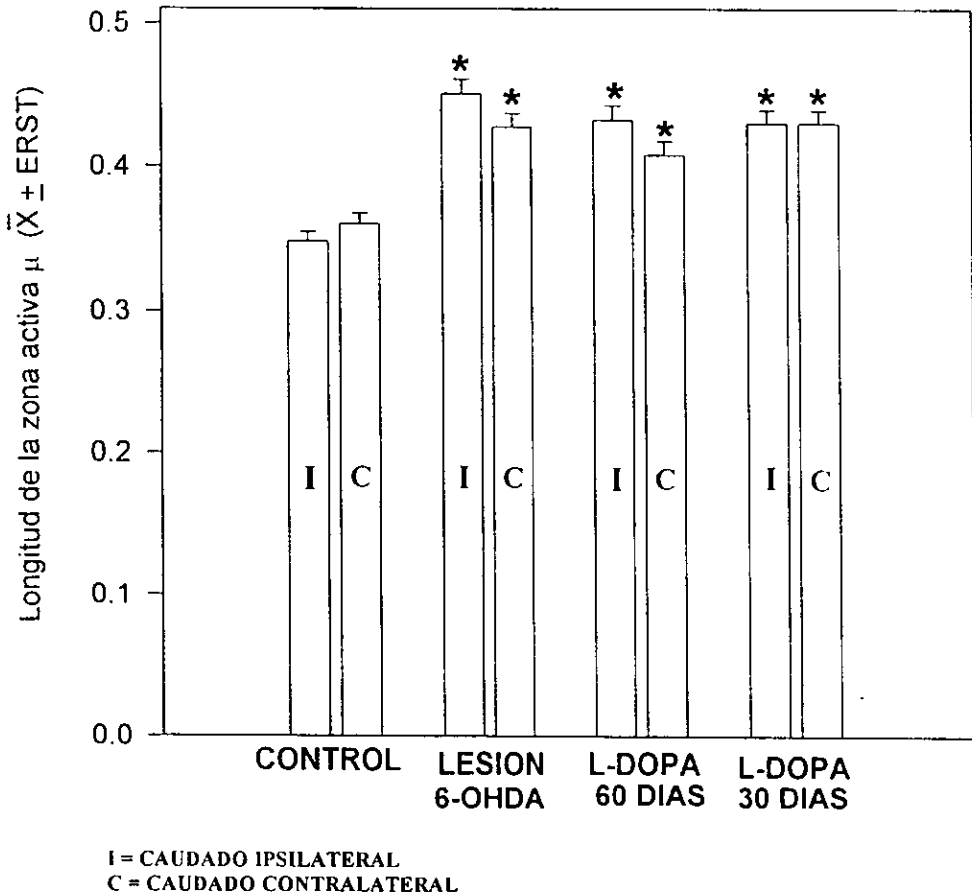
ÁREA DEL BOTÓN SINÁPTICO



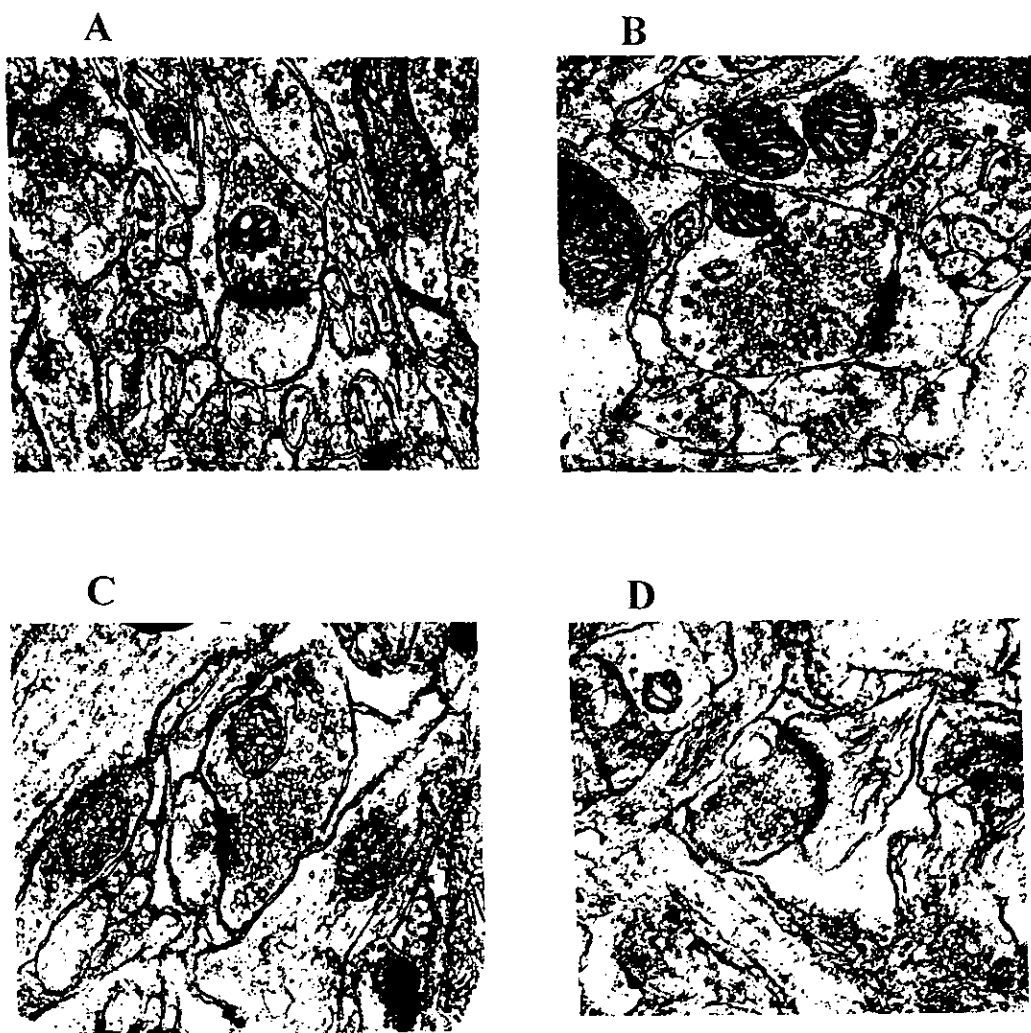
I= CAUDADO IPSILATERAL
C= CAUDADO CONTRALATERAL

GRÁFICA 6. La administración unilateral de 6-OHDA produjo el hinchamiento de los botones sinápticos afectando ambos hemisferios cerebrales. El aumento en el área ocupada por los botones sinápticos es significativa (* $p < 0.01$) con respecto al grupo control y en ningún caso la administración crónica de L-DOPA logra revertir este efecto.

LONGITUD DE LA ZONA ACTIVA



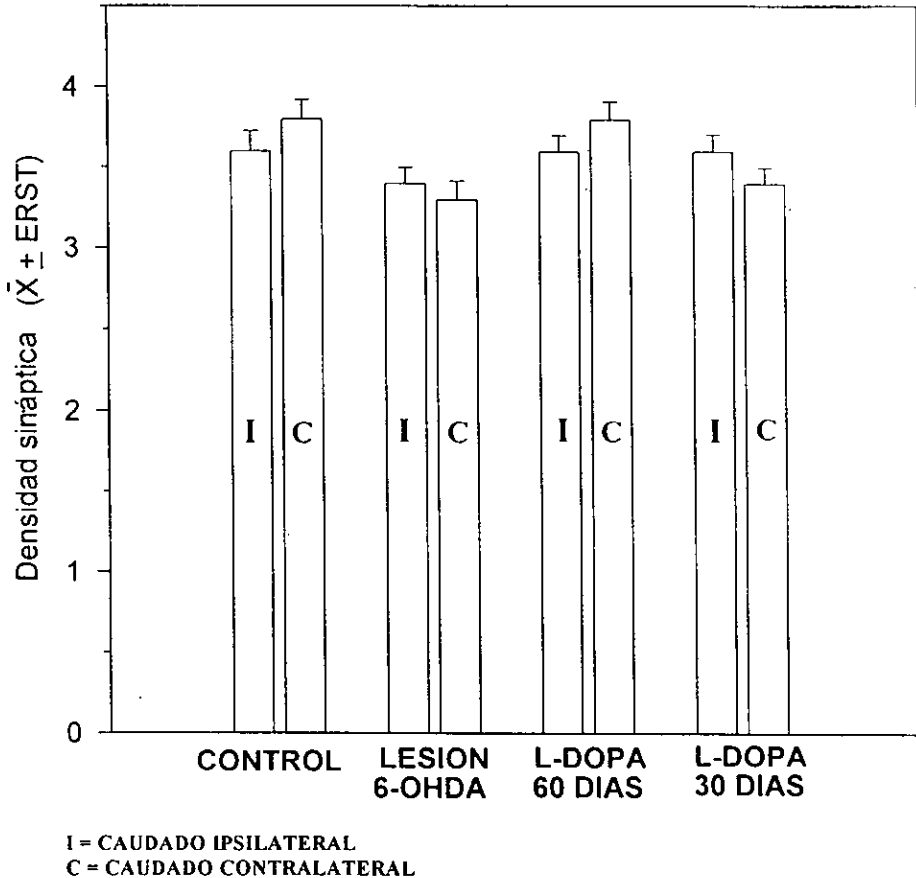
GRÁFICA 7. Aumento en la longitud de la especialización sináptica como resultado de la lesión con 6-OHDA, fenómeno que la administración de L-DOPA no logra revertir. Como en el caso anterior, esta alteración afecta tanto al caudado ipsilateral a la lesión como al caudado contralateral a la lesión (* $p < 0.01$ con respecto al grupo control).



0.5µm

FIGURA 3. A. Microfotografía que ejemplifica un botón sináptico de tamaño normal, perteneciente al caudado de ratas control. B. Botón sináptico de gran tamaño, que ilustra el hinchamiento de los botones sinápticos en el estriado denervado de dopamina. C. Microfotografía de un botón sináptico con longitud sináptica de tamaño normal. En D. Se ilustra un botón sináptico con alargamiento de la zona activa.

DENSIDAD SINÁPTICA



GRÁFICA 8. La densidad sináptica, calculada como el número de especializaciones sinápticas en un área predeterminada ($17 \mu^2$), no se vio alterada por efecto de la lesión con 6-OHDA ya que no existen diferencias estadísticas ($p > 0.05$) entre los grupos experimentales y el grupo control.

observado en ambos caudados y no pudo ser revertido con el uso de L-DOPA. En contraposición, el porcentaje de contactos simétricos disminuye en los grupos experimentales con respecto al grupo control ($F_0=4.63$; $p<0.01$), en un 49.8 %.

7. ESTRUCTURA DE CONTACTO

(Gráficas 10 y 11)

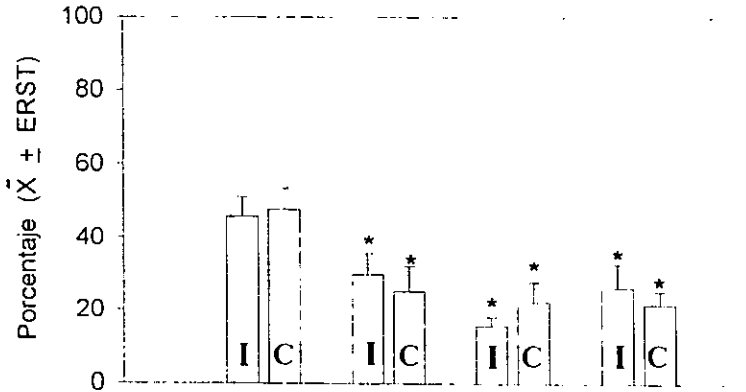
El porcentaje de contactos sinápticos establecidos con dendrita o con espina dendrítica no se altera con la lesión unilateral de 6-OHDA ni con el tratamiento con L-DOPA ($F_0=1.94$; $p>0.05$ para los contactos con dendrita y $F_0=1.97$; $p>0.05$ para los contactos con espina), aunque en general parecen establecerse un mayor número de contactos con las espinas dendríticas que con las dendritas. Sin embargo, hay un menor porcentaje de contactos sinápticos establecidos con la cabeza de la espina ($F_0=2.81$; $p<0.05$) por efecto de la lesión en el caudado contralateral. El tratamiento con L-DOPA provoca que haya mayor número de estos contactos en el caudado ipsilateral del grupo que recibió L-DOPA desde el inicio del experimento y en el caudado contralateral del grupo que recibió este fármaco a partir de los 30 días, con respecto al grupo lesionado. Además existe también un porcentaje mayor de este tipo de contacto en el caudado contralateral del grupo L-DOPA 60 días con respecto al grupo L-DOPA 30 días. Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticas en cuanto al porcentaje de contactos sinápticos establecidos con el cuello de la espina ($F_0=1.37$; $p>0.05$).

8. DISTRIBUCIÓN VESICULAR

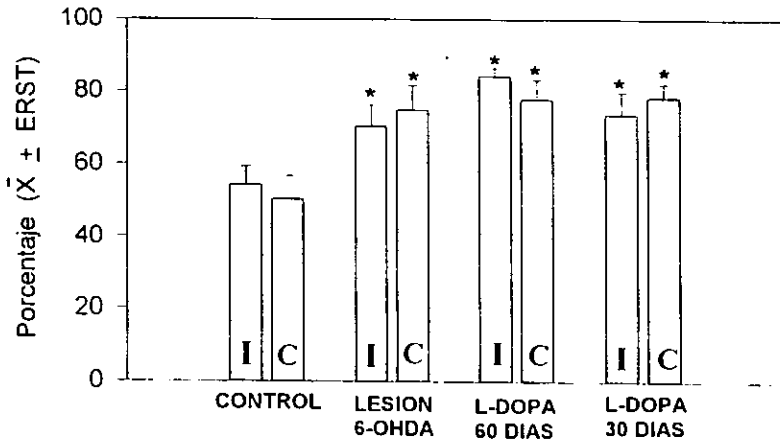
(Gráficas 12, 13 y 14)

En cuanto a la manera en como se distribuyen las vesículas sinápticas dentro de los botones sinápticos, parecen no existir diferencias entre los diferentes grupos ($F_0=1.11$; $p>0.05$ en vesículas concentradas ocupando más del 50 % del botón) ($F_0=0.68$; $p>0.05$ en vesículas dispersas ocupando más del 50 % del botón) ($F_0=1.88$; $p>0.05$ en vesículas dispersas ocupando menos del 50 % del botón) ($F_0=1.85$; $p>0.05$ en vesículas mixtas). Sin embargo se encontró que existe un menor porcentaje de botones sinápticos con vesículas concentradas ocupando menos del 50 % del botón en el caudado ipsilateral a la lesión de los grupos que recibieron L-DOPA con respecto al grupo control y al grupo lesionado ($F_0=2.83$; $p<0.05$).

SINAPSIS SIMÉTRICAS



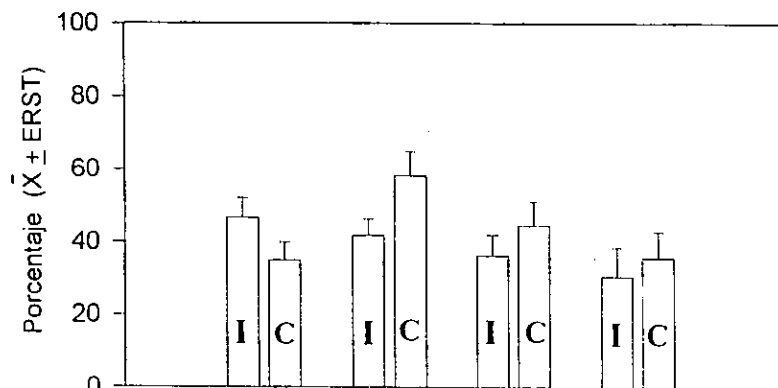
SINAPSIS ASIMÉTRICAS



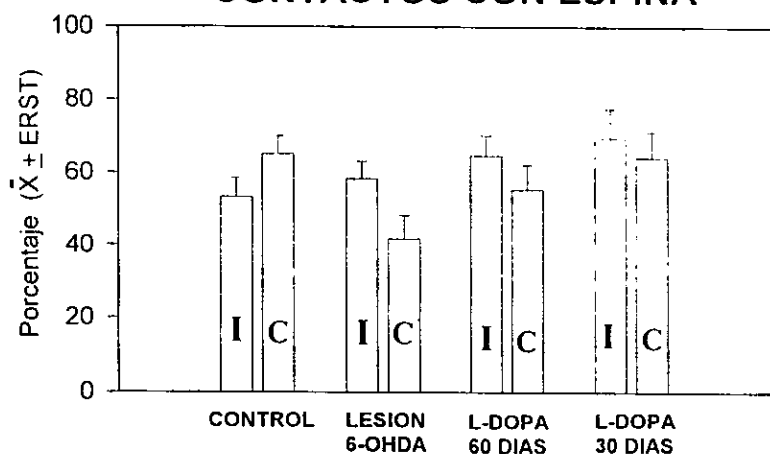
I = CAUDADO IPSILATERAL
C = CAUDADO CONTRALATERAL

GRÁFICA 9. La denervación unilateral de la vía dopaminérgica nigro-estriatal produjo una disminución significativa (* $p < 0.01$) en el número de contactos de tipo simétrico en ambos caudados, acompañado por el aumento (* $p < 0.01$) de los contactos de tipo asimétrico, también en ambos caudados.

CONTACTOS CON DENDRITA



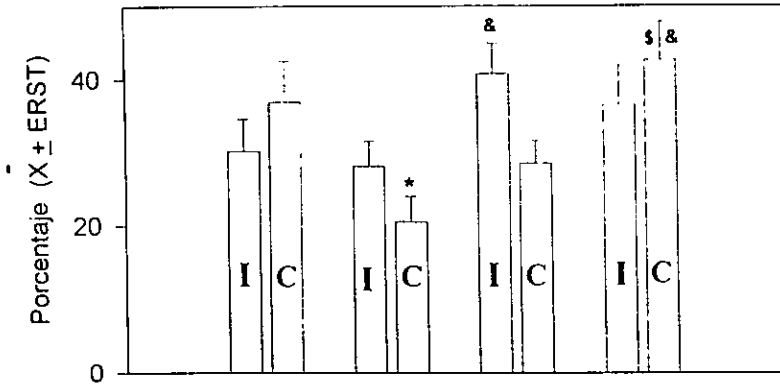
CONTACTOS CON ESPINA



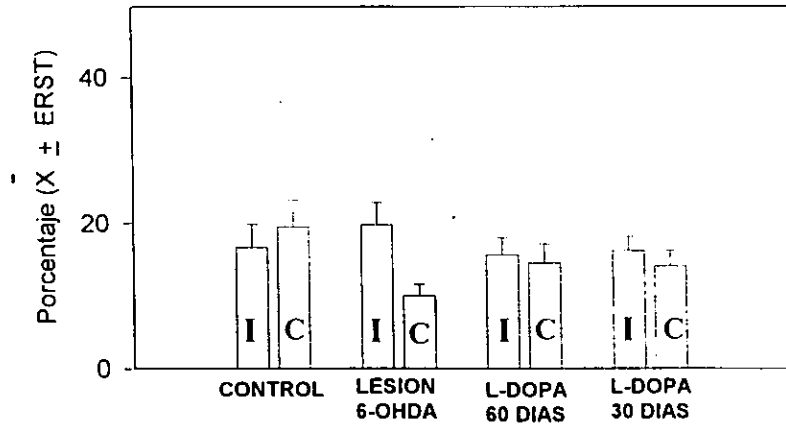
I = CAUDADO IPSILATERAL
C = CAUDADO CONTRALATERAL

GRÁFICA 10. Efecto de la denervación unilateral de la vía dopaminérgica nigro-estriatal sobre la estructura postsináptica que contactaban los botones sinápticos estudiados. Puede apreciarse que la lesión con 6-OHDA no afectó este parámetro de manera significativa ($p > 0.05$).

CONTACTOS CON CABEZA



CONTACTOS CON CUELLO



I = CAUDADO IPSILATERAL
C = CAUDADO CONTRALATERAL

GRÁFICA 11. La lesión con 6-OHDA provocó una disminución en el porcentaje de contactos sinápticos establecidos con la cabeza de la espina en el caudado contralateral a la lesión (* $p < 0.05$). Por efecto del tratamiento con L-DOPA se establece un mayor número de contactos sinápticos con la cabeza de la espina en el caudado ipsilateral del grupo L-DOPA 60 días y en el caudado contralateral del grupo L-DOPA 30 días con respecto al grupo lesionado (& $p < 0.05$). Existe también, un porcentaje mayor de contactos sinápticos con la cabeza de la espina en el caudado contralateral del grupo L-DOPA 30 días con respecto al grupo L-DOPA 60 días (\$ $p < 0.05$). En cuanto al porcentaje de contactos con el cuello de la espina dendrítica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$).

A



B



C



FIGURA 4.

0.5 μ m



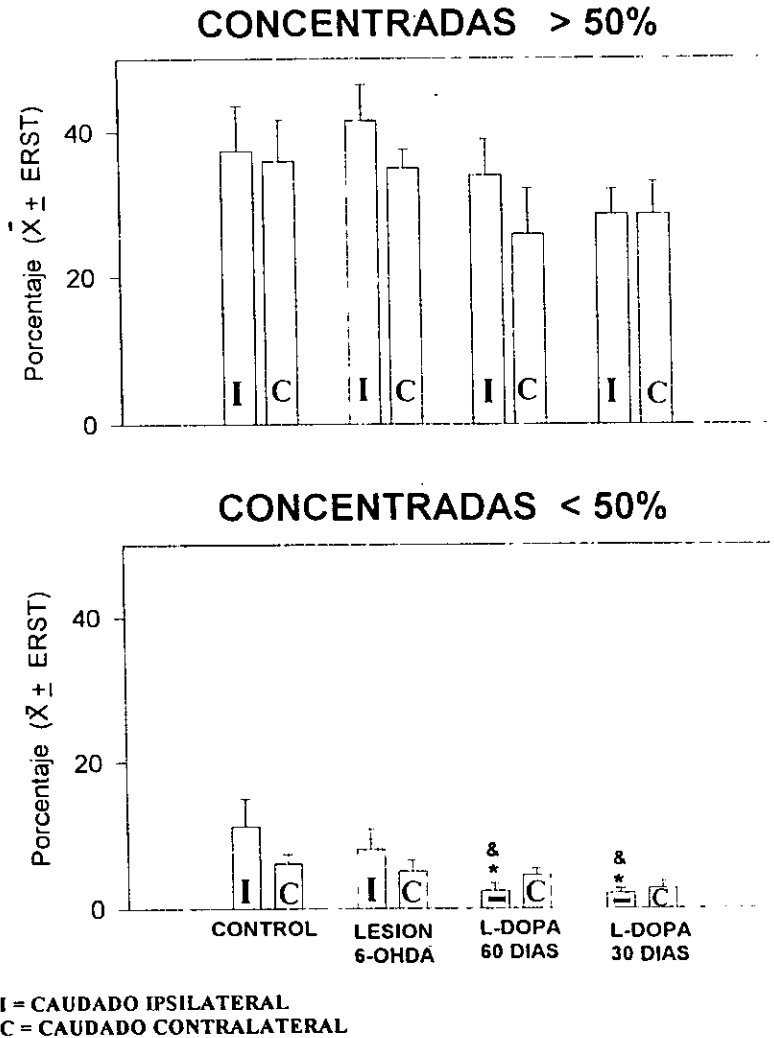
D



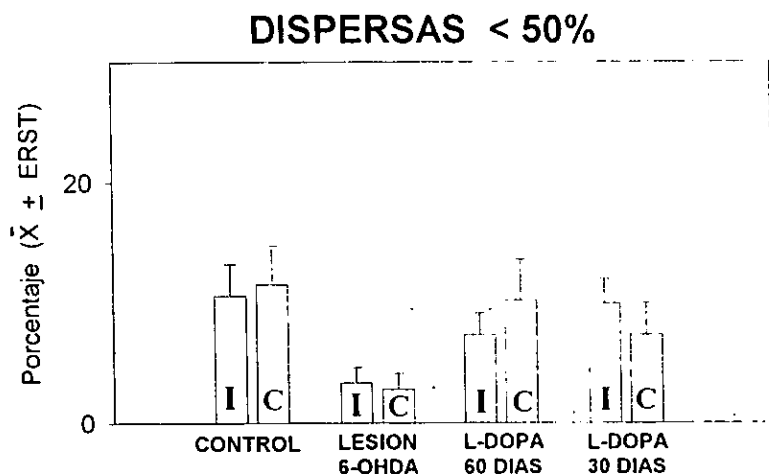
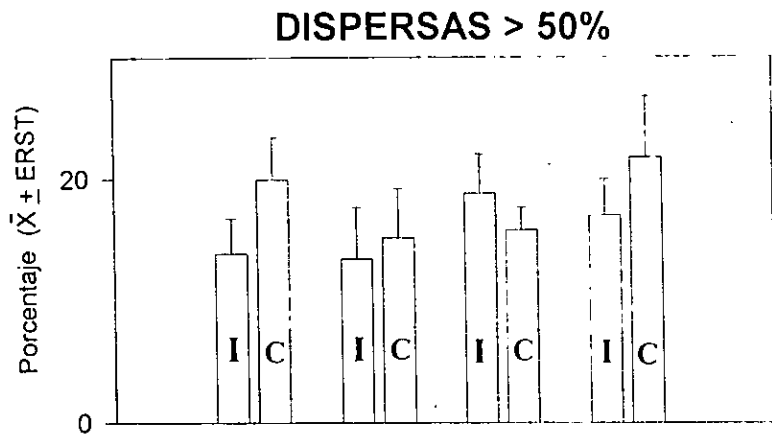
E



FIGURA 4. A. Microfotografía que muestra un botón sináptico realizando contacto con una dendrita (D). B. Botón sináptico realizando contacto con la cabeza de una espina dendrítica (Ca). C. Botón sináptico que establece un contacto con el cuello de una espina dendrítica (Cu). D. Microfotografía de un botón sináptico realizando un contacto de tipo asimétrico donde sólo la membrana post-sináptica se encuentra engrosada, característico del caudado lesionado con 6-OHDA. E. Botón sináptico estableciendo un contacto de tipo simétrico donde ambas membranas se encuentran engrosadas, característico del caudado normal.



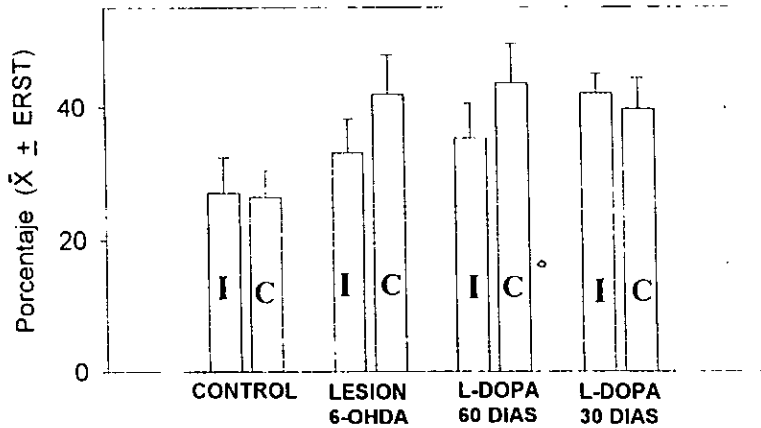
GRÁFICA 12. Efecto de la lesión unilateral con 6-OHDA sobre el patrón de distribución de las vesículas sinápticas en los botones sinápticos estudiados. No se encontraron diferencias en el porcentaje de botones con vesículas concentradas ocupando más del 50 % del área del botón. Sin embargo en el caudado ipsilateral a la lesión de los grupos tratados con L-DOPA se encontró un menor número de botones con vesículas concentradas ocupando menos del 50 % del botón con respecto al grupo control (* $p < 0.05$) y al grupo lesionado (& $p < 0.05$).



I = CAUDADO IPSILATERAL
 C = CAUDADO CONTRALATERAL

GRÁFICA 13. El porcentaje de botones sinápticos que presentan una distribución vesicular dispersa ya sea ocupando menos o más del 50 % del área del botón, no se altera por efecto de la lesión o el tratamiento ($p > 0.05$).

MIXTAS



I = CAUDADO IPSILATERAL
C = CAUDADO CONTRALATERAL

GRÁFICA 14. La distribución vesicular mixta no presenta alteraciones por efecto de la lesión o el tratamiento ($p > 0.05$), aunque se observa cierto aumento en el porcentaje de este tipo de distribución vesicular en los grupos experimentales con respecto al grupo control.

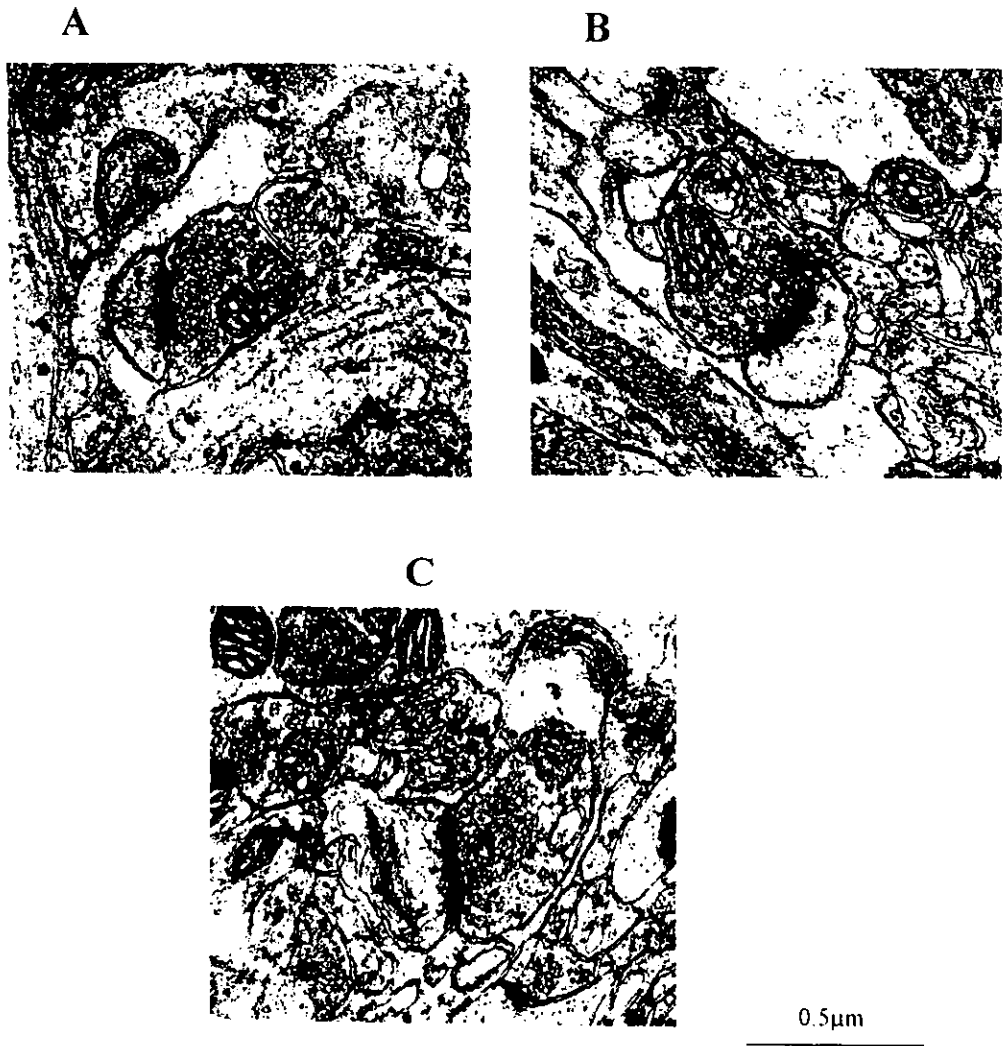


FIGURA 5. A. Microfotografía que muestra un botón sináptico con distribución vesicular de tipo concentrada (vesículas sinápticas muy próximas entre sí). B. Botón sináptico que ejemplifica la distribución vesicular de tipo dispersa (las vesículas sinápticas se encuentran espaciadas) C. Botón sináptico que ilustra la distribución vesicular de tipo mixta (vesículas concentradas y dispersas dentro del mismo botón):

V. DISCUSIÓN

COORDINACIÓN MOTORA

Los datos obtenidos de estas pruebas muestran que la lesión unilateral con 6-OHDA provocó severas alteraciones en la coordinación motora de los animales lesionados, como consecuencia de la pérdida de la inervación dopaminérgica nigro-estriatal. Utilizando esta misma prueba en ratas viejas, se reportó que la administración de fármacos capaces de incrementar la transmisión dopaminérgica como la anfetamina y la L-DOPA, logran mejorar significativamente la coordinación motora de estos animales (García-Hernández, 1993). De manera similar, nuestros resultados mostraron que el tratamiento crónico con L-DOPA indujo una marcada mejoría de la coordinación motora. En nuestro estudio, los animales presentaban denervación unilateral de la dopamina estriatal, a diferencia de los animales viejos que presentan trastornos bilaterales. Sin embargo, los trastornos motores y la recuperación de estos en respuesta a la administración de L-DOPA es sumamente similar. En conjunto, nuestros datos sugieren que la denervación unilateral de la dopamina estriatal por efecto de la destrucción de la vía dopaminérgica nigro estriatal con 6-OHDA, provoca alteraciones motoras gruesas como es el giro inducido por apomorfina pero también alteraciones motoras finas como la coordinación requerida para la realización de esta prueba. La administración crónica de L-DOPA logra inducir una recuperación significativa de la coordinación motora ó de las alteraciones motoras finas, pero no presenta efectos sustantivos sobre las alteraciones motoras gruesas ya que sus efectos sobre el giro inducido por apomorfina fue parcial (ver siguiente sección). Posiblemente, el aumento de los niveles de dopamina en el estriado por efecto de la administración crónica de L-DOPA, revierte las deficiencias motoras causadas por la 6-OHDA, de manera muy similar a lo observado en pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson que son tratados crónicamente con este fármaco y en ratas viejas a las que se administró L-DOPA (García-Hernández, 1993).

GIRO INDUCIDO

El giro inducido ante la aplicación de apomorfina es el resultado de la sobreexpresión de receptores dopaminérgicos en las células estriatales de proyección privadas de dopamina. Existen evidencias de que la denervación dopaminérgica induce un incremento en la expresión de ARNm del receptor D₂ (Gerfen et al., 1990; Angulo et al., 1991; Xu et al., 1991). Nuestros resultados muestran que en el grupo lesionado con 6-OHDA, el número de giros inducidos por la aplicación de este fármaco mostró un incremento con el paso del tiempo. El aumento en el número de giros, puede ser resultado del incremento en la descompensación entre ambos hemisferios cerebrales en cuanto al número de receptores dopaminérgicos, que posiblemente se va agravando conforme al paso del tiempo.

El administrar L-DOPA crónicamente a partir de realizada la lesión, si bien no disminuye el número de giros, al menos previene que este sea cada vez mayor, lo cual podría explicarse por el hecho de que en este grupo la dopamina (de origen exógeno) está presente en el caudado lesionado y entonces se evita que el número de receptores dopaminérgicos aumente y por lo tanto la descompensación entre ambos caudados no resulta tan grave. Diversos autores (Alexander et al., 1993; Gnanalingham et al., 1993 y 1994; Graham et al., 1993; Herrero et al., 1996; Morissette et al., 1996) han encontrado que en el caudado de monos tratados con MPTP que recibieron tratamiento crónico con L-DOPA existe un menor número de receptores dopaminérgicos D_2 , comparados con el caudado de los animales que no recibieron este fármaco y que normalmente presentan un número mayor de estos receptores por efecto de la administración de MPTP. Lo anterior podría ser la razón por la cual el número de giros aumenta en los grupos que no recibieron L-DOPA inmediatamente después de la lesión cuando el número de receptores aún no aumentaba.

CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES

Los resultados de este experimento muestran que la lesión unilateral con 6-OHDA provoca una serie de cambios morfológicos ultraestructurales en el núcleo caudado ipsilateral a la lesión, entre los que destaca el hinchamiento de los botones sinápticos, corroborando reportes anteriores (Hokfolt y Ungerstedt, 1973; Inghman et al., 1989, 1991 y 1993; Pickel et al., 1992; Avila, 1996). Estas evidencias demuestran que existe una grave degeneración en la sinaptología estriatal como resultado de la denervación dopaminérgica, manifestándose ampliamente a nivel ultraestructural.

Sin embargo, es muy probable que los botones sinápticos estudiados, no sean botones dopaminérgicos, pues con el uso de la 6-OHDA se presume eliminar cerca del 90 % de la inervación dopaminérgica. Los botones sinápticos estudiados, probablemente provengan en su mayoría de la CC (Coté y Crutcher, 1991) y del TAL (Powell y Cowan, 1954), aunque pueden provenir del GP (Graybiel y Ragsdale, 1983), del rañé (Arluison y De La Manche, 1980; Lavoie y Parent, 1990), de las interneuronas estriatales (Di Figlia et al., 1976; Wainer et al., 1984; Phelps et al., 1985) y de las neuronas espinosas medianas (Somogyi et al., 1981; Bishop et al., 1982). La razón del hinchamiento de los botones sinápticos es difícil de establecer. Al degenerar la gran cantidad de botones sinápticos dopaminérgicos, es posible que las aferencias provenientes de otras estructuras cerebrales al estriado, ocupen los espacios que dejan los botones sinápticos dopaminérgicos y esa sea la razón de que el tamaño de los botones sinápticos aumente (Ingham et al., 1991 y 1993). Sin embargo, Arbuthnott e Ingham (1993) han postulado que la dopamina de alguna manera mantiene la integridad de las membranas de los botones sinápticos estriatales, por lo que al no estar presente en el estriado, las membranas son más lábiles y sufren modificaciones que podrían resultar en un aumento de tamaño de los botones sinápticos. Si esta fuera la razón para que los botones sinápticos se hinchasen, la administración de L-DOPA fue insuficiente para prevenir o revertir este efecto. Al parecer, los efectos

de la L-DOPA son exclusivamente de tipo neuroquímico y funcional, pero nunca se manifiestan en forma de cambios morfológicos.

En cuanto a la longitud de la zona activa, se observa el mismo fenómeno que para el área del botón sináptico. La lesión con 6-OHDA provoca un aumento en la longitud de la zona activa de los botones sinápticos estriales (reportado también por Ingham et al., 1989 y 1991), que no puede ser prevenido por la L-DOPA. Posiblemente, al tener el botón sináptico una área mucho mayor puede realizar contactos sinápticos de mayor longitud con las neuronas eferentes, las que posiblemente puedan compensar la ausencia de neuronas dopaminérgicas nigro-estriales realizando una regulación sináptica más fina con el estriado denervado. Otra evidencia de esta hipótesis es el hecho de que la densidad sináptica no cambia por efecto de la lesión con 6-OHDA, es decir, el estriado sigue aparentemente recibiendo el mismo número de eferencias sinápticas.

En lo que se refiere al número de contactos sinápticos simétricos y asimétricos, se confirmaron los resultados obtenidos por Ingham et al. (1989, 1991 y 1993); Pickel et al. (1992) y Avila. (1996), donde se observa una mayor proporción de contactos asimétricos en el caudado lesionado con 6-OHDA con respecto al caudado intacto. Como consecuencia lógica, el porcentaje de contactos sinápticos simétricos es menor. Por lo general los contactos simétricos en el estriado se establecen con neuronas dopaminérgicas provenientes de la SNc, y al existir pocas de estas neuronas sobrevivientes a la lesión, el número de contactos simétricos disminuye, aunque no a niveles extremadamente bajos pues también se establecen contactos simétricos dentro del estriado provenientes de interneuronas estriales (Bolam et al., 1984; Gerfen, 1988) y del mesencéfalo (Di Figlia et al., 1980; Wilson y Groves, 1980; Pickel et al., 1981; Gerfen, 1988).

En diversos estudios ultraestructurales del estriado intacto, se ha encontrado que el 85 % de las eferencias hacia esta estructura provienen de la CC y del TAL (Kemp y Powell, 1970; Groves, 1980; Somogyi et al., 1981; Gerfen, 1988). Sin embargo, se ha encontrado que en el estriado de los animales lesionados con 6-OHDA, no se establecen gran número de contactos sinápticos con las espinas dendríticas, pues la ausencia de dopamina provoca que las dendritas de las neuronas espinosas medianas pierdan sus espinas (Ingham et al., 1989 y 1993). Sin embargo, los datos obtenidos en este experimento no demuestran que haya una pérdida de espinas dendríticas por efecto de la lesión con 6-OHDA, pues los porcentajes de contactos con espinas, son similares a los del grupo control.

Así mismo, las diferencias que se observan en cuanto al porcentaje de contactos sinápticos establecidos con la cabeza de la espina, no nos da una idea clara de algún reajuste morfológico causado por la lesión con 6-OHDA o por el tratamiento con L-DOPA (ver Gráfica 11).

En cuanto a la distribución vesicular, nuestros resultados no muestran cambios significativos en ninguno de los grupos, excepto que el porcentaje de distribución de vesículas concentradas ocupando menos del 50 % del área del botón en los grupos tratados con L-DOPA fue menor comparado con el grupo control y el lesionado que no recibió tratamiento. Sin embargo, estos datos

no demuestran la existencia de una organización sináptica específica que se presente como resultado del tratamiento con L-DOPA.

Como resultado de la denervación dopaminérgica, las neuronas estriatales presentan un umbral de respuesta mucho más bajo de lo normal, por lo que son fácilmente excitables (Galarraga et al., 1987; Calabresi et al., 1993). Esto trae como consecuencia que las eferencias estriatales se alteren y que las vías glutamatérgicas hacia la CC vean disminuida su actividad y por lo tanto se altere toda la actividad del circuito CC-GB-TAL-CC.

Es muy importante mencionar que las alteraciones morfológicas que se presentaron en el caudado contralateral a la lesión fueron muy similares a las que se observaron en el caudado ipsilateral, fenómeno que no había sido reportado hasta el momento. La explicación de lo anterior podría deberse a las evidencias de que la vía dopaminérgica nigro-estriatal proyecta ipsi y contralateralmente, pues aproximadamente el 5 % de las fibras decuzan al caudado contralateral (Fass y Butcher, 1981; Loughlin y Fallon, 1982) y de esta manera, la lesión unilateral con 6-OHDA podría provocar alteraciones en el caudado contralateral. Sin embargo, también existen evidencias (Levine et al., 1988; Ingham et al., 1989) de que las alteraciones en el caudado contralateral puedan deberse al proceso natural de envejecimiento; de esta manera las alteraciones del caudado contralateral serían cada vez más similares a las del caudado ipsilateral, conforme el paso del tiempo.

Ahora bien, los resultados obtenidos de estos experimentos nos llevan a pensar en que sería de gran interés, como continuación de este trabajo, que se estudiara más a fondo el daño ultraestructural del núcleo caudado en este modelo experimental, realizando técnicas de inmunocitoquímica con el fin de identificar el origen y contenido neuroquímico de los botones sinápticos, lo cual ayudaría a entender de mejor manera las alteraciones en las vías neuronales que provoca la lesión con 6-OHDA y sus posibles implicaciones.

VI. CONCLUSIÓN

Nuestros resultados indican que los efectos de la lesión unilateral con 6-OHDA afecta la coordinación motora y el arreglo de la sinaptología del núcleo caudado ipsilateral y contralateral a la lesión. El tratamiento con L-DOPA mejora las afecciones motoras de los animales, pero no previene las alteraciones en la sinaptología del núcleo caudado.

no demuestran la existencia de una organización sináptica específica que se presente como resultado del tratamiento con L-DOPA.

Como resultado de la denervación dopaminérgica, las neuronas estriatales presentan un umbral de respuesta mucho más bajo de lo normal, por lo que son fácilmente excitables (Galarraga et al., 1987; Calabresi et al., 1993). Esto trae como consecuencia que las eferencias estriatales se alteren y que las vías glutamatérgicas hacia la CC vean disminuida su actividad y por lo tanto se altere toda la actividad del circuito CC-GB-TAL-CC.

Es muy importante mencionar que las alteraciones morfológicas que se presentaron en el caudado contralateral a la lesión fueron muy similares a las que se observaron en el caudado ipsilateral, fenómeno que no había sido reportado hasta el momento. La explicación de lo anterior podría deberse a las evidencias de que la vía dopaminérgica nigro-estriatal proyecta ipsi y contralateralmente, pues aproximadamente el 5 % de las fibras decuzan al caudado contralateral (Fass y Butcher, 1981; Loughlin y Fallon, 1982) y de esta manera, la lesión unilateral con 6-OHDA podría provocar alteraciones en el caudado contralateral. Sin embargo, también existen evidencias (Levine et al., 1988; Ingham et al., 1989) de que las alteraciones en el caudado contralateral puedan deberse al proceso natural de envejecimiento; de esta manera las alteraciones del caudado contralateral serían cada vez más similares a las del caudado ipsilateral, conforme el paso del tiempo.

Ahora bien, los resultados obtenidos de estos experimentos nos llevan a pensar en que sería de gran interés, como continuación de este trabajo, que se estudiara más a fondo el daño ultraestructural del núcleo caudado en este modelo experimental, realizando técnicas de inmunocitoquímica con el fin de identificar el origen y contenido neuroquímico de los botones sinápticos, lo cual ayudaría a entender de mejor manera las alteraciones en las vías neuronales que provoca la lesión con 6-OHDA y sus posibles implicaciones.

VI. CONCLUSIÓN

Nuestros resultados indican que los efectos de la lesión unilateral con 6-OHDA afecta la coordinación motora y el arreglo de la sinaptología del núcleo caudado ipsilateral y contralateral a la lesión. El tratamiento con L-DOPA mejora las afecciones motoras de los animales, pero no previene las alteraciones en la sinaptología del núcleo caudado.

VII. BIBLIOGRAFIA

- A -

- Albe-Fessard, D.; Rocha-Miranda, C.D. y Oswaldo-Cruz, E. (1960). Activities evoked in the caudate nucleus of the cat in response to different types of afferences. *Encephalogr.Clin.Neurophysiol.* 121; 405-420.
- Albin, R.L., Young, A.B. y Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends of Neurosciences.* 12; 366-375.
- Alexander, G. y Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends of Neurosciences.* 13; 266-271
- Alexander, G.M., Schwartzman, R.J., Grothusen, J.R., Brainard, L. y Gordon, S.W. (1993). Changes in brain dopamine receptors in MPTP parkinsonian monkeys following L-dopa treatment. *Brain Research.* 625; 276-282.
- Angulo, J.A., Coirini, H., Ledoux, M., Schmacher, M. (1991). Regulation by dopaminergic neurotransmission of dopamine D₂ mRNA and receptors levels in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Molecular Brain Research.* 11; 161-166.
- Angulo, J.A. y McEwen, B.S. (1994). Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. *Brain Research Review.* 19; 1-28.
- Arbuthnott, G.W. y 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. 341-350.
- Ariano, M.A., Engber, T.M., Susel, Z. y Chase, T.N. (1991). Striatal D₁ dopamine receptor morphochemistry following continuous or intermittent L-DOPA replacement Therapy. *Experimental Neurology.* 112: 112-118.
- Arluison, M. y De La Manche, I.S. (1980). High resolution radioautographic study of the serotonin innervation of the rat corpus striatum after intraventricular administration of (³-H) 5-hydroxytryptamine. *Neuroscience.* 5: 229-240.
- Avila, C.M.R. (1996). Evolución de las alteraciones ultraestructurales del neuropilo del núcleo caudado de rata después de la lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA. Tesis de Maestría. UNAM, campus Iztacala.México.

- B -

- Baez, L.A., Ahlskog, J.E. y Randall, P.K. (1977). Body weight and regulatory deficits following unilateral nigrostriatal lesions. *Brain Research.* 132: 467-476.
- Barbeau, A. (1980). High-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients: twelve years later. En: *Parkinson's disease: current progress, problems and management.* Rinne, V.K., Klingler, M., Stamm, G. (Eds) Elsevier, Amsterdam. 229-239.

- Barbeau, A. (1986). En: Handbook of Clinical Neurology. Vol.5. 4. Extrapiramidal Disorders. Vinken, P.J., Bruyn, G.W., Klawans, H.L. (Eds). Elsevier. 87-152.
- Barr, M.L. y Kierman, J.A. (1986). El Sistema Nervioso Humano: un punto de vista anatómico. Cuarta edición. Ed. Harla. México, D.F. 221-230.
- Bedard, P., Larochelle, H., Parent, A. y Poirier, L.J. (1969). The nigrostriatal pathway. A correlative study based on neuroanatomical and neurochemical criteria in the cat and the monkey. *Experimental Neurology*. 25: 365-377.
- Bernheimer, H., Birkenmayer W., Hornykiewicz, O, Jellinger, K. y Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington clinical morphological and neurochemical correlations. *Journal of Neurological Science*. 20; 415-455.
- Bishop, G.A., Chang, H.T. y Kitai, S.T. (1982). Morphological and physiological properties of neostriatal neurons. *Neuroscience*. 7; 179-191.
- Bolam, J.P., Clarke, D.J., Smith, A.D. y Somogyi, P. (1983). A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates ³H-gamma-aminobutyric acid: combination of Golgi-staining, autoradiography and electron microscopy. *Journal of Comparative Neurology*. 213; 121-134.
- Bolam, J.P., Wainer, B.H. y Smith, A.D. (1984). Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline-acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience*. 12; 711-712.
- Bolam, J.P. e Izzo, P.N. (1986). Cholinergic boutons in synaptic contact with striatonigral neurons in the rat neostriatum. *Neuroscience Letters (Suppl)*. 26, 312.
- 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. *Neuroscience*. 24; 853-875.
- Bouyer, J.J., Park, D.H., John, 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 Research*. 302. 267-275.
- Bradbury, M. (1979). The concept of a blood-barrier. N.Y. John Wiley. 325-328.
- Brannan, T., Martínez-Tica, J. y Yahr, M.D. (1991). Effect of long-term L-dopa administration on striatal extracellular dopamine release. *Neurology*. 41; 596-598.
- Bunney, B.S., Walters, J.R., Roth, R.H. y Aghajanian, G.K. (1973). Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *Journal of Pharmacology Experimentals Therapeutics*. 185; 560-571.

- C -

- Calabresi, P., Mercuri, N.B., Sancesario, G. y Bernardi, G. (1993). Electrophysiology of dopamine-denervated striatal neurons. *Brain*. 116; 433-452.
- Carlsson, A., Lindquist, M. y Magnusson, T. (1958). On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*. 127: 471.
- 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. 1-35.
- Carpenter, M.B. (1981). Anatomy of the corpus striatum and brainstem integrating system. In: *Handbook of physiology, the nervous system Vol.2*. Ed.V.B.Brooks. American Physiological Society. Bethesda. 947-955.
- Castellanos M.A. y Rodriguez, M. (1991). Nigrostriatal dopaminergic cell activity is under control by substantia nigra of the contralateral brain side: Electrophysiological evidence. *Brain Research Bulletin*. 27: 213-218.
- Chang, H.T., Wilson, C.J. y Kitai, S.T. (1982). A Golgi study of rat neostriatal neurons: light microscopic analysis. *Journal of Comparative Neurology*. 208: 107-126.
- Chevalier, G. y Deniau, J.M. (1990). Desinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends of Neuroscience*. 13; 277-280.
- Consolo, S., Ladinsky, H. y Samanin, R. (1978). Supersensitivity of the cholinergic response to apomorphine in the striatum following denervation or disuse supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat. *Brain Research*. 155; 45-54.
- 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. 647-659.
- Cotzias, G.C., Van Woert, M.H. y Schiffer, L.M. (1967). Aromatic amino acids and modification of Parkinsonisms. *New England Journal Medicine*. 376: 374-379.
- Christensson-Nylander, I., Herrera-Marchitz, M., Staines, W., Hokfelt, T., Terenius, L., Ungerstedt, U., Cuello, A.C., Oertel, W.H. y Goldstein, M. (1986). Striato-nigral dynorphin and substance P pathway in the rat. *Experimental Brain Research*. 64; 169-192.

- D -

- DeLong, M.R. y Georgopoulos, A.P. (1981). Motor Functions of the basal ganglia. En: *Handbook of physiology* Brookhard, J., Mouncastle, V.B, Brooks, V.B. y Geiger, S.R. (Eds). American Physiological Society. 324-341
- Deniau, J.M.; Feger, J. y LeGuyader, C. (1976). Striatal evoked inhibition of identified nigro-thalamic neurons. *Brain Research*. 104; 152-156.
- Deniau, J.M. y Chevalier, G. (1985) Desinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Brain Research*. 334; 227-233.

- Desban, M., Kemel, M.L., Glowinski, J. y Gauchy, C. (1993). Spatial organization of patch and matrix compartments in the rat striatum. *Neuroscience*. 57: 661-671.
- DiFiglia, M., Pasik, P. y Pasik, T. (1976). A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Research*. 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. *Journal of Neurocytology*. 9: 471-492.
- DiFiglia, M. y Aronin, N. (1982). Ultrastructural features of immunoreactive somatostatin neurons in the rat caudate-nucleus. *Journal of Neuroscience*. 2; 1267-1274.
- Dimova, R., Vuillet, J., Nicoullon, A. y Kerkerian-Le Goff, L. (1993). Ultrastructural features of the choline acetyltransferase-containing neurons and relationships with nigral dopaminergic and cortical afferent pathways in the rat striatum. *Neuroscience*. 53; 1059-1071.
- Divac, I.; Fonnum, F. y Storm-Mathisen, J. (1977). High affinity uptake of glutamate in terminals of corticostriatal axons. *Nature*. 266; 377-378.
- Drucker-Colín R. y García-Hernández F. (1991). A new motor test sensitive to aging and dopaminergic function. *Journal of Neuroscience Methods*. 39: 153-161.
- Dubé, L.; Smith, A.D. y Bolam, J.P. (1988) Identification of synaptic terminals of thalamic or cortical origin in contact with distinct medium-size spiny neurons in the rat neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*. 267: 455-471.
- Duvoisin, R.C. y Mytilineou, C. (1978). Where is L-Dopa decarboxylated in the striatum after 6-OHDA nigrotoomy?. *Brain Research*. 152; 369-373.

- E -

- Engber, T.M., Susel, Z., Juncos, J.L. y Chase, T.N. (1989). Continuous and intermittent levodopa differentially affect rotation induced by D₁ and D₂ dopamine agonist. *European Journal of Pharmacology*. 168: 291-298.
- Engber, T.M., Susel, Z., Kuo, S. y Chase, T.N. (1990). Chronic levodopa treatment alters basal and dopamine agonist stimulated cerebral glucose utilization. *Journal of Neuroscience*. 10: 3889-3895.

- F -

- Fass, B., Butcher, L.L. (1981). Evidence for a crossed nigrostriatal pathways in rats. *Neuroscience Letters*. 22: 109-113.
- Faull, F.L. y Mehler, W.R. (1978). The cells of origin of nigrothalamic and nigrostriatal projection in the rat. *Neuroscience*. 3: 398-402.
- Feger, J.; Deniau, J.M. y Hammond, C. (1981). Non-dopaminergic nigral efferents. En: *Regulatory functions of the central nervous system*. Szentaguthal, J. y Hamori, J. (Eds). Pergamon Press, Oxford. 193-203.

- Fénelon, G., Francois, C., Percheron, G. y Yelnik, J. (1990). Topographic distribution of pallidal neurons projecting to thalamus in macaques. *Brain Reserch.* 520; 27-35.
- Filion, M., Tremblay, L. y Bédard, P.J. (1989). En *Neural Mechanism in Disorders of Movement*. Crossman, A.R., Sambrook, M.A. (Eds). John Lebby: 157-164.
- Forno, L.S. (1982). *Movement Disorders*. Butterworth Scientific, London. P. 25. En: Garcia-Hernández, F. y Massieu-Trigo, L. *Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: Avances Teóricos y Experimentales*. *Ciencia.* 44; 455-472.
- 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.
- Fonnum, F., Storm-Mathisen, J. y Divac, J. (1981). Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in corticostriatal and corticothalamic fibres in rat brain. *Neuroscience.* 6; 863-873.
- Fox, C.A., Andrade, A.N., Hillman, D.E. y Schwyn, R.C. (1971). The spiny neurons in the primate striatum: a Golgi and electron microscopic study. *Journal Hirnforsch.* 13; 181-201.
- Fox, C.A., Andrade, A.N., Schwyn, R.C. y Rafols, J.A. (1972). The aspiny neurons and thal glia in the primate striatum. A Golgi and electron microscopic study. *Journal Hirnforsch.* 13; 341-362.
- 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. *Neuroscience.* 13; 1189-1215.

- G -

- Galarraga, E., Bargas, J., Martínez-Fong, D. y Aceves, J. (1987). Spontaneous synaptic potentials in dopamine-denervated neostriatal neurons. *Neuroscience Letters.* 81; 351-355.
- García-Hernández, F. (1993). *Evaluación y mejoramiento de la coordinación motora en ratas viejas mediante agentes dopaminérgicos y transplantes cerebrales*. Tesis de Doctorado. UNAM. México.
- Gerfen, C.R., Staines, W.A., Arbuthnott, G.W. y Fibiger, H.C. (1982). Crossed connections of the substantia nigra in the rat. *Journal of Comparative Neurology.* 207; 283-303.
- Gerfen, C.R. (1984). The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature.* 311; 461-464.
- Gerfen, C.R. (1985). The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *Journal of Comparative Neurology.* 236; 454-476.
- Gerfen, C.R. (1988). Synaptic organization of the striatum. *Journal of Electron Microscopy Technique.* 10; 265-281.

- Gerfen, C.R. (1990). The neostriatal mosaic: striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science*. 246: 385-388.
- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J.Jr. y Sibley, D.R. (1990). D₁ and D₂ dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*. 250: 1429-1432.
- Gnanalingham, K.K. y Robertson, R.G. (1993). Chronic continuous and intermittent L-3,4-dihydroxyphenylalanine treatments differentially affect basal ganglia function in 6-OHDA lesioned rats an autoradiographic study using ³H-flunitrazepam. *Neuroscience*. 57: 673-681.
- Gnanalingham, K.K. y Robertson, R.G.(1994). The effects of chronic continuous versus intermittent levodopa treatments on striatal and extrastriatal D₁ and D₂ dopamine receptors and dopamine uptake sites in the 6-OHDA lesioned rat- an autoradiographic study. *Brain Research*. 640: 185-194.
- Goldman-Rakic, P.S. (1982). Cytoarchitectonic heterogeneity of the primate neostriatum: subdivision into island and matrix cellular compartments. *Journal of Comparative Neurology*. 205: 398-413.
- Graham, W.C., Sambrook, M.A. y Crossman, A.R. (1993). Differential effect of chronic dopaminergic treatment on dopamine D₁ and D₂ receptors in the monkey brain in MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research*. 602: 290-303.
- Graveland, G.A. y DiFiglia, M. (1985). The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Research*. 327: 307-311.
- Graybiel, A.M. y Ragsdale, C. (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. 75: 5723-5726.
- Graybiel, A.M. y Hickey, T.L. (1982). Chemospecificity of ontogenic units in the striatum: demonstration by combining ³H-thymidine neurography and histochemical staining. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*. 79: 198-202.
- Graybiel, A.M. y Ragsdale, C.W.,Jr. (1983). Biochemical anatomy of the striatum. En: *Chemical Neuroanatomy*. P.C.Emson (Ed). Raven Press, N.Y.; 427-503.
- Graybiel, A.M. (1990 a). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends of Neuroscience*. 13: 244-254.
- Graybiel, A.M. (1990 b). The basal ganglia and the initiation of movement. *Revue de Neurologie, Paris*. 146: 570-574.
- Grofova, I. (1979). Extrinsic connections of the neostriatum. En: Divac and R.G.E. Oberg (Eds). *The neostriatum*. Oxford Pergamon Press. 37-51.
- 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: 6926-6929.

- H -

- Haber, S.N. y Nauta, W.J.H. (1983). Ramifications of the globus pallidus in the rat as demonstrated by patterns of immunohistochemistry. *Neuroscience*. 9: 245-260.
- Halpain, S., Girault, J.A. y Greengard, P. (1990). Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. *Nature*. 343: 369-372.
- Harnois, C. y Filion, M. (1980). Pallidal neurons branching to the thalamus and to the midbrain in the monkey. *Brain Research*. 186: 222-225.
- Hattori, T., McGeer, E.G. y McGeer, P.L. (1979). Fine structural analysis of the cortico-striatal pathway. *Journal of Comparative Neurology*. 185: 347-354.
- Hazrati, L.N.; Parent, A.; Mitchell, S. y Haber, S.N. (1990). Evidence for interconnections between the two segments on the globus pallidus in primates. *Brain Research*. 533: 171-175.
- Hazrati, L.N. y Parent, A. (1991 a). Projection from the external pallidum to the reticular thalamic nucleus in the squirrel monkey. *Brain Research*. 550: 142-146.
- Hazrati, L.N. y Parent, A. (1991 b). Contralateral pallidothalamic and pallidotegmental projections in primate. *Brain research*. 567: 212-223.
- Hefti, F., Melamed, E. y Wurtman, R. (1980 a). Partial lesions of the dopaminergic nigro-striatal system in the rat brain: biochemical characterization. *Brain Research*. 195: 123-137.
- Hefti, F., Melamed, E., Sahakian, B.J. y Wurtman, R.J. (1980 b). Circling behavior in rats with partial, unilateral nigro-striatal lesions: effect of amphetamine, apomorphine, and DOPA. *Pharmacological Biochemical Behavior*. 12: 185-188.
- Hefti, F., Melamed, E. y Wurtman, R. (1981). The site of dopamine formation in rat striatum after L-Dopa administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 217: 189-197.
- Heikkila, R., E., Shapiro, B.S. y Duvoisin, R.C. (1981). The relationship between loss of dopamine nerve terminals, striatal 3H-spiroperidol binding and rotational behavior in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats. *Brain Research*. 211: 285-292.
- Herrero, M.T., Augood, S.J., Asensi, H., Hirsch, E.C., Agig, Y., Obeso, J.A. y Emson, P.C. (1996). Effects of L-DOPA-therapy on dopamine D₂ receptor mRNA expression in the striatum of MPTP-intoxicated parkinsonian monkeys. *Molecular Brain Research*. 42, 149-155.
- Hirata, K.; Yim, C.Y. y Mogenson, G.J. (1984). Excitatory input from sensory motor cortex to neostriatum and its modification by conditioning stimulation of the substantia nigra. *Brain Research*. 321: 1-8.
- 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 Physiologica Scandinavica*. 76: 415-426.

- Hökfelt, T. y Ungerstedt, U. (1973). Specificity of 6-OHDA induced degeneration of central monoamine neurons: an electron and fluorescence microscopic study with special reference to intracerebral injection of the nigro-striatal dopamine system. *Brain Research*. 60: 269-297.

- Horne, M.K., Cheng, C.H. y Wooten, G.F. (1984). The cerebral metabolism of 1-dihydroxyphenylalanine-an autoradiographic and biochemical study. *Pharmacology*. 28: 12-26.

- Hornykiewicz, O. (1966). Dopamine (3-hydroxytyramine). and brain function. *Pharmacological Reviews*. 18: 925-964.

- Hornykiewicz, O. (1971). The mechanism of action of L-Dopa in Parkinson's disease. *Life Science*. 10: 549-557.

- Hornykiewicz, O. (1982). *Movement Disorders*. London, Butterworth Scientific. p.41.

- Huston, J.P., Morgan, S. y Steiner, H. (1987). Plasticity in crossed efferents from the substantia nigra as related to behavioral reorganization. En: *Basal ganglia and Behavior*. Schneider, J.S., Lidsky, T.I. (Eds). Huber, Bern. 89-102.

- I -

- Ilinsky, I.A.; Kultas-Ilinsky, K.; Rosina, A. y Haddy, M. (1987). Quantitative evaluation of crossed and uncrossed projections from basal ganglia and cerebellum to the cat thalamus. *Neuroscience*. 21: 207-227.

- Inagaki, S. y Parent, A. (1984). Distribution of substance P and enkephalin-like immunoreactivity in the substantia nigra of rat, cat and monkey. *Brain Research Bulletin*. 13: 319-329.

- 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 Research*. 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. *Neurosciences*. 47: 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. *Experimental Brain Research*. 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. 705-711.

- Iwamoto, E.T., Loh, H.H. y Way, E.L. (1976). Circling behavior in rats with 6-hydroxydopamine or electrolytic nigral lesions. *European Journal of Pharmacology*. 37:339-356.

- Izzo, P.N. y Bolam, J.P. (1988). Cholinergic synaptic input to different parts of spiny striatonigral neurons in the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 269: 219-234.

- J -

- Jaeger, C.B., Teitelman, G., Joh, T.H. y Albert, T.R. (1983). Some neurons of the rat central nervous system contain aromatic-L-aminoacid decarboxylase but not monoamines. *Science* 219: 1233-1235.
- Jackson, D., Abercrombie, E.D. y Zigmund, M.J. (1993). Impact of L-DOPA on striatal acetylcholine release: effects of 6-OHDA. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 267: 912-917.
- 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. *Advances in Neurology*. 53; 41-49.
- Jellinger, K. (1990). New developments in the pathology of Parkinson's disease. *Advances in Neurology*. 45: 1-18.
- Jenner, P. (1989). Clues to the mechanism underlying dopamine cell death in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatric*. Special Suppl. 22-28
- Jeon, B.S., Jackson-Lewis, V. y Burke, R.E. (1995). 6-OHDA lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration*. 4; 131-137.
- Jonsson, G. (1983). Chemical lesioning techniques: monoamine neurotoxins. En: *Handbook of chemical Neuroanatomy*. Vol. 1. Bjorklund, A. y Jokfelt, T. (Eds). Elsevier Science Publishers. Amsterdam. 463-507.
- Joyce, N.J. (1991). 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. *Experimental Neurology*. 113: 261-276.

- K -

- Kemp, J.M. y Powell, T.P.S. (1970). The corticostriate projection in the monkey. *Brain*. 93: 525-546.
- Kita, H., Kosaka, T. y Heizmann, C.W. (1990). Paalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum. A light and electron microscopic study. *Brain Research*. 536: 1-15.
- Kocsis, J.D., Sugimori, M. y Kitai, S.T. (1977). Convergence of excitatory synaptic inputs to caudate spiny neurons. *Brain Research*. 124: 403-413.
- 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. 267-280.

- L -

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

- Lapper, S.R. y Bolam, J.P. (1992). Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience*. 51: 533-545.
- Lavoie, B. y Parent, A. (1990). Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology*. 184: 293-308.
- Levine, M. (1988). Neurophysiological and morphological alterations in caudate neurons in aged cats. En: *Central determinants of aged related declines in motor function*. Joseph. J.A.(Ed). *Academy Science*. 515: 314-328.
- 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, X.M., Juorio, A.V., Paterson, A. y Walz, W. (1992). Gene expression of aromatic L-aminoacid decarboxylase in cultured rat glia cells. *Journal of Neurochemistry*. 59: 1172-1175.
- Lloyd, K.G., Davidson, L. y Hornykiewicz, O. (1975). The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of L-DOPA therapy. *Journal of Pharmacology*. 195: 453-464.
- Loopjuit, L. y Van der Kooy, D. (1985). Organization of the striatum: collaterization of its efferent axons. *Brain Research*. 348: 86-99.
- Loopjuit, L., Sebens, J. y Korf, J. (1987). A mosaic-like distribution of dopamine receptors in rat neostriatum and its relationship to striosomes. *Brain Research*. 405: 405-408.
- Loughlin, S.E. y Fallon, J.J. (1982). Mesostriatal projections from ventral tegmentum and dorsal raphe: cells project ipsilaterally or contralaterally but not bilaterally. *Neuroscience Letters*. 32: 11-16.

- M -

- 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. *Stereotactactic Funcional Neurosurgery*. 54+55: 297-305
- Maler, L., Fibiger, H.C. y McGeer, P.L. (1973). Demonstration of the nigro-striatal projection by silver staining after nigral injections of 6-OHDA. *Experimental Neurology*. 40: 505-515.
- Marsden, C.D., Parkes, J.D. y Quinn, N. (1982). Fluctuations of disability in Parkinson's disease. clinical aspects. En: *Movement disorders*. Marsden, C.D., Fahn, S. (Eds). London. Butterworth Scientific. 96-122.
- McGeer, P.L., McGeer, E.G., Scherer, U. y Single, K. (1977). A glutamatergic corticostriatal pathway?. *Brain Research*. 128: 369-373.
- McNeill, T.H., Brown, S.A., Rafols, J.A. y Shoulson, I. (1988). Atrophy of medium spiny striatal dendrites in advanced Parkinson's disease. *Brain Research*. 455: 148-152.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Melamed, E., Hefli, F. y Wurtman, J. (1980 b). Non aminergic striatal neurons convert exogenous L-Dopa to dopamine in parkinsonism. *Annals of Neurology*. 8; 558-563.
- Melamed, E., Hefli, F. y Wurtman, J. (1980 c). Decarboxylation of exogenous L-Dopa in rat striatum after lesions of the dopaminergic nigrostriatal neuron. *Brain Research*. 198: 244-248.
- Melamed, E., Hefli, F., Bitton, V. y Globus, M. (1984). Suppression of L-Dopa induced circling in rats with nigral lesions by blockade of central dopa-decarboxylase: implications for mechanism of action of L-Dopa in parkinsonism. *Neurology*. 34; 1566-1570.
- Melamed, E. (1986). Initiation of levodopa therapy in parkinsonian patients should be delayed until the advanced stages of the disease. *Archives of Neurology*. 43; 402-405.
- Mena, M.A., Pardo, B., Casarejos, M. J., Fahn, S. y Garcis de Yébenes, J. (1992). Neurotoxicity of Levodopa on catecholaminic-rich neurons. *Movement Disorders*. 7; 23-31.
- Miller, W.C. y DeLong, M.R. (1988). En: *Control Determinants of age-related declines in motor function*. Joseph, J.A. (Ed). New York Academy of Sciences. 287-302.
- Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*. 50; 381-425.
- Moore, K.E. (1978). Amphetamines: biochemical and behavioral actions in animals. En: *Handbook of psychopharmacology*. Iversen, L.L., Iversen, S.D., Snyder, S.H. (Eds). N.Y. Plenum Press. Vol.11, 41-98.
- Morissette, M., Goulet, M., Calon, F., Falardeau, P., Blanchet, P.J., Bédard, P.J. y Di Paolo, T. (1996). Changes of D₁ and D₂ dopamine receptor mRNA in the brains of monkeys lesioned with MPTP: correction with chronic administration of L-DOPA. *Molecular Pharmacology*. 50: 1073-1079.
- Mura, A., Jackson, D., Manley, M.S., Young, S.J. y Groves, P.M. (1995). Aromatic L-amino acid decarboxylase immunoreactive cells in the rat striatum: a possible site for the conversion of exogenous L-DOPA to dopamine. *Brain Research*. 704: 51-60.

- N -

- Nakano, K., Kohno, M., Kawahira, J. y Tokoshige, A. (1983). Entopeduncular nucleus projections to the contralateral thalamic nuclei. *Brain Research*. 262; 283-287.
- Nieoullon, A., Cheramy, A. y Glowoski, J. (1977). Release of dopamine in vivo from cat substantia nigra. *Nature*. 266; 375-377.
- Nitsch, C. y Riesenber, R. (1995). Synaptic reorganisation in the rat striatum after dopaminergic deafferentation: an ultrastructural study using glutamate decarboxylase immunocytochemistry. *Synapse*. 19; 247-263.
- Nutt, J.G., Woodward, W.R. y Hammerstad, J.P. (1984). "On-off" phenomenon in Parkinson's disease. *New England Journal Medicine*. 310: 483-488.

- O -

- Obeso, J.Á., Luquin, M.R. y Artieda, J. (1987). Motor manifestations of the basal ganglia diseases. Pharmacological studies in humans. En: Neurotransmitter Interactions in the basal ganglia. Sandler, M. (Ed). Raven Press, N.Y. 205-217.

- Oldendorf, W.H., (1971). Brain uptake of radio-labelled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *American Journal of Physiology*. 221: 1629-1639.

- P -

- Parent, A. y De Bellefeuille, L. (1982). Organization of efferent projections from the internal segment of the globus pallidus in primates as revealed by fluorescent retrograde labeling method. *Brain Research*. 245: 201-214.

- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends of Neuroscience*. 13: 254-258.

- Parent, A., Hazrati, L.N. y Lavoie, B. (1991). The pallidum as a dual structure in primates. En: Bernardi, G., Carpenter, M.D., DiChiara, G., Morelli, M. y Stanzione, P. (Eds). *The Basal Ganglia III*. Plenum Press, N.Y. 81-88.

- Parent, A. y Hazrati, L.N. (1993). Common structural organization of two output nuclei of primate basal ganglia. *Trends in Neuroscience*. 16: 308-309.

- Parent, A. y Hazrati, L.N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews* 20: 121-127.

- Pasik, P., Pasik, T., Pecci-Saavedra, J. y Holstein, G.R. (1984). Serotonin in pallidal neuronal circuits: an immunocytochemical study of monkeys. *Advances in Neurology*. 40: 63-76.

- 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). *Advances in Neurology*. 45. Raven Press, N.Y. 59-66.

- Paxinos, G. y Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxis coordinates*. 2nd edn. Academic Press, N.Y.

- Penney, J.B. y Young, A.B. (1981). GABA as the pallidothalamic neurotransmitter: implication for basal ganglia function. *Brain Research*. 207: 195-199.

- Penney, J.B. y Young, A.B. (1983). Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annual Review of Neuroscience*. 6: 73-94.

- 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: 1011-1045.

- Phelps, P.E., Houser, C.R. y Vaughn, J.E. (1985). Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase within the rat neostriatum. A correlated light and electron microscopic study of cholinergic neurons and synapses. *Journal of Comparative Neurology*. 238: 286-307.

- Pickel, V.M., Beckley, S.C., John, T.H. y Reis, D.J. (1981). Ultrastructural immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in the neostriatum. *Brain Research*. 225: 373-385.

- Pickel, V.M., Johnson, E., Carson, M. y Chan, J. (1992). Ultrastructure of spared dopamine terminals in caudate-putamen nuclei of adult rats neonatally treated with intranigral 6-OHDA. *Development Brain Research*. 70: 75-86.

- Pieri, M., Pieri, L. y Saner, A. (1975). A comparison of drug-induced rotation in rats lesioned in the medial forebrain bundle with 5,6-dihydroxytryptamide or 6-OHDA. *Arch int. Pharmacodyn*. 217: 118-130.

- Powell, T.P.S. y Cowan, W.M. (1954). The connexions of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus of the rat. *Journal of Anatomy*. 88: 307-319.

- Prencht, W. y Yoshida, M. (1971). Blockage of caudate-evoked inhibition of neuron in the substantia nigra by picrotoxin. *Brain Research*. 32: 229-233.

- Price, D.L., Whitehouse, P.J. y Struble, R.G. (1986). Cellular pathology in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Trends in Neurosciences*. 9: 19-33.

- Q -

- Quinn, N.P. (1990). Levodopa-based therapy. En: *Therapy of Parkinson's disease*. Koller, W.C., Paulson, G., Peckler, M. (Eds). N.Y. and Basel. 169-183.

- R -

- Radja, F., El Masnari, M., Soghomonian, J.J., Deniau, K.N., Ferron, A., Reader, T.A. y Descarries, L. (1993). Changes of D₁ and D₂ receptors in adult rat neostriatum after neonatal dopamine denervation. *Neuroscience*. 57: 635-648.

- Rinne, J.O., Rinne, J.K., Laakso, K., Lonnberg, P. y Rinne, U.K. (1985). Dopamine D₁ receptors in the Parkinsonian brain. *Brain Research*. 359: 306-310.

- Robinson, T.E. y Wishaw, T.Q. (1988). Normalization of extracellular dopamine in the striatum following recovery from a partial unilateral 6-OHDA lesion of the substantia nigra. *Brain Research*. 450: 209-224.

- Romo, R., Chéramy, A., Godeheu, G. y Glowinski, J. (1986). In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus. Further evidence for the implication of corticostriatal glutamatergic neurons. *Neuroscience*. 19: 1091-1099.

- Rouzair-Dubois, B.; Hammond, C.; Hamon, B. y Ferger, J. (1980). Pharmacological blockade of the globus pallidus-induced inhibitory response of subthalamic cells in the rat. *Brain Research*. 200: 321-329.

- Royce, G.J. (1987). Recent research on the centromedian and parafascicular nuclei. En: *Carpenter, M.B. y Jayaraman, J. (Eds). The basal ganglia II: structure and function-current concepts*. Vol. 32. *Advances in Behavioral Biology*. Plenum Press. N.Y. 293-319.

- S -

- Sadikot, A.F., Parent, A. y Francois, C. (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology*. 315: 137-159.
- Schmidt, M.J. (1980). The pharmacotherapy of Parkinson's disease. En: *Neuropharmacology of Central Nervous System and Behavioral Disorders*. Palmer Gene C. Academic Press Inc. N.Y. 1a.edición. 149-171.
- Schoenfeld, R.I. y Uretsky, N.J. (1973). Enhancement by 6-OHDA of the effects of DOPA upon the motor activity of rats. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. 186: 616-624.
- Schultz, W. (1987). The role of the primate nigrostriatal dopamine system in the initiation and conduction of behavioral acts, as derived from single cell recordings and MPTP-induced lesion effects. En *Neurotransmitter Interactions in the Basal Ganglia*. Sander, M. et al. (Eds). Raven Press, N.Y. 95-100.
- Schultz, W., Romo, R., Scamati, 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. 145-156.
- Schwarting, R.K.W. y Huston, J.P. (1996 a). The unilateral 6-hydroxidopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of funtional deficits, recovery and treatments. *Progress in Neurobiology*. 50: 275-331.
- Schwarting, R.K.W. y Huston, J.P. (1996 b). Unilateral 6-hidroxidopamine lesions of meso-striatal dopamine neurons and their physiological sequelae. *Progress in Neurobiology*. 49: 215-266.
- Seitelberg, F. y Lassmanntl, H. (1990). Patologia del citoesqueleto en la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados con esta enfermedad. *Gaceta Médica Mexicana*. 126: 367-373.
- Snyder, G.L. y Zigmond, M.J. (1990). The effects of L-DOPA on in vitro dopamine release from striatum. *Brain Research*. 508: 181-187.
- Soghomonian, J.J., Descarries, L. y Watkins, K.C. (1989). Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: a radioautographic and immunocytochemical study. *Brain Research*. 481: 67-86.
- Somogyi, P., Bolam, J.P. y Smith, A.D. (1981). Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. *Journal of Comparative Neurology*. 195: 567-584.
- Sotelo, C., Javoy, F., Agid, Y. y Glowinski, J. (1973). Injection of 6-OHDA in the substancia nigra of the rat. Morphological study. *Brain Research*. 58: 269-290.

- T -

- Takagi, H., Somogyi, P., Somogyi, J. y Smith, A.D. (1983). Fine structural studies on a type of somatostatin-immunoreactive neurons and its synaptic connections in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*. 214: 1-16.
- Thocnen, H. y Tranzer, J.P. (1973). En: *Garcia-Hernandez, F. y Massieu-Trigo, L. Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson; Avances Teóricos y experimentales*. Ciencia (1993). 44: 455-472.

- Thomas, J., Wang, J., Takubo, H., Sheng, J., de Jesús, S. y Bankiewicz, K. (1994). A 6-OHDA-induced selective parkinsonian rat model: further biochemical and behavioral characterization. *Experimental Neurology*. 126; 159-167.

- 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.

- U -

- Ungerstedt, U. (1968). 6-Hidroxydopamine-induced degeneration of central monoaminergic neurons. *European Journal of Pharmacology*. 5; 107-110.

- Ungerstedt, U. (1971). Striatal dopamine release after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiologica Scandinavica*. (Suppl). 367; 95-121.

- 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. 85-93.

- Uretsky, N.J. y Schoefeld, R.I. (1971). Effect of L-DOPA on the locomotor activity of rats pretreated with 6-OHDA. *Nature New Biology*. 234; 157-159.

- V -

- Voorn, P., Jorritsma-Byham, B., Van Dijk, C. y Buijs, R.M. (1986). The dopaminergic innervation of the ventral striatum in the rat. A light and electron microscopical study with antibodies against dopamine. *Journal of Comparative Neurology*. 251; 84-99.

- Voom, 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. 241-264.

- W -

- Wainer, B.H., Bolam, J.P., Freund, T.F., Henderson, Z., Totterdell, S. y Smith, A.D. (1984). Cholinergic synapses in the rat brain. *Brain Research*. 308; 69-76.

- 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. *Neuroscience*. 25; 419-438.

- 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. 53-61.

- Wilson, C.J. y Groves, P.M. (1980). Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*. 194; 599-614.

- Wooten, F.G.(1990). Biochemical basis for levodopa therapy. En: Therapy of Parkinson's disease. Koller. W.C. Paulson. G.. Dekker. M. (Eds) N.Y. an Basel. 161-167.

- **X** -

- Xu, S., Monsma, F.J.Jr., Sibley, D.R. y Creese, I. (1991). Regulation of D₁ and D₂ dopamine receptor mRNA during ontogenesis, lesion and chronic antagonist treatment. Life Science. 50: 383-396.

- **Y** -

- Yoshida, M. y Prench, W. (1971). Monosynaptic inhibition of neurons of substantia nigra by caudato-nigral fibers. Brain Research. 32: 225-228.

- **Z** -

- Zahm, D.S. (1991). Compartments in rat dorsal and ventral striatum revealed following injection of 6-OHDA into ventral mesencephalon. Brain Research. 552: 164-169.

- Zigmond, M.J., Abercrombie, E.D., Berger, T.W., Grace, A.A. y Stricker, E.M. (1990 a). Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. Trends in Neurosciences. 13: 290-295.

- Zigmond, M.J., Abercrombie, E.D. y Stricker, E.M. (1990 b). Partial damage to nigrostriatal bundle: compensatory changes and the action of L-DOPA. Journal Neural Transmission (suppl) 29: 217-232.