

11281
1ej
30



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Universidad Nacional Autónoma de México

**División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina**

**Transplantes al Sistema Nervioso Central
para el tratamiento de la Enfermedad de
Parkinson**

T E S I S
que para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
(ÁREA DE FISIOLÓGIA)
P R E S E N T A
FEGGY OSTROSKY SHEJET
México D. F. 1988

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pag.
I. INTRODUCCION	
1.- Sintomatología	1
2.- Diagnóstico	3
3.- Patología y Patogénesis	5
4.- Tratamiento	9
a) Neuroquirúrgico	10
b) Farmacológico	10
c) Transplante de Tejidos	12
5.- Referencias	21
II. ARTICULOS PUBLICADOS	
1.- Reporte # 1	
Adrenal Medullary Tissue Transplants in the Caudate Nucleus of Parkinson Disease. En Transplants in the Central Nervous System. Program in Brain Research. J. Sladek y D. Gash (Eds.) Amsterdam; Elsevier. En Prensa.	
2.- Reporte # 2	
Neuropsychological Effects of Brain Autograft of Adrenal Medullary Tissue for the Treatment of Parkinson Disease. Neurology. En Prensa.	
3.- Reporte # 3	
Transplantation of Fetal Substantia Nigra and Adrenal Medulla to Caudate Nucleus in Two Patients with Parkinsons Disease. The New England Journal of Medicine 1988;318:51.	
III. DISCUSION	
1.- Sintomatología Motora	1
2.- Sintomatología Cognoscitiva	7
3.- Mecanismos Básicos de acción del transplante	11
4.- Referencias	19

I N T R O D U C C I O N

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un síndrome neurológico que fué descrito por primera vez en 1817. Se caracteriza por una pérdida gradual de la función motora con temblor, rigidez, aquinesia, alteraciones en la marcha y pérdida de los reflejos posturales conduciendo inexorablemente al paciente a la invalidez. Otras manifestaciones de este síndrome incluyen alteraciones autónomas, depresión y demencia (1,2). Durante el curso de esta enfermedad los pacientes pueden tener una o más de estas manifestaciones clínicas en grados variables; sin embargo, el deterioro es progresivo e imposibilita severamente al paciente entre los 5 y 10 años posteriores al inicio de la enfermedad.

SINTOMATOLOGIA

El temblor parkinsoniano es rítmicamente rápido y usualmente se manifiesta en manos, tobillos y la cabeza. Este temblor es primordialmente de "reposo" con tendencia a desaparecer cuando se inicia una acción voluntaria, pero tiende a reaparecer durante la continuación de esa acción, provocando dificultades para la ejecución de actividades cotidianas (por ejemplo, beber agua de un vaso o una taza llena).

La rigidez muscular aparece como un aumento en la resistencia a los movimientos pasivos en todas las articulaciones. Tiene las propiedades de rueda dentada y produce un aumento del tono muscular predominantemente en los músculos flexores. Esta

rigidez le da al paciente una postura característica con inclinación del cuerpo hacia adelante y la ligera flexión de rodillas, cadera, cuello y hombros. La rigidez de los músculos axiales (particularmente de la espalda) crea cambios posturales que a su vez dificultan el caminar. La pérdida de los reflejos posturales normales también contribuye a una alteración del equilibrio y de reacciones posturales, que se hace evidente cuando los pacientes están parados y tienden a caerse con un simple empujón, y en etapas más avanzadas, espontáneamente.

La aquinesia consiste en la dificultad para iniciar o terminar un movimiento y la bradiquinesia se relaciona con la lentitud en la ejecución del mismo. El control fino del movimiento está severamente alterado con compromiso en la coordinación y ausencia de mímica. El paciente da la impresión de debilidad y letargia con una cara de máscara (hipomímica) carente de expresión facial. La voz pierde su entonación y prosodia y aparece un lenguaje disártrico.

A medida que la enfermedad avanza se manifiesta una marcha a pequeños pasos, con dificultades para empezar a caminar y para detener la marcha una vez iniciada.

Los trastornos cognoscitivos forman parte de la sintomatología clínica de la EP. Estos trastornos pueden presentarse en grado variable. En algunos pacientes se han reportado trastornos cognoscitivos específicos (3-8), mientras que en otros se ha notado la presencia de un deterioro más generalizado reportándose un cuadro demencial (9-11). La

demencia o el deterioro irreversible de las funciones intelectuales, incluyendo memoria, cognición y percepción, se observa en aproximadamente 30% de los pacientes con EP (9,12). La depresión ha sido frecuentemente asociada con la EP, sin embargo, los reportes acerca de su incidencia han sido controvertidos y varían entre un 20% y 60% (13). A pesar de que los efectos de la enfermedad pueden contribuir a los patrones depresivos, se han utilizado otros factores neurofisiológicos para explicar la depresión dentro de este grupo; Fibiger (14), ha sugerido que la degeneración de las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales puede estar relacionada con la depresión que se observa en algunos pacientes con EP. Algunos estudios (13) han reportado un aumento de serotonina en pacientes con EP que presentan depresión.

Entre las alteraciones del sistema autónomo se incluyen un excesivo flujo de saliva, seborrea y sudoración (1).

DIAGNOSTICO

La EP idiopática es una de las entidades neurológicas más frecuentes; se ha estimado una prevalencia de uno por cada 1000 habitantes con incidencias más altas en los grupos de mayor edad (15). Usualmente se presenta por encima de los 50 años y se ha reportado en todos los países y en todos los grupos étnicos. Los primeros estudios reportaron una alta incidencia familiar (16,17); sin embargo, estudios recientes no han apoyado la hipótesis genética, encontrando que de 12 parejas de gemelos monocigóticos, ninguna fué concordante para la EP (18).

7

Recientes estudios han reportado que una neurotoxina medioambiental, MPTP (1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-peptidina), un producto que se parece químicamente a los opiáceos sintéticos, produce un síndrome parkinsoniano en humanos (19) y en animales (20) que tiene características patológicas muy parecidas a las de la EP idiopática. Estos hallazgos han llevado a especular que la EP puede ser producto de una exposición subclínica a agentes tóxicos (21). Sin embargo, actualmente la edad es el único "factor de riesgo" que está asociado con el inicio de la EP.

Existen muchos factores y enfermedades que pueden producir una condición similar a la EP, algunos de estos síndromes son reversibles como el Parkinsonismo inducido por neurolepticos. Ciertos síndromes son raros como el Parkinsonismo post-encefalítico (que apareció después de la epidemia encefalítica de Von Economo); síndromes tóxicos inducidos por monóxido de carbono, manganeso o MPTP, y síndromes inducidos por trauma, como los que se observaron en boxeadores profesionales. Los síndromes degenerativos son más frecuentes, entre los más comunes está la EP idiopática que es una entidad que debe distinguirse de la parálisis supranuclear progresiva (que se caracteriza histológicamente por la presencia de cambios neofibrilares); de la atrofia olivopontocerebelosa y sistemas múltiples de atrofia (incluyendo degeneración nigroestriatal, síndrome de " Sky-Drager") entre otros. Los síndromes parkinsonianos se separan de la EP típica, porque difieren clínicamente y porque patológicamente, ninguna de estas condiciones involucra la aparición de cuerpos de Lewy

(cuerpos citoplasmáticos y eosinofílicos).

PATOLOGIA Y PATOGENESIS

En 1912, Lewy describe una anomalía patológica conocida como "cuerpo de Lewy", que es necesaria para confirmar el diagnóstico de EP. En 1919, Tretiakoff demostró que la pérdida celular se localiza en la sustancia nigra, emergiendo así el concepto anatomoclínico de la EP, que distingue la EP idiopática de otros síndromes parkinsonianos.

En 1960, la bioquímica que subyace a la EP se empezó a analizar. Carlsson mostró que la administración de reserpina a ratas causaba catatonía asociada con una disminución de la concentración de dopamina, la cual se podía revertir, reestableciendo la concentración normal de dopamina con L-dopa que es un precursor de la dopamina (22). En 1960 Ehringer y Hornykiewicz (23) mostraron que la concentración de dopamina estaba disminuida en los ganglios basales de pacientes con EP. Estos hallazgos llevaron a la administración de un precursor de la dopamina (24). Se ha demostrado que en la EP existe pérdida neuronal y de pigmentación en la sustancia nigra y en otros núcleos subcorticales pigmentados (por ejemplo el locus ceruleus). La severidad de los cambios de la sustancia nigra es paralela a la reducción de dopamina en el estriado. Dado que la zona compacta de la sustancia nigra contiene la mayor parte de los cuerpos dopaminérgicos del cerebro, estas observaciones sugieren que la vía dopaminérgica nigroestriatal se encuentra lesionada en la EP.

La dopamina normalmente se sintetiza en el estriado, en las terminaciones nerviosas de las neuronas dopaminérgicas cuyos cuerpos celulares se encuentran en la sustancia nigra; en estas terminaciones nerviosas se toma el neurotransmisor dentro de las vesículas y se libera en el espacio sináptico cuando las células disparan. La figura 1, muestra la interacción de neuronas que usan GABA, acetilcolina y dopamina en el estriado.

Neuroanatómicamente, la denervación del estriado afecta la salida del estriado a la corteza vía los sistemas estriado-pálido-tálamo-cortical (corteza motora) y el sistema nigro (pars reticular) tálamo-cortical (corteza premotora y prefrontal). Se ha propuesto el concepto de circuitos "motor" y "complejo" con respecto a la relación entre ganglios basales y lóbulos frontales (25,26). La figura 2, muestra las conexiones anatómicas de los ganglios basales, señalándose cuatro circuitos interconectados. La figura 3, muestra un diagrama esquemático de los circuitos "motor" y "complejo".

El circuito motor se dedica al control de los parámetros de movimiento e incluye al área sensoriomotora agranular y áreas corticales premotoras, al putamen, la porción caudal del sistema eferente de los ganglios basales y a una vía de relevo diencefálica vía el núcleo ventral lateral (VL) al área motora suplementaria (SMA). El circuito "complejo" tiene una entrada topográficamente organizada de todas las áreas corticales de asociación al núcleo caudado. Transmite información a la porción rostral del sistema eferente de los ganglios basales, con relevo diencefálico vía el núcleo ventral anterior (VA) y dorsomedial

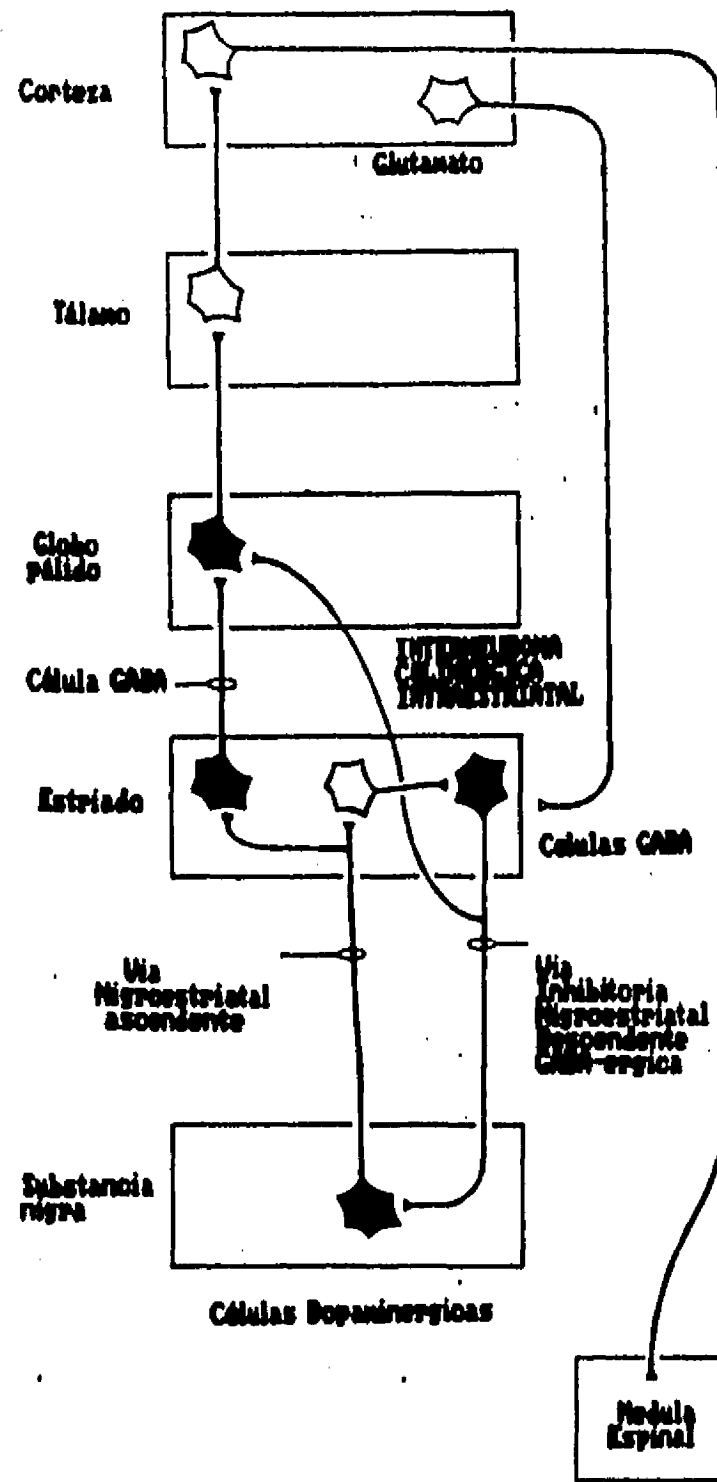


Fig. 1. Interacción de neuronas que usan GABA, Acetilcolina y Dopamina en el estriado. (Tomado de Coté y Crutcher, 1985).

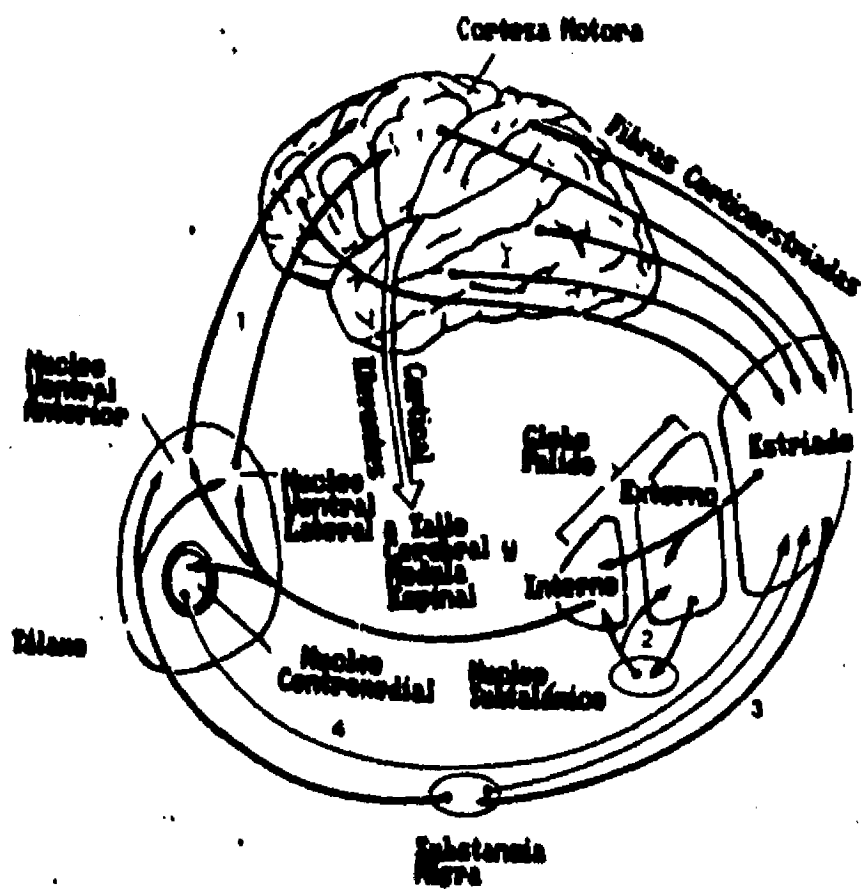


Fig.2. Las conexiones anatómicas de los ganglios basales. Se postulan 4 circuitos interconectados. El primer circuito, va de la corteza a los ganglios basales y al tálamo, después regresa a la corteza frontal. El segundo circuito va de los segmentos externos del globo pálido a los núcleos subtalámicos y regresa a ambos segmentos del globo pálido. El tercer circuito va del estriado a la sustancia nigra y de regreso al estriado. El cuarto circuito va del estriado al globo pálido y al núcleo centromedial del tálamo y regresa al estriado. (Tomado de Coté y Crutcher, 1985).

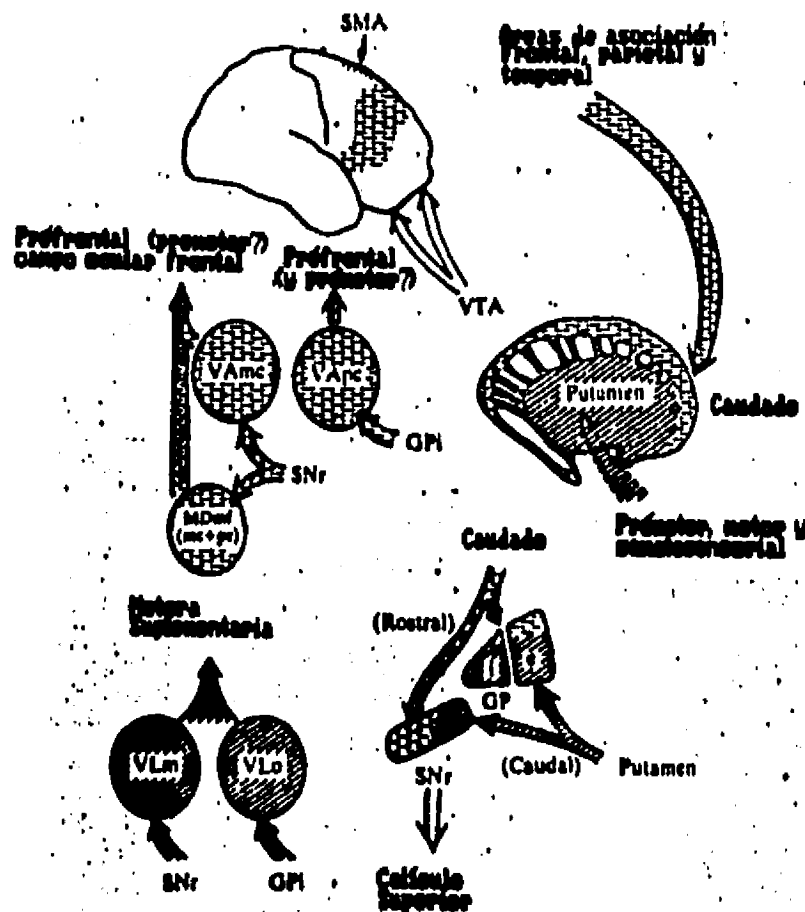


Fig. 3. Diagrama esquemático de los circuitos "motor" (líneas oblicuas) y "complejo" (líneas horizontales). El cuadrante superior indica las entradas corticales al núcleo caudado y al putamen. El cuadrante inferior ilustra la distribución de las proyecciones del caudado y del putamen al globo pálido (GP), segmento interno (i) y externo (e) y a la sustancia nigra zona compacta (SNr). En la parte izquierda se muestran los objetivos talámicos de SNr y GP. El objetivo cortical del circuito "motor" es el área motora suplementaria (SMA). El objetivo cortical del circuito "complejo" incluye área prefrontal, campo ocular frontal y áreas prefrontales. Se indica la entrada dopaminérgica a los lóbulos frontales que vienen de la área tegmental (ver texto). (Tomado de Taylor y cols. 1986).

(MD) a los campos frontales oculares y a áreas frontales de asociación que están involucradas en operaciones cognoscitivas.

En la EP, el temblor, la rigidez y la bradiquinesia se deben a la disminución de actividad dopaminérgica en el putamen: "circuito motor". Se ha especulado que la pérdida de fibras pálido-corticales son importantes en la génesis del temblor y que la rigidez se relaciona con la pérdida de fibras estriado-palidales; todo ello está basado en autopsias realizadas en pacientes con EP en los que predominaban uno u otro de estos síntomas (15). Los síntomas de aquinesia y los defectos posturales y del equilibrio son síntomas derivados de la degeneración de cuerpos celulares en la sustancia nigra (15).

La deficiencia de dopamina en el núcleo caudado afecta conductas que dependen del "circuito complejo" y los pacientes presentan una sintomatología frontal. La distribución de la dopamina residual dentro del estriado se vuelve crítica para las funciones cognoscitivas en términos de que afecta el circuito fronto-caudado dentro del "circuito complejo" que finalmente regresa la información procesada en el núcleo caudado a la corteza prefrontal (26).

La sintomatología de tipo frontal se observa en una inhabilidad para ordenar y mantener programas cognoscitivos (actividades dirigidas hacia una meta) y por la presencia de signos motores de tipo frontal como la inhabilidad para mantener y organizar secuencias de acciones. En la exploración de estímulos visuales se observa segmentación y pérdida de la

perspectiva figura-fondo.

También se ha encontrado que las células dopaminérgicas en el área ventral tegmental (VTA) adyacente a la zona compacta de la sustancia nigra, están involucradas en la patofisiología de la EP (27,28). Esta área da origen a la vía mesolímbicocortical que proyecta a áreas corticales (área frontal medial) y áreas límbicas (núcleo accumbens, amígdala, corteza cingulada, hipocampo, circunvolución paraolfatoria y séptum). Esta pérdida celular resulta en una reducción del 19% de la dopamina dentro de la convexidad lateral de la región prefrontal (29). En primates esta pérdida dopaminérgica produce trastornos en la inhibición y en programas de alternancia espacial (30). La figura 4, presenta una representación esquemática del sistema mesocorticolímbico en la EP. En la figura 5, se presenta una representación esquemática de los sistemas dopaminérgicos centrales afectados en la EP.

A pesar de que la patología primaria de la EP es la degeneración de la proyección dopaminérgica al estriado, no todos los síntomas de estos pacientes se atribuyen a la pérdida de dopamina nigroestriatal. Existen otros sistemas neuroquímicos que se encuentran afectados en la EP, como son células noradrenérgicas en el locus ceruleus; neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe; acetilcolina por lesiones en el sistema septo-hipocámpico y de la sustancia innominada. A nivel cortical se ha reportado una reducción de somatostatina. La figura 6, muestra un esquema del sistema de neurotransmisores que intervienen en la EP.

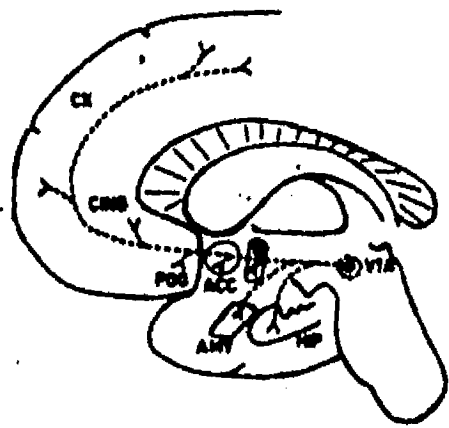


Fig. 4. Representación esquemática del sistema mesocorticolímbico en la EP. La vía ascendente dopaminérgica se origina en el área ventral tegmental (VTA) y proyecta a corteza prefrontal (CX) y a áreas límbicas (núcleo accumbens) (ACC), amígdala (AMY) corteza del cíngulo (CING), hipocampo (HIP), circunvolución paraolfatoria (POG) y séptum (S). (Tomado de Agid y cols. 1987).

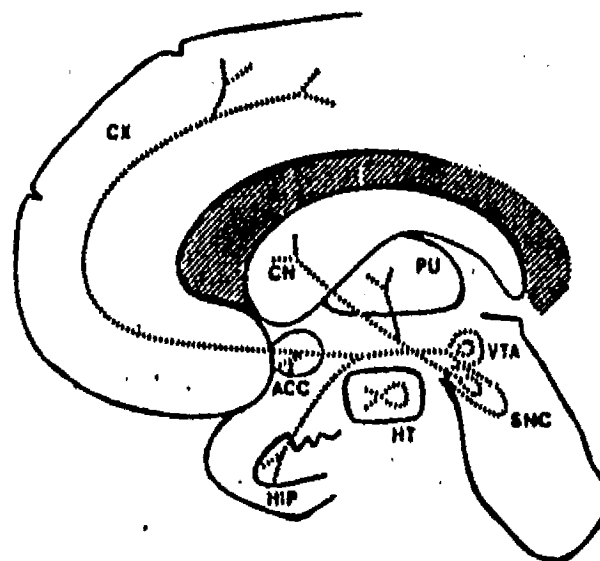


Fig. 5. Representación esquemática de los sistemas dopaminérgicos centrales en la EP. Sistema nigroestriatal; sistema mesocorticolímbico y sistema hipotalámico. SNC, substancia nigra, zona compacta; CN, núcleo caudado; VTA, área ventral tegmental; ACC, núcleo accumbens; CX, corteza prefrontal; HIP, hipocampo; PU, putamen; HT, hipotálamo (Tomado de Agid y cols. 1987).

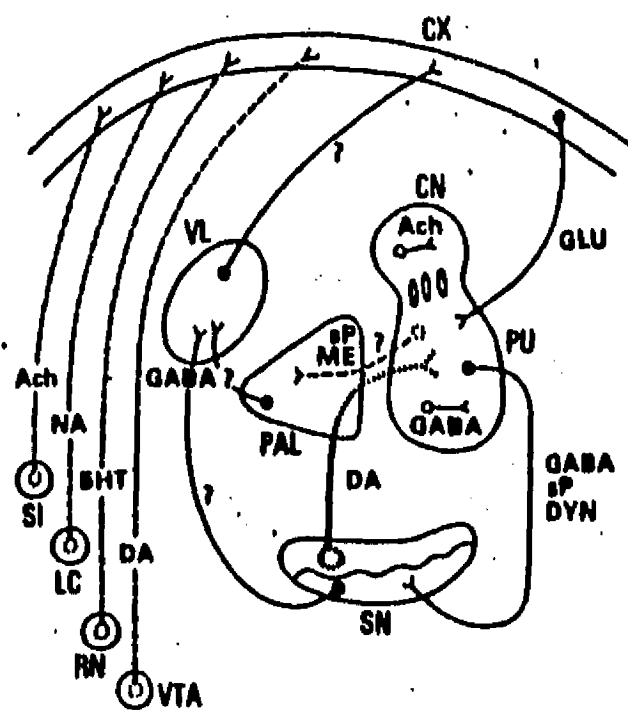


Fig. 6. Sistema de neurotransmisores en la EP. Los sistemas dañados se esquematizan con líneas punteadas. VTA, Área ventral tegmental; DA, dopamina; RN, núcleo del rafe; 5HT, 5-Hidroxitriptamina; LC, locus coeruleus; NA, noradrenalina; SI, substancia innominata; Ach, acetilcolina; VL, núcleo ventrolateral del tálamo; SN, substantia nigra; PAL, pálido; PU, putamen; CN, núcleo caudado; GLU, glutamina; CX, corteza prefrontal; SP, substancia P; ME, meta-enkefalina. (Tomado de Agid y cols. 1987).

La reducción de acetilcolina y de sus enzimas en el núcleo Basal de Meynert, ha sido asociada con los trastornos demenciales (31). En relación a los otros neurotransmisores, hasta la fecha, no se ha establecido una relación clara entre estos cambios bioquímicos y la sintomatología clínica; sin embargo, con base en datos que se han obtenido en la investigación con animales, se ha sugerido que la alteración selectiva de los sistemas noradrenérgicos podría causar trastornos en la atención; la reducción del metabolismo serotoninérgico se ha asociado con la depresión, y la disminución de somatostatina a nivel cortical se ha correlacionado con deterioro intelectual (32).

Aparentemente las lesiones en los diferentes sistemas neuronales no evolucionan en paralelo, pero son aditivas o se potencian una a otra en términos de expresión funcional. También, la variedad en extensión y grado de lesiones que se encuentran en EP podría ser el sustrato patológico para la amplia variedad de síntomas motores y cognoscitivos que se observaron.

TRATAMIENTO

A partir de la descripción fisiopatológica de la EP, se han ensayado múltiples tratamientos farmacológicos y quirúrgicos.

Los trastornos motores se caracterizan en dos clases de déficits. Los déficits funcionales primarios que se atribuyen directamente a la pérdida de neuronas específicas por la enfermedad y los déficits secundarios que se deben a la aparición de un patrón anormal de acción en neuronas normales cuando parte

de la entrada que las controla (usualmente una entrada inhibitoria) es destruida por la enfermedad.

a) Tratamiento Neuroquirúrgico:

El temblor y la rigidez del parkinsonismo se han atribuido a la pérdida de influencia inhibitoria dentro de los ganglios basales, lo que conlleva a una liberación de la inhibición y a una salida anormal de la porción interna del pálido a los núcleos laterales y ventrales del tálamo y finalmente a la corteza motora. El tratamiento neuroquirúrgico de la EP se inició en 1930 (15) e involucra lesiones estereotáxicas en el globo pálido o en el tálamo ventrolateral, contralateral al lado del cuerpo que está más afectado. Aparentemente esta técnica disminuye la actividad anormal (desinhibida) y alivia el temblor y la rigidez, sin embargo, los pacientes no mejoran en la bradiquinesia (posiblemente porque es un déficit primario), por lo que las ejecuciones de las actividades cotidianas siguen estando afectadas. Se ha reportado que el temblor y la rigidez reaparecen dentro de 1 a 3 años después de la cirugía. En el área cognitiva aparecen como resultado de la cirugía diversos trastornos entre los que se incluye deterioro del lenguaje, de funciones visoperceptuales y severos trastornos conceptuales y emocionales (33,34). El éxito de la terapia farmacológica disminuyó la necesidad de este tipo de cirugía.

b) Tratamiento Farmacológico

La piedra angular del tratamiento farmacológico en la EP, es la utilización del precursor de la dopamina, que es la levodopa,

substancia que logra atravesar la barrera hematoencefálica y ser transformada en dopamina por el sistema dopaminérgico, y más recientemente el empleo de medicamentos agonistas dopaminérgicos.

Cuando los pacientes con EP son tratados con levodopa, se produce una mejoría inicial importante, y luego gradualmente con el transcurso de los años esta mejoría disminuye y se revierte a pesar de dosis crecientes de levodopa y de la utilización de otros regímenes terapéuticos. Intercurrentemente aparecen efectos colaterales severos como las disquinesias, fenómeno "on-off" y alteraciones psiquiátricas. Estos efectos colaterales en ocasiones son más severos que la propia enfermedad.

Los tratamientos convencionales utilizados no alteran el curso de la enfermedad, ya que solo producen una mejoría sintomática temporal. Actualmente existe la necesidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para lograr el medicamento o el procedimiento que brinde la dopamina en el sitio y concentración adecuados a las demandas fisiológicas.

Se ha sugerido que la EP se debe esencialmente a la pérdida de dopamina en regiones discretas del cerebro; en vista de esto, el tratamiento más lógico y adecuado sería aquél que pudiera aportar en dichas regiones del cerebro la cantidad suficiente de dopamina que permitiese una remisión de los síntomas clínicos del Parkinson.

Desde un punto de vista teórico el agente ideal sería aquel que: a) sea un compuesto dopaminérgico que actúe directamente con una actividad agonista en los receptores dopaminérgicos; b) que

tenga una buena permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica; c) que sea metabólicamente estable y produzca efectos prolongados en los receptores dopaminérgicos; d) que opere sobre áreas discretas del cerebro en donde la actividad dopaminérgica está normalmente presente; e) que sea liberado en respuesta a necesidades fisiológicas y no de tiempo, cantidad y vía de administración; f) que no altere otros sistemas cerebrales o corporales de manera no fisiológica.

Para cumplir estos criterios farmacológicos, el tratamiento más lógico de la EP sería una infusión localizada a las porciones del cerebro que tienen estas deficiencias y en el que la dopamina se libere en una forma similar a la que se observa en los animales intactos.

c) Transplante de Tejidos:

Es en este contexto, que surgió una línea de investigación dentro de las neurociencias básicas en la que se ha explorado el tratamiento de modelos experimentales de Parkinson con neuronas dopaminérgicas transplantadas. Esto es, se ha intentado cumplir con todos los supuestos teóricos del fármaco ideal, infundiendo dopamina a través de neuronas o células que la sintetizan (i.e. sustancia nigra o médula suprarrenal) a porciones del cerebro deficientes en este neurotransmisor.

La capacidad de varios tejidos de sobrevivir y crecer al ser transplantados dentro del sistema nervioso central se conoce desde Ramón y Cajal (35), ya que el sistema nervioso central es un órgano inmunológicamente privilegiado con baja capacidad de

rechazo y un sitio ideal para transplantar tejido autólogo o fetal (36).

Se cree que en el cerebro el acceso del sistema inmune a los tejidos extraños es limitado, por una doble razón: El cerebro carece de vasos y nódulos linfáticos a partir de los que fluyen muchas células del sistema inmune, y las paredes de los vasos sanguíneos del sistema nervioso central están especializadas en crear una "barrera hematoencefálica". La falta de rechazo en los transplantes neuronales puede también reflejar las características idóneas que presentan las células nerviosas. Muchas células llevan en su superficie ciertas macromoléculas denominadas antígenos de histocompatibilidad de clase. Distintos en cada animal, los antígenos son moléculas que el sistema inmune reconoce como extraños cuando rechaza el tejido injertado. En las neuronas estos antígenos son escasos.

En 1970, se desarrolló un modelo experimental de Parkinson que consiste en la destrucción de neuronas del sistema nigroestriatal con una neurotoxina selectiva-6-hidroxidopamina. Esta sustancia destruye selectivamente las neuronas, fibras y terminales que contienen catecolaminas (por ejemplo, dopamina). La figura 7, muestra un modelo experimental de EP inducido en la rata.

Cuando se destruyen las vías de dopamina en ambos lados cerebrales, el animal se inmoviliza y puede llegar a morir si no se le administran cuidados intensivos. Una rata inyectada en un solo lado no vuelve a responder a las sensaciones del lado

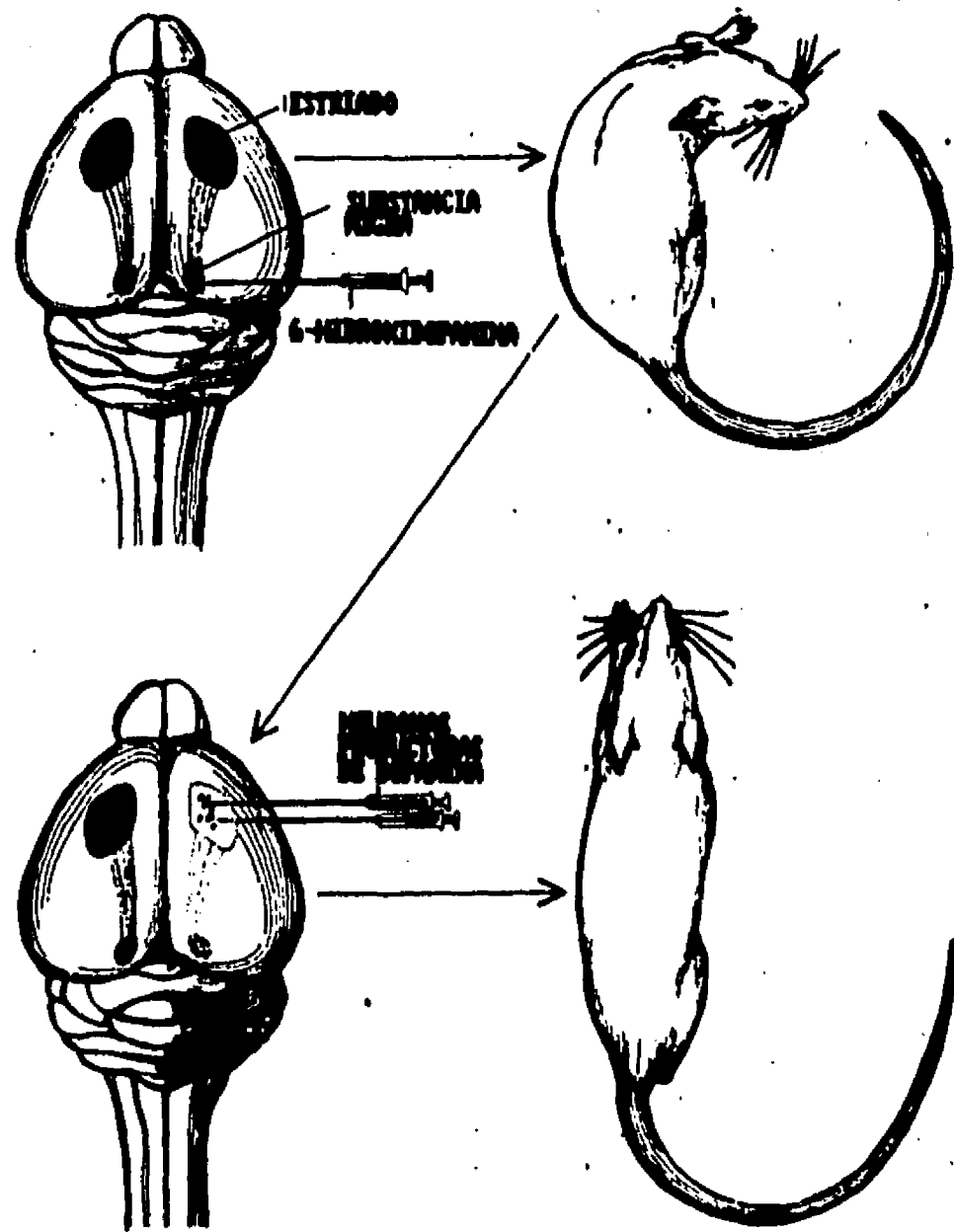


Fig. 7. EP inducida en ratas: La misma puede revertirse con transplantes de neuronas productoras de dopamina. Una inyección de 6-hidroxidopamina destruye la sustancia nigra que emite fibras portadoras de dopamina al estriado. Las inyecciones a ambos lados debilitan fuertemente al animal; pero si solo se le inyecta en un lado, la rata desarrolla asimetría de postura y de movimiento: se encorva espontáneamente hacia el lado de la inyección. (Tomado de Fine, 1986.)

contrario del cuerpo, que está controlado por la mitad del cerebro lesionado. Se desarrolla una postura asimétrica, un retorcimiento corporal hacia el lado que no responde. Cuando el animal se mueve, gira hacia su lado "bueno": el que recibió la inyección.

Otro modelo experimental de la EP, se provoca utilizando un químico neurotóxico (MPTP). En el curso de unos cuantos días el animal desarrolla algunas de las características de la EP, especialmente hipoquinesia, rigidez e inestabilidad postural (19,20). El MPTP daña las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la zona compacta de la sustancia nigra y resulta en una degeneración de las fibras del sistema nigroestriatal y en una pérdida de la dopamina estriatal y de sus metabolitos.

El desarrollo de modelos experimentales de Parkinson y la comprobación de la viabilidad de las neuronas monoaminérgicas al ser transplantadas dentro del sistema nervioso central produjo un amplio campo de investigación en Neurobiología. La figura 8, muestra varias técnicas que se utilizan para hacer transplantes.

Diversos investigadores (37-44) han reportado que el trasplante de sustancia nigra fetal en el ventrículo lateral del estriado denervado, reduce la asimetría de movimientos resultantes de la lesión. Inyecciones de la droga apomorfina han confirmado que las neuronas transplantadas liberan dopamina. La apomorfina se une a los receptores de la dopamina y los activa. Su efecto provoca cierta hipersensibilidad por denervación: las neuronas que han perdido su habitual dosis de dopamina se hacen

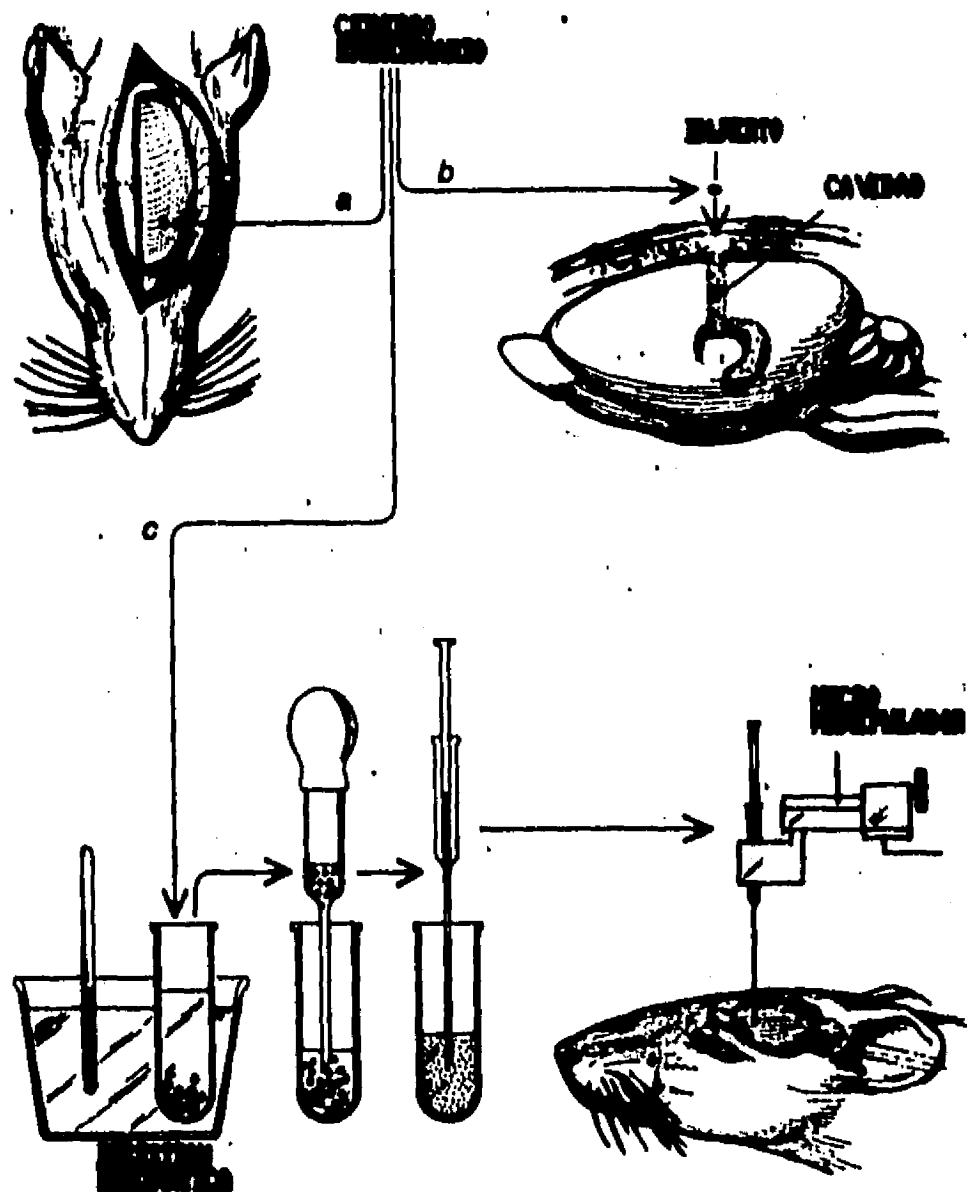


Fig. 8. Tipos de transplantes: Varía de acuerdo con la finalidad de la investigación.
 a. El tejido disecado puede implantarse directamente en el cerebro huésped.
 b. Se abre una cavidad, los vasos sanguíneos crecen en las paredes de ésta y aseguran al injerto un abundante aporte sanguíneo, cuando el tejido embrionario se implanta con su organización intacta se puede estudiar el crecimiento de las fibras del cerebro receptor al injerto.
 c. El tejido embrionario se fragmenta enzimáticamente y luego se pasa a través de pipetas cada vez más finas. Se obtiene una suspensión de células aisladas que puede marcarse con sustancia radiactiva o con colorante. (Tomado de Fine, 1986.)

anormalmente sensibles a la apomorfina. Así, cuando se inyecta en el estriado de una rata lesionada, provoca que en ésta se reviertan los giros y retorcimientos producto de la lesión: el estriado del lado denervado reacciona desproporcionadamente a la inyección. Se ha reportado que el trasplante de sustancia nigra fetal mejora gran parte de las anomalías conductuales, bioquímicas y anatómicas inducidas por lesiones que denervan vías dopaminérgicas. Bioquímicamente, el trasplante restituye gran parte, hasta 50% de la pérdida dopaminérgica en el caudado. Se ha reportado que la concentración de dopamina se reduce a niveles normales en las regiones adyacentes a la lesión. Anatómicamente, las células dopaminérgicas transplantadas parecen normales y presentan eferencias. Aparentemente la dopamina funciona reactivando la maquinaria neuronal que se usa para el movimiento, aunque aún se desconoce si esto ocurre con base en contactos sinápticos o por liberación extracelular de dopamina.

Otros investigadores, han realizado trasplantes con médula suprarrenal fetal o adulta, la cual contiene grandes cantidades de catecolaminas, adrenalina, noradrenalina y dopamina encontrando que estos tipos de trasplante también son efectivos para revertir los efectos de la inyección de 6-hidroxi-dopamina o MPTP (2,45,46).

Estos resultados motivaron a un grupo de investigadores suecos en 1982, a hacer trasplantes de médula suprarrenal en pacientes con EP. Utilizando una técnica estereotáxica introdujeron unas cánulas dentro de las cuales se encontraban los fragmentos de médula suprarrenal. Estas cánulas se depositaron a

7

permanencia en el parénquima del núcleo caudado de dos pacientes (47) y en otros dos enfermos las depositaron en el putamen (48). Con esta técnica, los resultados no fueron positivos, pues los pacientes con Parkinson mejoraron sus síntomas muy levemente y por muy corto tiempo. Esto posiblemente se debió a que el tejido suprarrenal se haya degenerado, dado que estaba encapsulado en las cánulas y por lo tanto no podía ser irrigado por el líquido cefalorraquídeo.

Recientemente Madrazo y cols. (49) llevaron a cabo el trasplante de médula suprarrenal en dos pacientes jóvenes con Parkinson, depositando fragmentos de médula suprarrenal pero en contacto con el líquido cefalorraquídeo. En esta técnica, en lugar de utilizarse una cirugía estereotáxica se expone el núcleo caudado a través del ventrículo lateral utilizando una disección transcortical a través de la segunda circunvolución frontal (F2). Una vez expuesta la cabeza del núcleo caudado, se hace una cavidad de 3 x 3 x 3 mm., la cual se llena con 4 a 6 fragmentos disecados de la glándula adrenal del propio paciente. (Aproximadamente 0.8 g.). Estos fragmentos se detienen con dos grapas de acero inoxidable. En esta forma, parte del trasplante queda en contacto directo con el núcleo caudado y parte sumergido dentro del líquido cefalorraquídeo. Esto permite que el tejido transplantado esté bien nutrido con los componentes de este líquido, el cual funciona casi como un medio de cultivo para el trasplante. Las figuras 9-11 ilustran el procedimiento que se lleva a cabo para el autoinjerto.

En ambos pacientes la mejoría clínica se observó a los 15 y 6

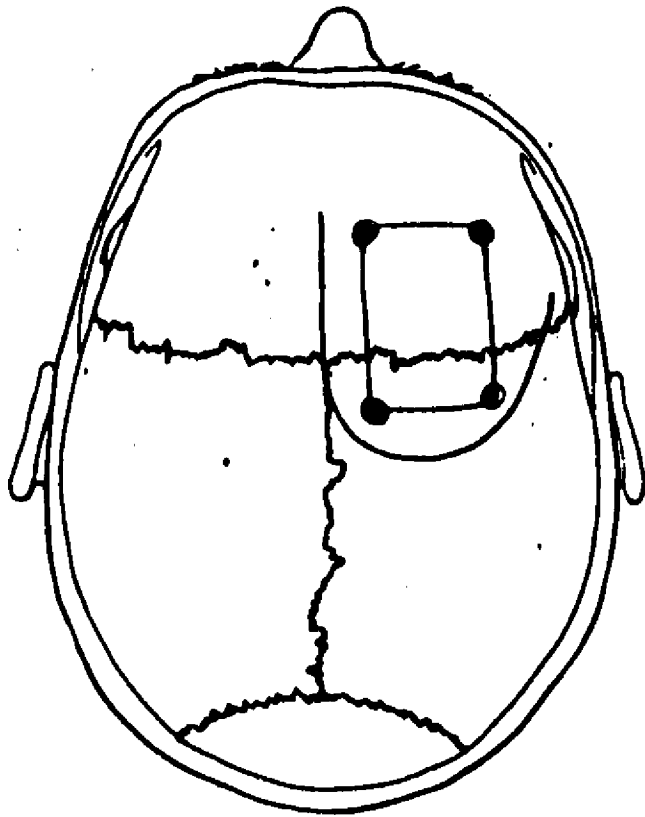


Fig. 9a

Localización de la Craneotomía frontal

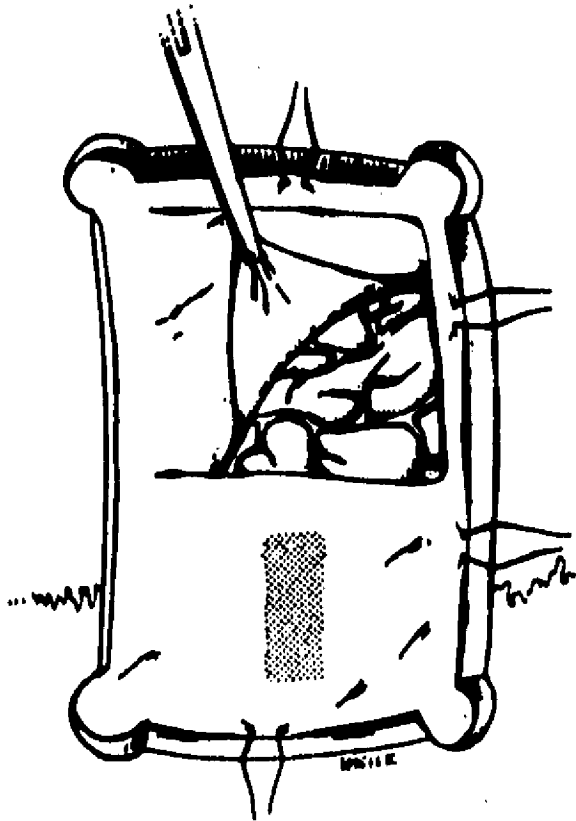


Fig. 9b

Apertura de la Duramadre.

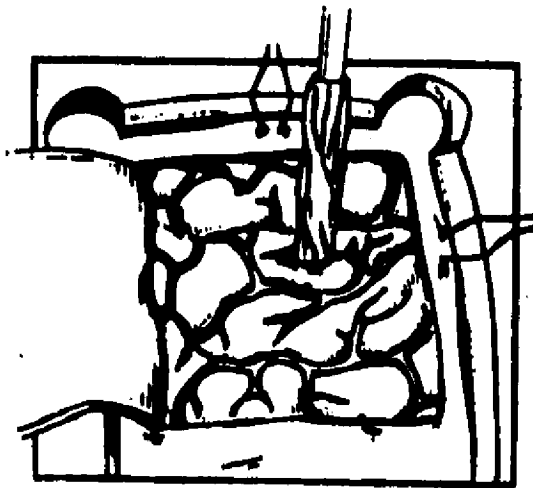


Fig. 9c

Introducción de un Cateter con Globo que se dirige al Ventriculo Lateral.

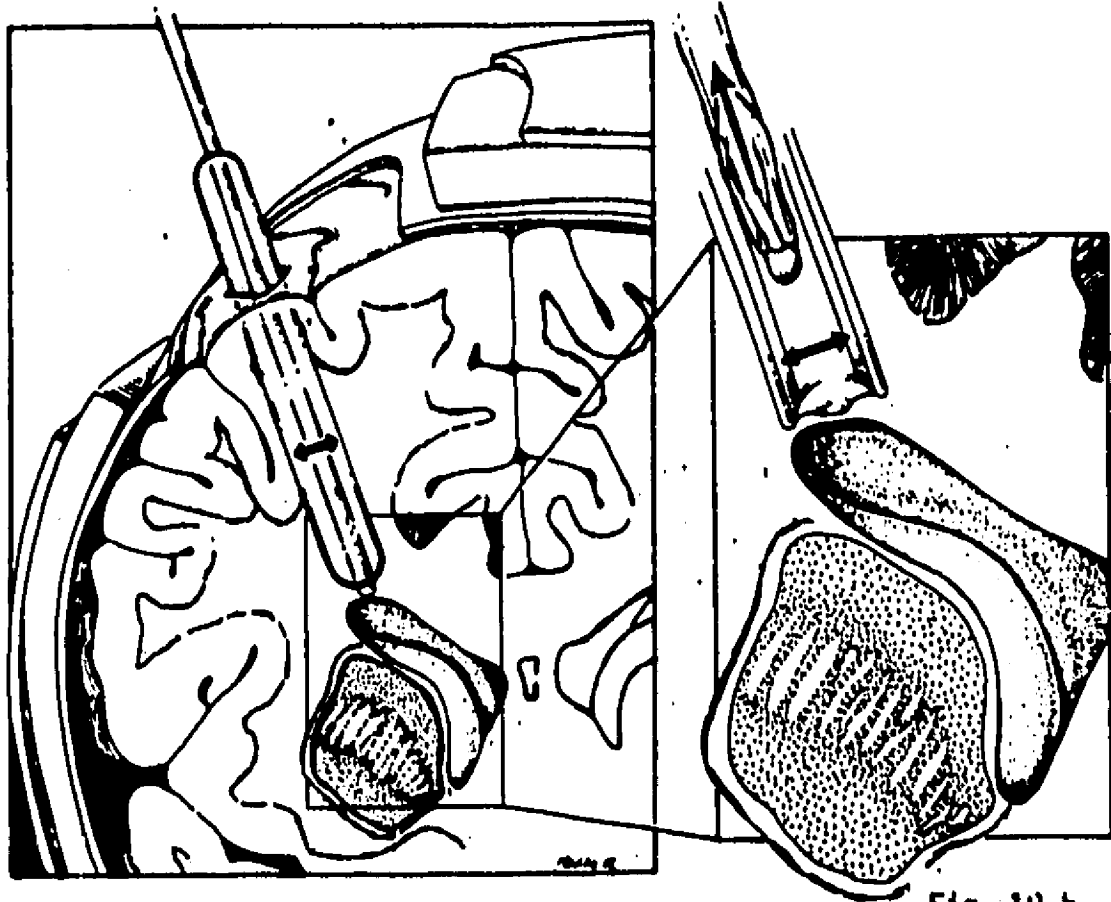


Fig. 10 a

Fig. 10 b

Vista coronal del cateter que se expande hasta un diámetro de 2 cm.

Se desinfla el globo, y se remueve colocando retractores.

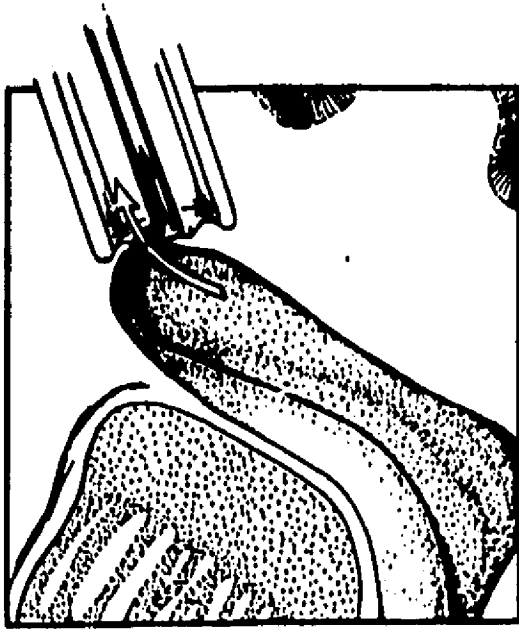


Fig. 10 c

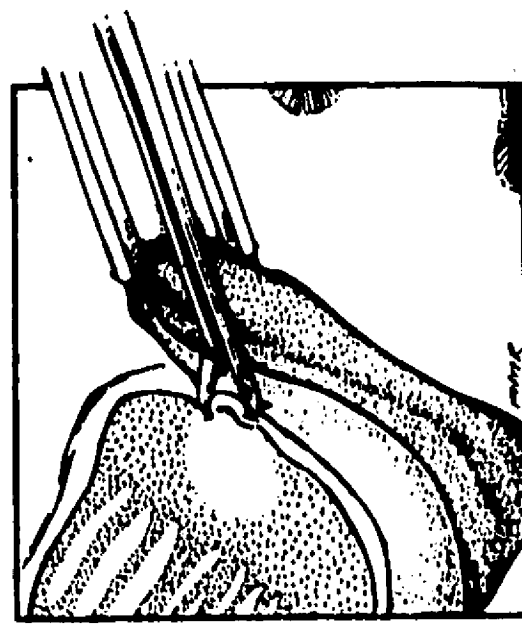


Fig. 10 d

Apertura dentro de la región ventricular por ambos lados del núcleo caudado.

Biopsia en el caudado y creación de la cavidad para el implante.

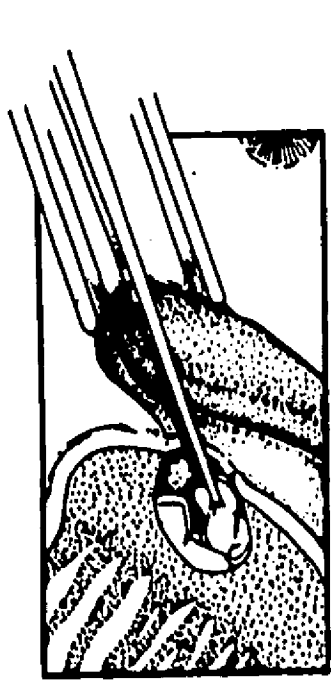


Fig. 10e

Colocación del tejido medular en la cavidad.

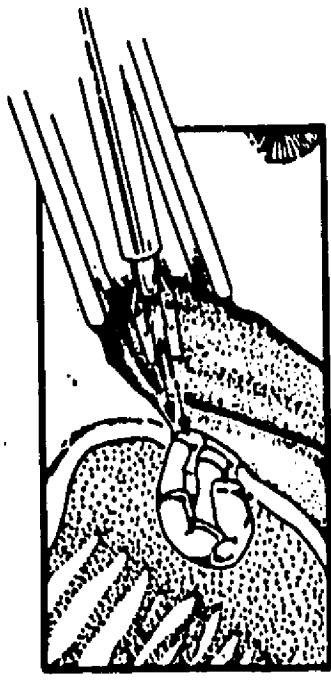


Fig. 10f

Se engrapan las piezas superficiales en el caudado.

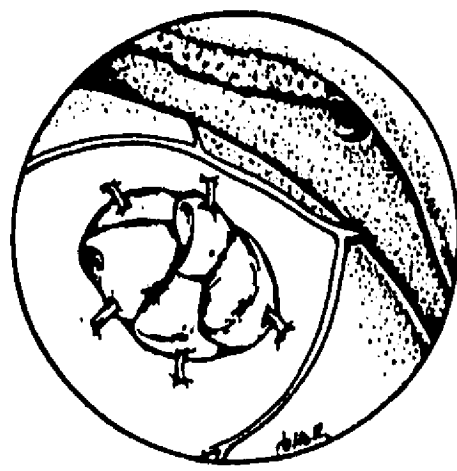


Fig. 10g

Vista a través del microscopio que muestra la grapa que detiene al tejido medular en la cavidad.

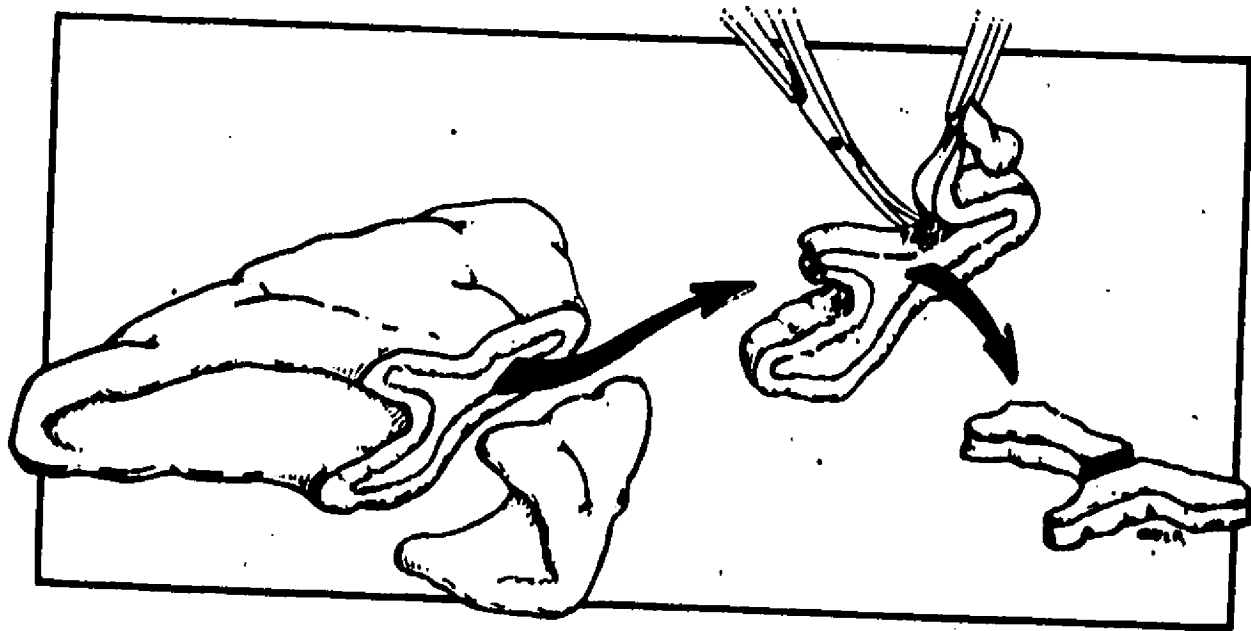


Fig. 11

Glandula suprarenal: Extracción de médula suprarenal.

días respectivamente después del trasplante y se ha mantenido hasta la fecha: 24 meses en el primer paciente y 12 meses en el segundo. En ambos pacientes, la rigidez y la aquinesia desaparecieron y el temblor se redujo notablemente. Funcionalmente, los pacientes de ser totalmente dependientes para realizar actividades cotidianas pasaron a una independencia y actualmente los dos están trabajando.

REPORTES INCLUIDOS

A partir de estos resultados se ha llevado a cabo el injerto autólogo de médula suprarrenal al núcleo caudado en un mayor número de pacientes con EP que presentan síntomas severos de rigidez, temblor, aquinesia y efectos pronunciados "on-off". Los pacientes han sido estudiados con video, espectrofotografía, electromiografía, potenciales provocados y pruebas neuropsicológicas. Además se han registrado evaluaciones subjetivas de los familiares y del médico general.

En el primer reporte que se incluye, ADRENAL MEDULLARY TISSUE TRANSPLANTS IN THE CAUDATE NUCLEUS OF PARKINSON DISEASE, se presenta el resultado de los estudios pre y postoperatorios en un grupo de 11 pacientes. Este reporte está en prensa en: TRANSPLANTS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. PROGRAM IN BRAIN RESEARCH; SLADEK, J. AND GASH, D. (EDS.) AMSTERDAM: ELSVIER.

La técnica del injerto autólogo de médula suprarrenal implantado en la superficie ventricular del núcleo caudado, se realiza a través de una craneotomía frontal derecha, y para implantar los fragmentos de médula suprarrenal se hace una

cavidad en el núcleo caudado, por lo que uno de los objetivos de la evaluación neuropsicológica de los pacientes que son sometidos a esta cirugía, es monitorear si existen efectos negativos como resultado de la cirugía. Por otra parte, las células cromafines de la médula suprarrenal secretan además de dopamina una gran cantidad de sustancias como encefalinas, somatostatina, neuropéptidos, epinefrina o norepinefrina. Se ha reportado que en la población de EP se presentan diversos trastornos cognoscitivos que están asociados a las deficiencias de dopamina y de otros neurotransmisores, por lo que otro objetivo de la evaluación neuropsicológica ha sido estudiar si existen efectos positivos en el área cognoscitiva como resultado del trasplante. En el segundo reporte: NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS OF BRAIN AUTOGRAFT OF ADRENAL MEDULLARY TISSUE FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE, se presenta el resultado de las evaluaciones neuropsicológicas pre y postoperatorias. Este artículo se encuentra en prensa en la Revista NEUROLOGY.

La incidencia de la EP entre las personas de 55 años o más es muy alta; se ha estimado que en este rango de edad aproximadamente 1 de cada 100 personas la padece, sin embargo en el trasplante autólogo de médula adrenal al núcleo caudado en pacientes con EP, se ha observado una elevada tasa de morbilidad y mortalidad en pacientes de más de 60 años. El autotrasplante requiere de una doble cirugía: una laparotomía y una craneotomía, que dificultan la recuperación postoperatoria.

El trasplante de tejido fetal adrenal o de sustancia nigra, elimina la extirpación de la glándula suprarrenal y reduce los

riesgos de complicaciones postoperatorias.

Por otra parte, la investigación básica ha demostrado que los injertos de tejido cerebral embrionario pueden ser incorporados anatómicamente y funcionalmente al sistema nervioso del adulto. Existen varios factores que están involucrados en el éxito de este tipo de procedimiento:

1).- El tejido nervioso inmaduro puede sobrevivir la extirpación en contraste con las neuronas maduras que se destruyen al ser removidas del cerebro.

2).- Las neuronas embrionarias injertadas pueden normalmente extender fibras hasta el interior del cerebro receptor, en contraste con la habitual incapacidad de las neuronas adultas para originar nuevas fibras o regenerar las lesiones. El tejido cerebral embrionario tiene la máxima posibilidad de supervivencia durante el periodo en el que las neuronas se multiplican y migran, antes de que extiendan sus dendritas y axones filamentosos. Puesto que las diferentes partes del cerebro se desarrollan a distintas velocidades, la edad óptima del tejido donante varía de acuerdo al tipo de trasplante de que se trate. Para el trasplante de tejido embrionario tanto adrenal como de sustancia nigra, la edad óptima está entre 6 y 12 semanas. La edad del receptor importa menos para la supervivencia del tejido transplantado, que factores como la estabilidad física del implante y el aporte disponible en el injerto.

3).- El cerebro es un sitio favorable o "privilegiado" para el trasplante, el rechazo de tejido es mínimo. El tejido

embrionario tiene menos cantidad de antígenos de superficie.

Los datos de la investigación básica, junto con la morbilidad y mortalidad que se ha encontrado producto de la doble cirugía en los pacientes que son sometidos a la cirugía de autotransplante, llevaron a que se intentara el procedimiento de transplante fetal en pacientes con EP.

En el tercer reporte: TRANSPLANTATION OF FETAL SUBSTANTIA NIGRA AND ADRENAL MEDULLA TO CAUDATE NUCLEUS IN TWO PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE. Publicado en THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, VOL. 318; 1: 51. Se reporta la realización del primer transplante cerebro a cerebro (substancia nigra fetal) y el primer transplante de médula adrenal embrionaria. Para estos transplantes se utilizó el tejido fetal de un embrión de 13 semanas, producto de un aborto espontáneo. El producto se obtuvo de una madre sana, con varios antecedentes de abortos espontáneos por insuficiencia cervical. Para el transplante cerebro a cerebro se obtuvieron 2 fragmentos de mesencéfalo anterior, que incluían a la substancia nigra. En el transplante de médula suprarrenal también se utilizaron ambas glándulas adrenales embrionarias. Los injertos fueron transplantados utilizando la misma técnica descrita para el autotransplante.

En la parte final se incluye una DISCUSION de los resultados que se han obtenido hasta la fecha, así como de los probables mecanismos básicos que están involucrados en la recuperación clínica de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Adams RD, Victor M. Degenerative disease of the nervous system. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill, 1985: 859-901.
2. Perlow MJ. Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. Neurosurgery 1987;20:335-342.
3. Pirozzolo FJ, Hansch C, Mortimer JA. Dementia in Parkinson's disease: Neuropsychological analysis. Brain and Cognition 1982;1:71-83.
4. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. Tip of the tongue phenomenon in Parkinson's disease. Neurology 1982;32:567-570.
5. Villardita T, Smirni P, Le Pera F, Zappala G, Nicoletti F. Mental deterioration, visuoperceptive disability and constructional apraxia in Parkinson's disease. Acta Neurologica Scandinava 1982;66:112-120.
6. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. Neurology 1982;32:133-137.
7. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The Cortical Focus of Neostriatal Outflow. Brain 1986;109:845-883.
8. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Parkinson's disease: Cognitive changes in relation to treatment response. Brain 1987;110:35-51.
9. Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M, et al. Dementia in Parkinson's disease. Annals of Neurology 1979;6:355-359.
10. Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Archives of Neurology 1980;41:485-490.
11. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. Acta Neuropathologica 1984;64:43-54.
12. Elizan TS, Sroka H, Maker H, Smith H, Yahr MD. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. Journal of Neural Transmission 1986;65:285-302.
13. Mayeux RJ, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. Neurology 1981;31:645-650.

14. Fibiger HC. The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: a hypothesis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1984;11:105-107.
15. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part I. A critical review. Journal of the neurological Sciences 1967;5:315-342.
16. Mjones H. Paralysis agitans, a clinical and genetic study. Acta Psychiatrica Scandinavica 1949;54:1-195.
17. Pollock M, Hornabrook RW. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. Brain 1966;89:429-448.
18. Ward CD, Duvoisin RS, Inc SE, Nutt JD, Eldridge R, Calane DB. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. Neurology 1983;33:815-824.
19. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in human due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 1983;219:979-980.
20. Forno LS, Langston JW, Delanney LE, Irwin I, Ricaurte GA. Locus ceruleus lesions and eosinophilic inclusions in MPTP-treated monkeys. Annals of Neurology 1986;20:449-455.
21. Calane DB. Progress in Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 1984;310:523-524.
22. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3-4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as a reserpine antagonists. Nature 1957;180:1200.
23. Ehringer H, Hornykiewicz O, Verteilung Von. Noradrenalin und dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen systems. Klin Wochenschr 1960;38:1236-1239.
24. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinson chronic treatment with L-dopa. New England Journal of Medicine 1969;280:337-345.
25. DeLong M. Motor functions of the basal ganglia single unit activity during movement. In: FO Schmitt and FG Worden (eds) The Neurosciences. Third study program. Cambridge, Mass: The Mit. Press, 1974:319-325.
26. DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD. Cortico-basal ganglia relations and coding of motor performance. In: neural coding of motor performance. Experimental brain research. Berlin: Springer, 1983:30-40.
27. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? Neurology 1980;30:1326-1330.

28. Uhl GR, Hedreen JC, Price DL. Parkinson's disease: Loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. *Neurology* 1985;35:1215-1218.
29. Scatton B, Rouquier L, Javoy-Agid F, Agid Y. Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson disease. *Neurology* 1982;32:1039-1040.
30. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979;205:929-932.
31. Agid Y, Ruberg M, Dubois B, et al. Parkinson's disease and dementia. *Clinical Neuropharmacology* 1986;9:522-536.
32. Agid Y, Javoy-Agid, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, Eds. *Movement Disorders 2*. London Butterworths, 1987:166-230.
33. Darley F, Brown J, Swenson W. Language changes after neurosurgery for Parkinsonism. *Brain and Language* 1975;2:65-69.
34. Riklan M, Levita E. Psychological studies of thalamic lesions in humans. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1970;150:251-265.
35. Ramon y Cajal S. *Degeneration and regeneration of the nervous system*. London: Oxford University Press, 1938.
36. Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites. *Advances in Immunology* 1977;25:1-54.
37. Stevani U, Bjorklund A, Savendgaar NA. Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Techniques and conditions for survival. *Brain Research* 1976;114:1-20.
38. Perlow MJ, Fredd WJ, Haffer BJ, Seiger A, Olson L, Wyatt RJ. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine systems. *Science* 1979;204:643-645.
39. Rosenstein JM, Brightman MW. Intact cerebral ventricle as a site for tissue transplantation. *Nature* 1978;276:83-85.
40. Bjorklund A, Dunnett SB, Stevani U, Lewis ME, Iversen SD. Re-innervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: functional consequences as revealed by pharmacological and sensorimotor testing. *Brain Research* 1980;199:307-333.

- 7
41. Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi U, Iversen SD. Behavioral recovery following transplantation of substantia nigra in rats subjected to 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Brain Research* 1981;215:147-161.
 42. Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi U, Iversen SD. Grafts of embryonic substantia nigra reinnervating the ventrolateral striatum ameliorate sensorimotor impairments and akinesia in rats with 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Brain Research* 1981;229:209-207.
 43. Freed WJ. Functional brain tissue transplantation: reversal of lesion-induced rotation by intraventricular substantia nigra and adrenal medulla grafts with a note on intracranial retinal grafts. *Biology & Psychiatry* 1983;18:1205-1267.
 44. Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi. Dopamine-rich transplants in experimental parkinsonism. *Trends in Neuroscience* 1983; 6:266-270.
 45. Freed WJ, Morihisa JM, Spoor E, Hoffer BJ, Olson L, Seiger A, Wyatt RJ. Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. *Nature* 1981;292: 351-352.
 46. Bohn MC, Marciano F, Cupit L, Gash DM. Adrenal medulla grafts promote recovery of striatal dopaminergic fibers in MPTP treated mice. *Science* 1987; 247:913-915.
 47. Backlund EO, Grandberg PO, Hamberger B, et.al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism: First clinical trials. *Journal of Neurosurgery* 1985;62:169-173.
 48. Lindvall O, Olson L, Seiger A, Backlund E. Towards a transplantation therapy in Parkinson's disease: A progress report from ongoing clinical experiments: II. Neurological assessment, in Azmitia E, Bjorklund A (eds): *Cell and tissue transplantation into the adult brain*. New York Academy of Sciences, 1986.
 49. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 1987; 316: 831-834.
 50. Cote L, Crutcher M. Motor functions of the basal ganglia and disease of transmitter metabolism. In Kandel ER y Schwartz JH (Eds.) *Principles of neural sciences*. 2a. Ed. New York: Elsevier; 1985:523-525.
 51. Fine A. Transplantation in the central nervous system. *Scientific American* 1986;225:42-50.

R E P O R T E No. 1

ADRENAL MEDULLARY TISSUE TRANSPLANTS IN THE CAUDATE NUCLEUS
OF PARKINSON'S DISEASE

ADRENAL MEDULLARY TISSUE TRANSPLANTS IN THE
CAUDATE NUCLEUS OF PARKINSON PATIENTS

René Drucker-Colín¹, Ignacio Madrazo³,
Feggy Ostrosky-Solis², Mario Shkurovich⁴, Rebeca Franco⁵
and César Torres³

In Press: Slaček, J. (Eds.) Transplants in the Central
Nervous System. Program in Brain Research. Amsterdam;
Elsevier.

Depto. de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular¹, and
Facultad de Psicología², Universidad Nacional Autónoma de México,
Depto. de Neurocirugía, Centro Médico "La Raza", IMSS³, Hospital ABC⁴
and Instituto Nacional de la Nutrición⁵, México, D.F., México.

Please send all correspondence regarding this manuscript to:

Dr. René Drucker-Colín
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México
Apdo. Postal 70-600
04510 México, D.F.

Recently, an attempt to transplant adrenal medullary tissue into the striatum of Parkinson patients, met with relatively modest clinical improvements during short periods of time (Backlund et al, 1982). The question arises as to whether placement of adrenal medullary tissue into the parenchyma, is an appropriate procedure, or whether better survival of this tissue is obtained when it is placed within the ventricle. Animal work has strongly suggested that the latter is more appropriate (Nishino et al, 1986), since it appears that survival of adrenal medulla grafts placed within the striatum is limited, regardless of whether they are introduced as solid blocks (Mori-hisa et al, 1984; Freed et al, 1986) or as dissociated cells (Patel-Vaidya et al, 1985). As a result, such grafts do not effectively induce recovery of apomorphine rotational behavior (Freed et al, 1986), although with the injection of Nerve Growth Factor (NGF) at the site of transplantation, the graft then becomes much more effective (Stromberg et al, 1985). On the other hand, when grafts are placed within the lateral ventricle, rotational behavior is significantly reduced without need of NGF (Freed et al, 1981). The fact that the cerebral ventricles provide a fluid filled cavity which may act as a nourishing medium for the maintenance of grafted tissue prior to vascularization, and also provides a medium for transport of neuroactive substances released from the grafts, may explain in part the better results obtained in counteracting rotational behavior of lesioned animals. Recently, we reported (Madrazo et al, 1987) that two patients with intractable Parkinson's disease showed marked improvement when adrenal medullary fragments were grafted within the

lateral ventricle with partial inclusion within the head of the caudate nucleus. We now report a follow-up of this procedure with 11 patients.

PATIENTS SELECTION AND SURGERY

All patients are thoroughly screened prior to surgery and a battery of tests given in order to determine their pre-operative conditions. Criteria of inclusion for transplantation was severe disability, pronounced on-off phenomena or intolerance to L-Dopa treatment, age (preferably young) and absence of additional medical problems. Upon acceptance for transplant all subjects are video-taped and neurophysiological, neuropsychological tests and computed tomography of skull and abdomen are performed. All medication is suspended for 10 days and patients are then scheduled for surgery. The surgical procedure is identical on all subjects and consists of simultaneous adrenalectomy and frontal craniotomy. Upon extraction of the adrenal gland, under a dissection microscope several fragments of adrenal medullary tissue are obtained (0.8 g approximately) and placed on a wet surface. Simultaneously the caudate nucleus is approached, with the aid of a surgical microscope, through the lateral ventricle by a non-traumatic transcortical F2 (second frontal circonvolution) standard dissection. After identification of the caudate nucleus a 3x3x3 mm bed is constructed on its head and the adrenal medullary fragments implanted within the bed. The grafted tissue is then anchored by a couple of stainless steel miniature staples. In this manner the graft is partly embedded in the caudate nucleus but much of it remains in contact with the cerebrospinal fluid (CSF).

FUNCTIONAL EFFECTS OF GRAFTS

Table I summarizes the effects of the adrenal medullary grafts on 11 patients. In this table, age, sex, predominant signs, level of functional improvement, and subjective appreciation of such improvement is described. From this table, it is clearly evident that the transplant produces amelioration in all patients, but that there is evidently a differential response to the procedure, which appears to be somewhat related to age. The younger the patient, the improvement is faster, and seems to be greater. As can also be noted from the table, two of the patients died. Patient 6 died of a heart attack 5 months after the transplant, and patient 7 died of a cerebrovascular accident which upon autopsy was seen to be located on the temporo parietal surface of the brain. Though it is evidently difficult to ascertain whether the graft was in anyway related to these fatalities, we believe there is no relationship, since autopsy material showed that the graft was healthy with viable cells clearly evident in the transplant area.

INSERT TABLE I

Neurophysiological Tests

All patients were subjected to EMG, EEG and evoked potential tests prior to surgery and throughout recovery. Pre-operative conditions in most subjects indicated tremor in extremities and some abnormalities such as slowing of EEG activity. Figure 1 for example shows the EMG of patient 11, who had a spectacular recovery within a very short period of time. This recovery was reminiscent of the one

reported in our previous publication (Madrazo et al, 1987). In this figure, extensor and flexor activities of right and left upper extremities can be seen before the graft, 21 and 44 days after. This patient had a 5 to 6 cycle per second tremor, which completely disappeared. This particular patient which had severe on-off phenomena and dyskinesias due to almost 3 g of L-dopa a day, was receiving only 750 mg by day 21 and 375 by day 39. In addition, prior to surgery this patient had great difficulties in walking due to rigidity and was practically unable to write. Figure 2 shows his writing capabilities when asked to draw a circle, a triangle, a square and straight lines. Following grafting, he was not only able to walk without difficulties, but could write his name and draw figures (see Fig. 2) with little effort. At this point he is returning to work. In general it can be said that EMG activity in most patients was significantly improved. Somatosensory evoked potentials (see Fig. 3) showed that the transplant procedure induced a transient attenuation of the evoked response. However, within the second month after surgery, there was almost complete recovery. Similar responses were obtained from other patients. In summary, it can be suggested that most patients show a significant post-operative improvement when assessed neurophysiologically, for tremor. In addition, the EEG became relatively normal in 3 patients, while writing capabilities as well as gait were very evidently improved in all the subjects.

INSERT FIGURES 1, 2 AND 3

Neuropsychological Tests

Neuropsychological assessment was carried out using the Neuropsychological Diagnostic Scheme developed by Ardila, Ostrosky and Canseco (1981). This scheme is derived from the diagnostic procedures used by Luria (1977) and also includes items taken from different researchers and several neurological and psychological assessment tests. It explores nine different areas: Motor Functions; Somatosensory Knowledge; Visual and Visuospatial Knowledge; Auditory Knowledge and Language; Cognitive Processes; Oral Language; Reading, Writing and Basic Calculations (Fig. 4). The battery assesses basic psychological functions and can be performed with a minimum of verbal instructions (except for the parts aimed at linguistic evaluation). The battery was previously applied to 109 normal subjects of both sexes from different socio-educational levels in Mexico City (Ostrosky et al, 1985; 1986) and has been found to discriminate between normal and brain damaged populations. Performance of each Parkinson patient was therefore compared to a control sample of the same age, sex and socio-educational level. Depressive symptomatology was measured using the Beck Depression Inventory-Short-Form (Beck and Beck, 1972).

In general, neuropsychological testing showed that patient's pre-operative performance (n=15) is compatible with the pattern described for subcortical dementia (Albart et al, 1974; Delis et al, 1982; Freedman & Albert, 1985). Spatial and constructional tasks were particularly affected. They showed motor programming deficits with difficulties in organizing performance of motor sequences and alternating programs. Verbal functions were better preserved with slight reduction in fluency but no aphasic symptomatology was found.

7

Immediate memory was diminished with marked difficulties in delay memory. There was a slowness in intellectual activity which became apparent in motor and verbal tasks. Tasks involving some degree of abstraction and conceptualization were compromised. Speech was hypophonic, dysarthric and aprosodic. Facial expression hypomimic. No limb or buco-facial apraxia was observed. There was a formal preservation of language as well as reading and writing, although motor problems affected the quality of the written product. There was no dyscalculia. Affect was labile but there was only moderate depressive symptomatology (Beck Depressive Inventory - Short Form X: 8.41 ± 6.92).

Post-operative neuropsychological evaluation of a group of seven patients carried out two to thirteen months after transplant (X: 6.0 ± 3.52) revealed a significant clinical improvement in cognitive functions. Figure 4 shows the neuropsychological profile achieved by the normal subjects (n=109) and two groups of Parkinson patients pre-operative (n=15) and post-operative (n=7). Raw scores were transformed into T scores with a mean of 50 and a standard deviation of 10. Although the scores obtained in the 9 sections of the neuropsychological scheme by the post-operative group are still above that of the normal group (see Fig. 4) a significant improvement in performance can be observed when compared with the performance of the pre-operative group. The post-operative group showed difficulties with retention of words and meaningless syllables, delay memory, and repetition of verbal sequences. Improvement was observed in the organization of motor sequences in visual-perceptual tasks and in the somatosensory area with adequate reproduction of hand movements and position transference. The spatial organization and the quality of

7

the written product was adequate. Facial expression also improved and prosody, articulation, phrase length and grammatical forms were within normal range. In summary, after transplants all tested patients have showed an evident clinical improvement in previously affected cognitive functions.

INSERT FIGURE 4

Biochemical Tests

Preliminary biochemical tests of lumbar (L₄-L₅) cerebrospinal fluid of 5 Parkinson patients after adrenal medullary transplants to the caudate nucleus reveal a 10-fold or greater rise in radioimmunoassayable Met-Enkephalin (Table II). We presently have no explanation for this finding, however, it has been shown that denervated adrenal medulla (La Gamma et al, 1984) as well as chromaffin cells in culture (Livett, B.G. et al, 1981; Eiden and Hotchkiss, 1983) begin to produce high levels of enkephalin peptides. Therefore, it is conceivable that when the fragments of adrenal medulla are grafted and placed in contact with the CSF, they begin to function as if within a culture medium, and since they are also denervated, the sum of these events could be responsible for such surprisingly high levels of met-Enkephalin.

INSERT TABLE II

CONCLUSIONS

This study clearly demonstrates that grafting adrenal medullary

tissue within the lateral ventricle in close contact with the caudate nucleus, results in obvious improvements of most clinical signs of Parkinson's disease. There are evidently many questions which remain unanswered, amongst which stands out the possible mechanisms whereby the grafts induce such recovery in the patients. The simplest explanation could be related to the release of dopamine by the grafted tissue, which could reach the appropriate receptor sites on both sides of the brain, since improvement was bilateral. A more intriguing possibility arises from the observations suggesting that adrenal medulla grafts exert a neurotrophic action on host's brain to promote recovery of dopaminergic neurons (Bohn et al, 1987). The latter possibility would evidently open important new horizons.

Finally, although the results obtained with the transplants are very encouraging, a word of caution should be inserted, particularly in relation to older patients. To this date, it would probably not be advisable to perform operations of this kind on very old patients with far-advanced Parkinsonism.

REFERENCES

- Albert, M.L., Feldman, R.G. and Willis, A.L., Feldman, R.G. and Willis, A.L. (1974). The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 371: 121-130.
- Ardila, A., Ostrosky, F. and Canseco, E. (1981). Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico. Universidad Javeriana, Colombia, 125 pp.
- Backlund, E-O, Granberg, P.O., Hamberger, B., Knutsson, E., Martenson, A., Sedvall, G., Seiger, A. and Olson, L. (1985). Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. J. Neurosurg., 62: 169-173.
- Beck, A.T. and Beck, R.W. (1972). Screening depressed patients in family practice: a rapid technique. Postgrad. Med. 52: 81-85.
- Bohn, M.C., Marciano, F., Cupit, L. and Gash, D.M. (1987). Adrenal medulla grafts promote recovery of striatal dopaminergic fibers in MPTP treated mice. Science, In press.
- Delis, D., Dierenfeld, L., Alexander, M.D. and Kaplan, E. (1982). Cognitive fluctuations associated with on-off phenomenon in Parkinson disease. Neurology 32: 1049-1052.
- Eiden, L.E. and Hotchkiss, A.J. (1983). Cyclic adenosine monophosphate regulates Vasoactive Intestinal Polypeptide and Enkephalin biosynthesis in cultured bovine chromaffin cells. Neuropeptides 4: 1-9.
- Freed, W.J., Cannon-Spoor, H., Krauthamer, E. (1986). Intrastratial adrenal medulla grafts in rats. Long-term survival and behavioral effects. J. Neurosurg., 65: 664-670, 1986.
- Freed, W.J., Morihisa, J.M., Spoor, E., Hoffer, B.J., Olson, L., Seiger, A. and Wyatt, R.J. (1981). Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behaviour. Nature, 292: 351-352.
- Freedman, M. and Albert, M.L. (1985). Subcortical Dementia. In: J.A. Fradericks (Ed.) Handbook of Clinical Neurology Vol. 46, Elsevier, Amsterdam, pp. 1049-1052.
- La Gamma, E.F., Adler, J.E., Black, I.B. (1984). Impulse activity differentially regulates (Leu) enkephalin and catecholamine characters in the adrenal medulla. Science, 224: 1102-1104.
- Livett, B.G., Dean, D.M., Whelan, L.G., Udenfriend, S. and Rossier, J. (1981). Co-release of Enkephalin and catecholamines from cultured adrenal chromaffin cells. Nature, 289: 317-319.

- Luria, A.R. (1977). Las Funciones corticales superiores en el hombre, Editorial Orbe, Cuba, 425 pp.
- Madrazo, I., Drucker-Colin, R., Diaz, V., Martinez-Mata, J., Torres, C. and Becerril, J.J. (1987). Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. New England J. Med., 316: 831-834.
- Morihisa, J.M., Nakamura, R.K., Freed, W.J., Mishkin, M. and Wyatt, R.J. (1984). Adrenal medulla grafts survive and exhibit catecholamine specific fluorescence in the primate brain. Exp. Neurol., 84: 643-653.
- Nishino, H., Ono, T., Takahashi, J., Kimura, M., Shiosaka, S. and Tohyama, M. (1986). Transplants in the peri and intraventricular region grow better than those in the central parenchyma of the caudate. Neurosci. Lett., 64: 184-190.
- Patel-Vaidya, U., Wells, M.R., Freed, W.J. Survival of dissociated adrenal chromaffin cells of rat and monkey transplanted into rat brain (1985). Cell Tissue Res., 240: 281-285.
- Ostrosky, F., Canseco, E., Quintanar, L., Navarro, E., Meneses, S. and Ardica, A. (1985). Sociocultural effects in neuropsychological assessment. Int. J. Neurosci., 25: 16-30.
- Ostrosky, F., Quintanar, L., Meneses, S., Canseco, E., Navarro, E. and Ardila, A. (1986). Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. Rav. Inv. Clin., 38: 37-42.
- Stromberg, I., Herrera-Marschitz, M., Ungerstedt, U., Ebandal, T. and Olson, L. (1985). Chronic implants of chromaffin tissue into the dopamine-denervated striatum. Effects of NGF on graft survival fiber growth and rotational behavior. Exp. Brain Res., 60: 335-349.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. Electromyograms of right and left extensor and flexor muscles of upper extremities, before transplant and at 21 and 44 days after. Note the high-intensity tremor (5 to 6 cycles per second) prior to surgery and almost total disappearance by day 44.

Fig. 2. Samples of drawings made by patient 11 before and after transplant.

Fig. 3. Somatosensory evoked potentials from patient 10. Note the transient attenuation of the evoked response (on the side of the transplant) and its recovery after the second month.

Fig. 4. Neuropsychological profiles of 7 patients submitted to transplants. These T scores are compared to those obtained in 109 normals and 15 Parkinson patients. None of the differences between Parkinson patients and post-op are significant since there is a great variability. Nevertheless a definite tendency for improvement can be observed in some of the profiles.

TABLE I. POST-OPERATIVE CHANGES INDUCED BY ADRENAL MEDULLARY AUTOTRANSPLANT INTO THE CAUDATE NUCLEUS OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

CASE	AGE	SEX	TIME OF EVOLUTION (Years)	REGINS		BILATERAL	PREDOMINANT SIGNS					SURGERY		START OF IMPROVEMENT (Days)		LEVEL OF FUNCTION		L-DOPA TREATMENT (mg)		SUBJECTIVE % IMPROVEMENT TO DATE
				L	R		a	b	c	d	e	DATE	SIDE	L	R	PRE	POST	PRE	POST	
1	15	M	5		X	1 YEAR	++++	+++	++++	++++	0	23-3-86	RIGHT	5	15	0	5	-	-	00
2	19	M	10		X	6 YEARS	++	+	++++	+	0	10-10-86	RIGHT	IMMEDIATE		2	5	500(5)	250	90
3	19	F	7	X		1 YEAR	+++	++	++++	++	++	13-10-86	LEFT	20	30	1	3	1750(7)	375	50
4	51	F	5	X		2 YEARS	++	++	++++	+++	0	17-10-86	RIGHT	18	15	2	4	1750(5)	375	65
5	47	M	8	X	X		++++	++++	++	++	0	24-10-86	RIGHT	IMMEDIATE		0	4	1000(8)	-	75
6	65	M	6		X	2 YEARS	++++	+++	++	++++	+	26-10-86	RIGHT	15	8	1	3	1250(5)	-	55 (Deceased, heart attack 5 months after surgery) Deceased 65 days after surgery
7	56	M	11		X	6 YEARS	++++	++++	+++	++++	++	31-10-86	RIGHT	-	-	-	-	1750(8)	-	
8	49	M	7		X	8 MONTHS	++	++	+++	+++	+	12-11-86	RIGHT	20	15	1	5	750(7)	-	85
9	56	M	13	X		5 YEARS	++++	++++	++	++++	+	16-1-87	RIGHT	10	15	1	3	1750(11)	250	45
10	52	F	12	X		10 YEARS	++++	++++	+++	++++	++	16-1-87	LEFT	7	15	1	3	2500(10)	-	50
11	36	M	9		X	5 YEARS	+++	+++	++++	++++	0	15-4-87	RIGHT	5	5	1	4	2750	375	90

a) RIGIDITY

b) ANIMIA

c) TREMOR

d) GAIT DISTURBANCE

e) DEMENTIA

0 = INCAPABLE OF MOVING OUT OF A WHEEL-CHAIR. ABSOLUTE IMPOSSIBILITY TO PERFORM PRIMARY ACTIVITIES. APARTIC.

1 = MAY PERFORM PRIMARY ACTIVITIES WITH HELP. FEW STEPS WITH HELP. PRONOUNCE FEW WORDS.

2 = PRIMARY ACTIVITIES WITHOUT HELP. FEW STEPS WITHOUT HELP. LANGUAGE ENOUGH TO COMMUNICATE. WRITING DIFFICULTIES.

3 = LIFE AT HOME RELATIVELY NORMAL. WALKS WITHOUT HELP MOST OF TIME. LANGUAGE FLUENT. WRITES WITHOUT PROBLEM. CAN PERFORM SOME WORK.

4 = STARTS TO WORK.

5 = ALMOST NORMAL LIFE (WORK, FAMILY, ALL ACTIVITIES IN GENERAL).

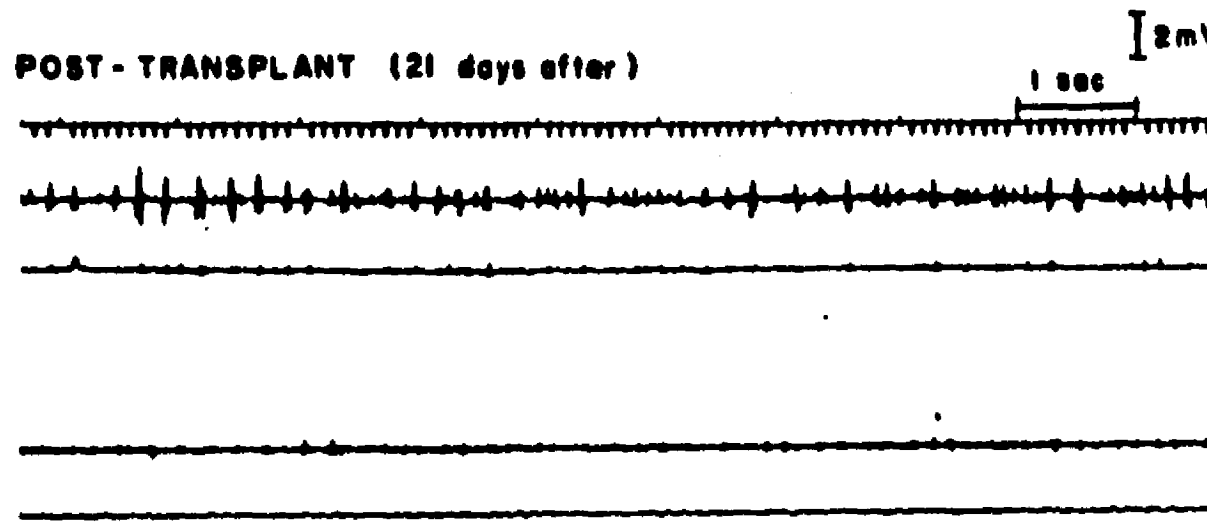
**TABLE II. RADIOIMMUNOASSAYABLE CSF MET-ENKEPHALIN
(fmol/ml) IN 5 PARKINSON PATIENTS BEFORE AND AFTER
ADRENAL MEDULLARY TRANSPLANTS**

PRE TRANSPLANT	POST TRANSPLANT
17.8	708.5
54.8	2972.5
108.8	6367.5
55.2	854.7
34.8	506.0

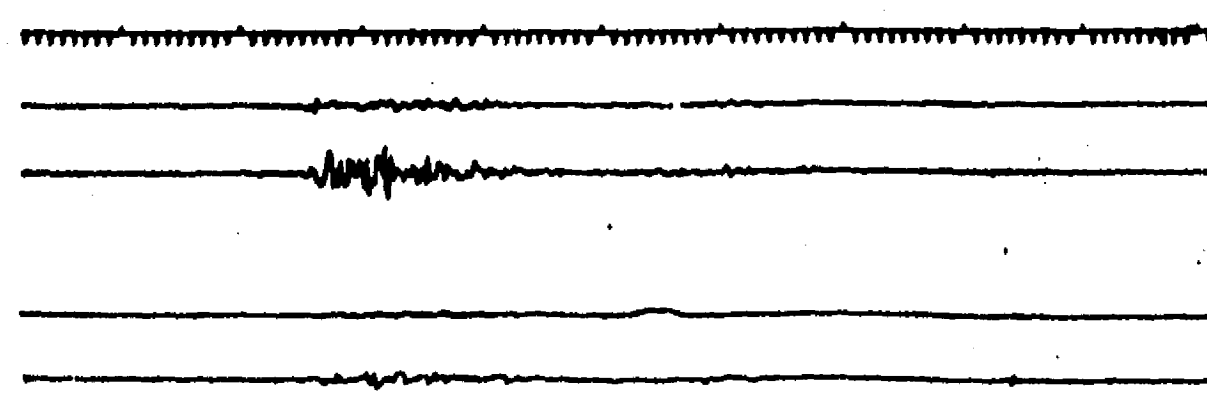
PRE - TRANSPLANT



POST - TRANSPLANT (21 days after)

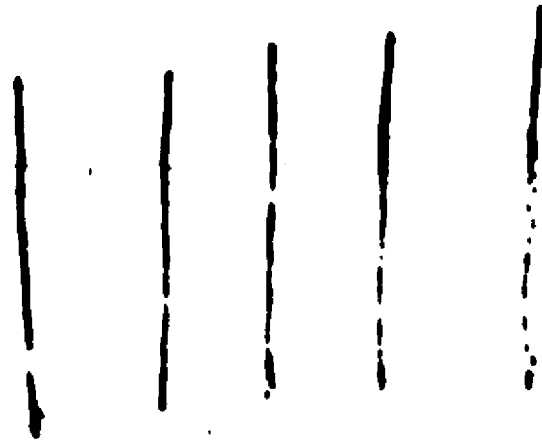
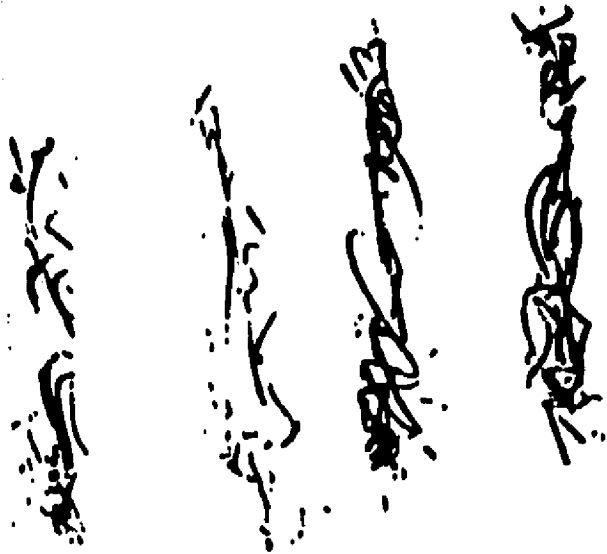
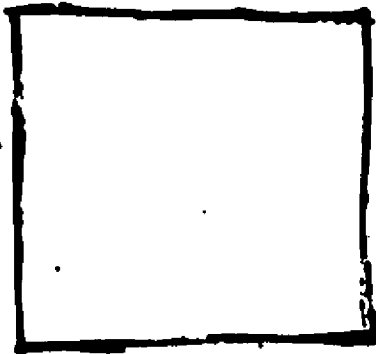
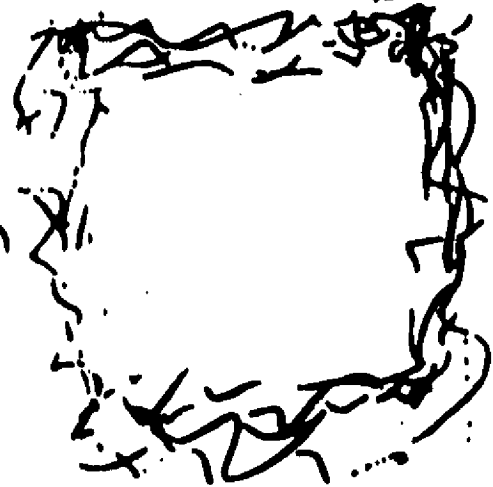
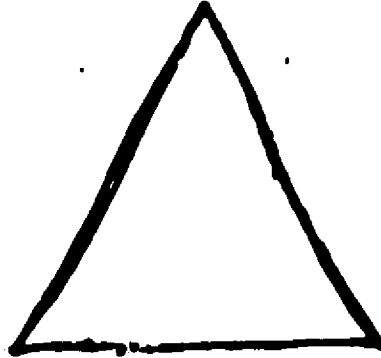
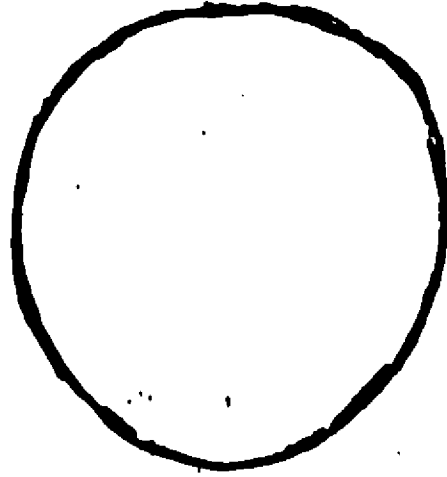
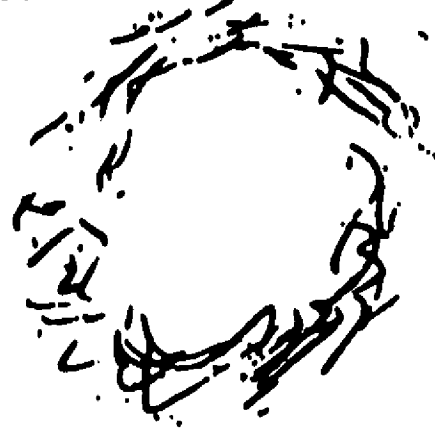


POST - TRANSPLANT (44 days after)

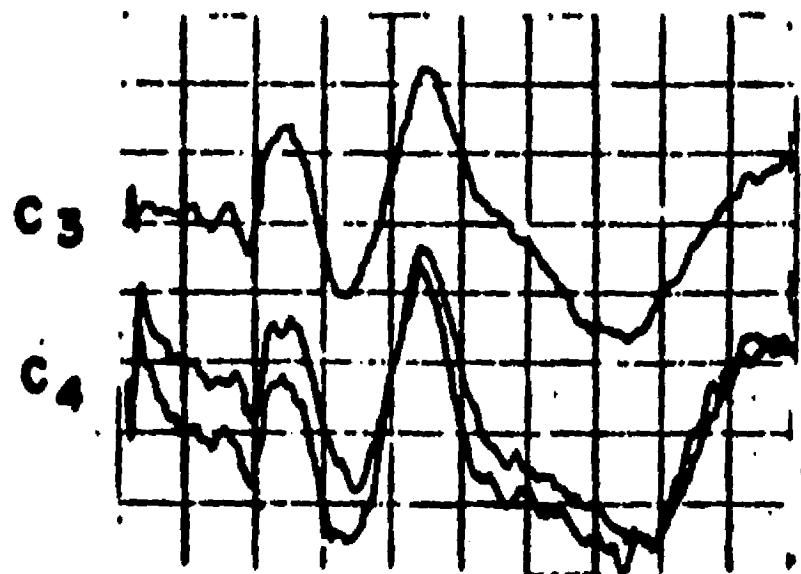


PRE-TRANSPLANT

POST-TRANSPLANT(21 DAYS AFTER)



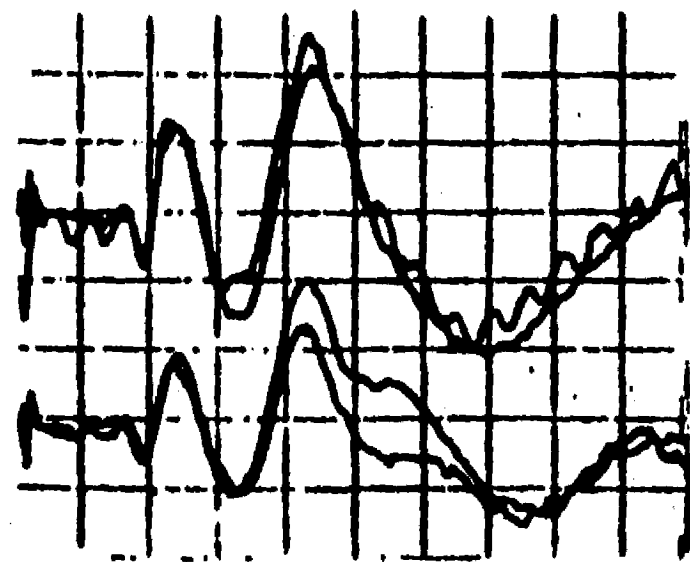
PRE - TRANSPLANT (JAN 12)



POST - TRANSPLANT (FEB 9)

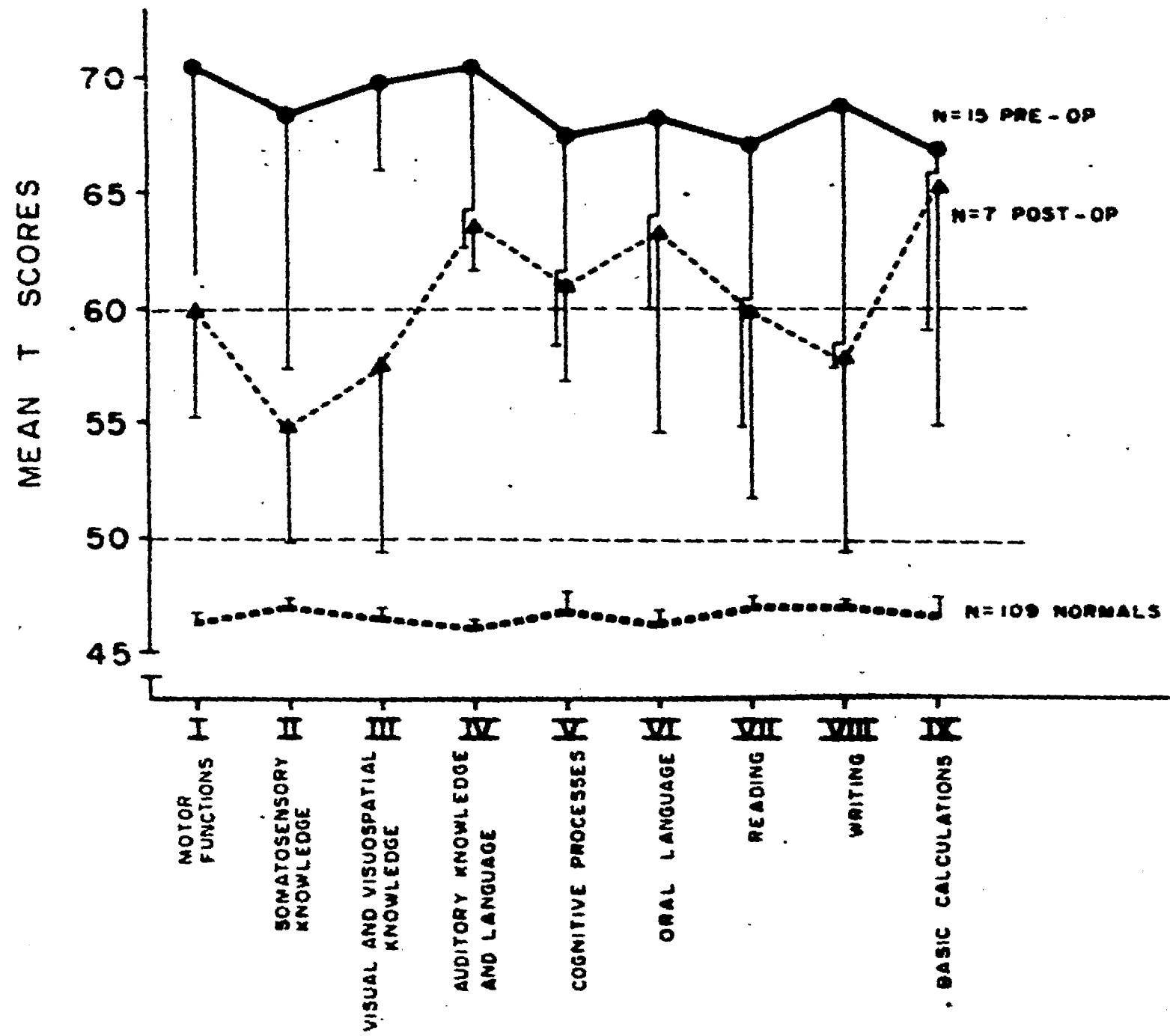


POST - TRANSPLANT (MARCH 12)



1.8mV

20 msec



R E P O R T E No. 2

NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS OF BRAIN AUTOGRAFT OF ADRENAL
MEDULLARY TISSUE FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Neurology

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

Robert B. Daroff, M.D.
Editor-in-Chief
Case Western Reserve University School of Medicine
University Hospitals of Cleveland
Cleveland, Ohio 44106

January 18, 1988

Peggy Ostrosky-Solis, Ph.D.
Av. San Bernabe # 641-22
San Jeronimo Lidice
Mexico 10200, D.F.
Mexico

Re: Manuscript #985/87

Dear Dr. Ostrosky-Solis:

We are pleased to accept your revised manuscript for publication in Neurology. You will receive galley proofs in a few months.

Please sign the enclosed copyright agreement, which is required by law, and mail it to Mr. Peter G. Studer, Staff Editor, Neurology, 7500 Old Oak Boulevard, Cleveland, Ohio 44130. Inquiries about galley proofs should also be directed to Mr. Studer.

Sincerely yours,


Robert B. Daroff, M.D.

RBD/cs
Enclosure

NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS OF BRAIN AUTOGRAFT
OF ADRENAL MEDULLARY TISSUE
FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Ostrosky-Solis, F., (1), Quintanar, L., (1), Madrazo, I., (3), Drucker-Colin, R.,
(2), Franco-Bourland, R., (4) and Leon-Meza, V. (3).

- (1) Depto. de Psicofisiología, Facultad de Psicología.
- (2) Depto. de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular.
Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.
- (3) Depto. de Neurocirugía, Hospital de Especialidades.
Centro Médico "La Raza", IMSS, México, D.F.
- (4) Depto. de Bioquímica, Instituto Nacional de la Nutrición
"Dr. Salvador Zubirán".

Key words: Parkinson's Disease; Brain Autograft; Cognitive Disorders;
Neuropsychological assessment.

All correspondence regarding this manuscript should be addressed to:

Feggy Ostrosky-Solis
Av. San Bernabé # 641-22
San Jerónimo Lídice
México 10200, D.F.
México
Phone: (905) 595-26-27

ABSTRACT

We describe the pre and post-operative neuropsychological profiles of seven patients who received an autograft of adrenal medullary tissue to the caudate nucleus for the treatment of Parkinson's Disease (PD). The pre-operative neuropsychological evaluations revealed specific cognitive deficits which varied in degree. The patients showed frontal lobe-type deficits with alterations in behavioral programming leading to difficulties in the organization of motor sequences and alternating programs. They also showed memory disorders and visuospatial and visuperceptual deficiencies such as a loss of figure-ground perspective and fragmentation. Post-operative evaluations, carried out three months after neurosurgery revealed a significant amelioration of the frontal lobe-type symptoms, and visuospatial deficits, as well as an improvement in memory tasks which require an active organization of the response. Immediate and delayed memory difficulties remained unchanged. These observations were compared to neuropsychological data obtained from neurologically intact subjects and from unoperated PD patients. The improvements of the operated PD patients resulted in performance levels close to normal values and clearly distinguishable from those of unoperated PD patients, and were unrelated to improved mood, increased alertness, or sustained attention. Autotransplantation of adrenal medullary tissue to the caudate nucleus of PD patients showing a decreased effective response to L-dopa therapy, can partially restore motor functions and frontal-type cognitive symptoms.

A spectrum of cognitive disorders has been reported in PD patients. Specific deficits in areas such as memory¹, language², visual perception³, visuospatial processing⁴, and behavioral planning under novel conditions^{5,6} have been reported in some patients whereas global dementia occurs in others⁷⁻¹⁰. Approximately 30% of the patients with PD eventually develop dementia^{7,10,11}.

Studies about L-dopa treatment for cognitive disorders associated with PD show contradictory results. Although some cognitive improvement is found after the start of L-dopa treatment¹²⁻¹⁴, the beneficial effects appear to be quite brief^{15,16} and controversy exists as to whether improvement is due to a generalized "awakening" or "alerting" reaction rather than to a function specific effect^{13,17}. In a high percentage of PD patients long-term treatment with L-dopa produces a progressive deterioration of motor and cognitive symptoms¹⁶ and the appearance of disabling side effects¹⁸. There is at present no pharmacological treatment for the progressive cognitive deterioration of the PD patients.

Microsurgical autografting of adrenal medullary tissue to the caudate nucleus is now being used to treat PD patients with severe motor symptoms^{19,20}. Initial results show a significant improvement in the motor symptomatology of these patients. This report explores the cognitive profiles of an unselected group of PD patients pre and post-autografting.

MATERIAL AND METHODS

Subjects: A group of operated and unoperated patients with idiopathic PD (diagnosed at the Parkinson's Clinic at the Centro Médico "Le Raza") and a normal group of subjects were studied. The operated PD group comprised seven patients who underwent autografting of adrenal medullary tissue to caudate nucleus to treat PD as described previously¹⁹.

They were five males and two females whose ages ranged from 34 to 59 years (mean = 45.5 years). The duration of illness ranged from 3 to 14 years (mean = 9.0 years). Education ranged from 6 to 18 years (mean = 11.4 years).

Before surgery the patients had received L-dopa alone or in combination with other "antiparkinsonian drugs". The initial response to the medication had been positive but there was a gradual decrease of the beneficial effects and all patients developed drug related complications which included an end of dose deterioration phenomenon and disabling side effects (dyskinesia and/or "on-off" phenomena). CT brain scans did not show evidence of focal damage or ventricular enlargement. The operated PD patients studied were not a selected group; but constituted the first seven consecutive cases to have undergone pre and post-operative neuropsychological evaluations and to have completed a three month follow-up period after surgery.

The unoperated PD group included seven patients, five males and two females, who are candidates for surgery. These patients were matched with the operated PD patients with respect to length of illness, severity of symptoms and duration of treatment.

The normal control group was comprised of ten healthy volunteers (six males and four females). They did not suffer from any neurological damage and had no history of prior neurological or psychiatric disorders. Both control groups (unoperated PD and normals) were matched with regards to age and education with the operated PD patients. Figure 2 summarizes descriptive characteristics of the three groups studied. No intergroup differences approached statistical significance.

All PD patients (operated and unoperated) were rated on a disability scale which measured disease severity in terms of rigidity, akinesia, tremor and gait disturbances. This is a standardized scale which is routinely used in the assessment of PD at the Parkinson's Clinic at the Centro Médico "la Raza". Unoperated and operated PD groups were matched based on data from this scale. Patients were rated from moderately to severely disabled. Table 1 summarizes general characteristics of the operated PD group; data

relate to the pre and post-operative predominant motor signs and to differences in L-dopa requirements after surgery.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Neuropsychological Tests: The testing material included the Neuropsychological Diagnostic Scheme²¹ which is derived from the diagnostic procedures used by Luria²² and also includes items taken from different neurological and neuropsychological tests. This scheme has been found to discriminate between normal and brain damaged populations²³. A description of the scheme is summarized in Table 2. The scheme explores nine different areas: I. motor functions; II. somatosensory knowledge; III. visuo-perceptual and visuo-spatial recognition; IV. auditory knowledge and language; V. cognitive processes; VI. oral language; VII. reading; VIII. writing; and IX. basic calculations. This diagnostic scheme was chosen because it includes standardized data from 150 neurologically intact subjects of both sexes from different socio-educational levels in Mexico City^{24,25} which thus allows comparisons to be made between the performance of the PD patients and that of control subjects taking into account the influence of both sex and socio-educational status.

INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

To obtain additional information on behavioral and cognitive functions reported to be at risk among PD patients such as attention, memory, verbal fluency, depression and global dementia, several other psychological instruments were applied. All of them are frequently used in clinical practice and have been described by Lesak²⁶. They include the Wechsler Memory Scale (WMS)²⁷; The Digit-Span, the Paired Associate Learning and Logical Memory Subtests (forms I and II were administered pre and post-operatively respectively); the Word Fluency Test (names of persons); the Token Test- shortened version²⁸; the

Continuous Performance Test²⁹; the Line Crossing Test³⁰; and the Beck Depression Inventory -Short Form³¹. Dementia was assessed using the DSM-III criteria³².

Procedures for neuropsychological testing: The pre-operative neuropsychological testing was carried out 2 to 4 weeks prior to surgery.

In the immediate post-operative period, behavior was evaluated on a day to day basis. Formal neuropsychological testing was carried out three months after the neurosurgical procedure.

The battery of neuropsychological tests was administered individually to each subject. The length and number of working sessions were determined by each patient's progress. For all the patients who were under medication, testing was carried out during the period of maximum treatment benefit. In none of the patients were psychiatric or confusional states observed which could be related to drug therapy.

The purpose of the control groups was to check for the retest effects and to serve as a point of comparison for the post-operative changes in the operated PD group. Both control groups (normal and unoperated PD group) were evaluated with the same battery and at identical time intervals as the operated PD patients.

RESULTS

In the immediate post-operative period, all the patients went through an acute phase of clinical motor improvement, showing an almost total disappearance of the abnormal motor signs. This acute phase was followed by a brief relapse, but then after four weeks the patients showed gradual amelioration of the predominant signs, that is, rigidity, akinesia, tremor and gait disturbances. Table 1 summarizes these results.

In cases 2, 3, 4, 5 and 7 visual hallucinations were present in the immediate post-operative period but disappeared spontaneously after 72 hours. Patients were aware of these hallucinations, were not frightened by them and could speak about them without anxiety. The content of the hallucinations varied in each patient but usually consisted

of relatives and friends or insects on the wall. All patients showed increased pain thresholds and only complained of slight discomfort after surgery.

Informal testing and detailed observation of the immediate post-surgical behavior in all patients revealed the presence of different degrees of perseveration in motor and verbal tasks and a reduction of spontaneous language. The perseverations consisted in an inability to make changes in behavior with the consequent appearance of stereotyped actions. For example, after naming one object, patients consistently used the same word for several objects and when asked to draw different figures, drew the first figure correctly but were unable to draw the other ones, and instead drew the same first figure over and over again, quite unaware of their mistake. This stereotyped behavior disappeared gradually and complete recovery was attained 15 to 20 days post-surgery.

The formal three-month post-operative evaluation of the patients was performed using the Neuropsychological Diagnostic Scheme and several other psychological tests. Due to the large amount of data obtained and to the different scoring methods used, results were analyzed separately. We will first report on the results obtained using the Neuropsychological Scheme and then present the results gathered from the additional standardized psychological tests. Figure 1 shows the pre and three month post-operative neuropsychological performance profiles obtained by each of the operated PD patients through the Neuropsychological Diagnostic Scheme. Raw scores of each patient were transformed into T-scores with a mean of 50 and a standard deviation of 10. These transformations were based on the performance of a previously tested sample of 150 normal subjects from different socio-educational levels in Mexico City^{24,25}.

INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE

The pre-operative evaluation revealed a similar pattern of performance for all operated PD patients, though differences in the degree of impairment were observed between

cases. Patients 2, 4, 6 and 7 exhibited only slight difficulties and patients 1, 3 and 5 presented several abnormalities, scoring more than two standard deviations above the mean of the normalized sample.

The following sections of the Neuropsychological Diagnostic Scheme were found to be affected:

I. Motor functions. In the pre-operative evaluation all the patients showed motor programming deficits with difficulties in the organization of motor sequences (i.e. they were unable to perform three consecutive changes in hand movements: fist, edge, palm) and showed an inability to maintain a series of alternating motor activities (i.e. they were unable to give a weak response to a strong stimulus and vice versa; show their index finger in response to a clenched fist and vice versa, or tap once in response to two taps and twice in response to one tap). During the performance of these tasks, they fell under the direct influence of the stimuli and not of the verbal instructions, showing stereotyped behavior.

In the post-operative evaluation, with the exception of case 1 who got the same score, all patients were able to significantly improve their performance.

II. Somatosensory knowledge. Before surgery, cases 3, 4 and 6 showed difficulties identifying geometric figures traced on their hands, with tactile discrimination of three-dimensional objects and with tactile memory. Post-operatively, the three patients presented adequate tactile discrimination and recognition, though tactile memory remained unchanged.

III. Visuoperceptual and visuospatial recognition. During the pre-operative evaluation, cases 1, 3, 5 and 7 showed alterations in visuoperceptual tasks in which no motor response was required. They showed difficulties in recognizing complex stimuli (overlapping figures), poor visual memory and severe limitations in identifying incomplete figures when only fragments were presented (visual closure). Visuospatial tasks were also affected. In block design tasks, segmentation and loss of figure-ground perspective were apparent. Even in the simplest design, they broke the 2 x 2 configuration and attended

only to the salient features of the design. In object assembly and picture arrangement, they matched lines with edges and were unable to put parts together.

The level of accuracy of the rest of the patients (cases 2, 4, 6) was not affected and although the test was not timed, they exhibited a slower rate of visual perceptual processing than normal controls.

Post-operatively, all cases showed a significant improvement in the recognition of complex stimuli, block design and object assembly tasks; rate of processing also improved. However, patients still presented difficulties performing visual memory tasks and identifying incomplete figures when only fragments were present.

IV. Auditory knowledge and language. In the pre-operative evaluation, with the exception of case 6, all the patients' immediate memory for a list of five unrelated syllables was decreased, with marked difficulties in delayed memory. Cases 2, 3 and 5 presented a severe inability to tap out asymmetrical rhythms. Although they were able to start to tap out the rhythm, they rapidly fell into a symmetrical stereotype.

Post-operatively, the difficulties with immediate and delayed memory remained, but a significant improvement in the reproduction of asymmetrical rhythms was found.

V. Cognitive processes. With the exception of case 6, tasks involving some degree of conceptualization and abstraction (logical reasoning, classification of objects, figure completion, comprehension of analogies) were mildly affected in all cases tested before surgery. In the post-operative evaluation, case 6 presented difficulties with picture arrangement and picture completion. No changes were observed for the rest of the patients.

VI. Oral language. Before surgery, in cases 1, 3, 4, 5 and 7 speech was hypophonic, dysarthric and aprosodic, and patients presented difficulties with the repetition of verbal sequences and complex words. All patients' immediate memory for a list of seven unrelatoned words was decreased. They were able to retain four of the seven words, they showed unproductive verbal learning curves and could retain three to four elements of

seven bisyllabic words after five trials. Immediate retention of phrases and sentences was adequate, though a marked contamination of memory traces was observed with interferent activities which caused complete lack of evocation of the sentences. No limb or bucofacial apraxia was observed in any of the patients. Facial expression was hypomimic. There was a formal preservation of oral language and reading (Section VII). Post-operative changes were observed in speech characteristics with adequate repetition of verbal sequences and complex words; prosody and articulation were within normal range and facial expression improved. With the exception of case 5 who did improve, difficulties in immediate memory for words and delayed memory for sentences persisted for the rest of the patients.

VIII. Writing. In all the cases writing was difficult in the pre-operative evaluation because of tremor, rigidity and bradykinesia but there were no symbolic alterations. In the post-operative evaluation the mechanics of writing improved only in case 2 due to a significant reduction in tremor. The slowness in the performance of writing tasks (spontaneous and to dictation) remained unaltered in the rest of the patients.

IX. Basic calculations. Patients were able to perform basic arithmetical operations but presented difficulties in their ability to count backwards from 100 in 7's, usually following a stereotyped response (100-93-83-73). Post-operatively only case 1 improved in this task.

Figure 2 compares the neuropsychological test-retest evaluation profiles obtained from normal and unoperated PD control groups with the pre and post-operative evaluation profiles obtained from the operated PD group. The test-retest profiles of the unoperated PD control group overlapped as did those of the normal control group, whereas the profiles of the operated PD group did not.

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE

A median differences analysis (using the Mann-Whitney U test) which compared the scores obtained in each section of the neuropsychological diagnostic scheme in the test-retest condition by the normal control group and in the pre-postoperative condition by the operated PD group, revealed a significant post-operative improvement in I. motor function, II. somatosensory knowledge, III. visuoperceptual and visuospatial recognition, IV. auditory knowledge and language and VI. oral language. Figure 2 shows the level of significance found for each of these sections. It thus appears that the post-operative changes in the neuropsychological profiles are a reflection of the improvement in the performance of various functions of the operated PD patients and not due to a practice effect or to other variables such as familiarization with the test situation.

In order to determine how these post-operative changes compare with the performance of matched unoperated PD and normal controls a number of comparisons were carried out. Kruskal-Wallis analysis of variance for non-parametric data and a posteriori Mann-Whitney comparison were used. As table 3 shows, before the operation no statistically significant differences were found between PD groups (operated and unoperated) and both obtained significantly lower scores than the matched normal control group. Thus, all the PD patients exhibited comparable patterns of cognitive impairment. After adrenal medullary transplantation, however, there were significant differences between both PD groups in motor functions, somatosensory knowledge and visuoperceptual and visuospatial recognition. Moreover, with the exception of motor functions, the postoperative performance of the other parameters tested in the Neuropsychological Diagnostic Scheme reached control levels.

INSERT TABLE 3 ABOUT HERE

In regards to the other psychological tests not included in the Neuropsychological Diagnostic Scheme results were as follows. Sustained attention as assessed by the Continuous Performance and Line Crossing Tests for all PD patients was

intact and comparable to normal controls and was unaffected by surgery.

The mean differences analysis which compared the test-retest scores of the control PD group with the pre and post-operative scores of the operated PD group on memory (WMS), language (Token Test and Word Fluency) and Beck self-rating depression inventory, showed that after the autograft the operated PD patients improved their performance in the immediate recall of passages, (Logical Memory subtest $t=2.15$, $p < 0.05$). No significant post-operative improvements were found for the rest of the tests.

Table 4 shows the level of significance for an analysis of variance (ANOVA) on the psychological test used which compared the pre and post-operative levels of performance with the unoperated PD patients and normal controls. A posteriori analysis of simple effects using Tukey's procedure shows that before the operation there were no significant differences between the PD groups (operated and unoperated) and both obtained significantly lower scores than the normal control group on the verbal memory subtests of the WMS (Digit Span, Logical Memory and Pair-Associate Learning); and on Language measures (Verbal Fluency and Token Test). Post-surgery, the Logical Memory scores for the operated PD group improved so that now there were no significant differences between them and the control group. No significant post-surgery changes were found for the rest of the tests. Thus, after surgery the PD patients difficulties in Verbal Fluency and immediate memory remained unchanged, but memory tasks which required an active organization of the response (i.e. Logical Memory) did improve and came closer to the normal controls, but were not totally normal.

No significant differences in the depressive symptomatology were found among the three groups. Actually only mild depressive symptomatology was seen in all PD patients. After transplantation, a slight, (\bar{X} pre = 5.1 vs \bar{X} post = 3.0) but non-significant ($t = 1.87$) improvement was observed, which was mainly related to a functional recovery.

INSERT TABLE 4 ABOUT HERE

DISCUSSION

The principal features of the cognitive deterioration observed among PD patients are memory disorders, frontal lobe-type deficits, visuospatial deficits and the absence of aphasia, apraxia and agnosia. In accordance with other studies 4-6,33-36, our patients also exhibited deficits in abilities thought to depend upon the integrity of the frontal lobes. Anatomically, neural connections between the striatum and premotor and prefrontal cortex have been described 5. These regions are the cortical targets of basal ganglia outflow within the cortico-caudato-nigro-thalamo-cortical "complex loop" and the cortico-putamino-pallido-thalamo-cortical "motor loop". Thus, the pre-operative neuropsychological performance of our PD patients was compatible with patterns described for frontal-subcortical involvement. The patients showed motor programming deficits with difficulties in the organization of motor sequences and an inability to maintain a series of alternating motor activities. Visuo-perceptual and visuospatial tasks were also affected, reflecting a pattern of performance commonly observed after lesions of the frontal lobe such as segmentation and loss of figure-ground perspective^{22,37}. Verbal functions were better preserved with slight reduction in fluency but no aphasic symptomatology was found. Immediate memory was diminished with marked difficulties in delayed memory. Speech was hypophonic, dysarthric and aprosodic. Facial expression hypomimic. No limb or buccofacial apraxia was observed. There was a formal preservation of reading and writing and although motor problems and bradykinesia affected the quality of the written product, there was no dyscalculia.

The postoperative evaluation showed an amelioration of most of the frontal motor signs, of the visuo-perceptual and visuospatial deficits and an improvement in memory tasks which required an active organization of the response. Verbal fluency, immediate memory

and retrieval difficulties remained unchanged.

The post-operative improvements clearly differentiated the operated PD group from the unoperated PD patients; in fact, the post-operative performance level of the operated PD patients was close to that of normals. These observations imply that: 1) there are no negative effects in the cognitive area as a result of surgery and that 2) the implantation of the adrenal medullary tissue to the caudate nucleus has positive effects on specific cognitive symptoms.

None of our PD patients was globally demented and did not meet DSM-III criteria for dementia³². The loss of intellectual and memory functions was not severe enough to interfere with social or occupational functions. The selective impairment in frontal-type behavior that PD patients exhibited prior to surgery was not only apparent during formal testing since some of the patients were aware of subtle cognitive deficits and complained of mild forgetfulness as well as of a lack of spontaneous initiative in their everyday activities. After surgery, patients also reported awareness of changes in cognition identified by formal testing as they reported a general sense of well being which enabled them to perform previously interrupted activities such as cooking, reading and simple occupational tasks, even knitting and crocheting.

In relation to the affective aspect, there have been reports of a high incidence of depression among PD patients³⁸. In the present study, we did not find significant differences in the depressive symptomatology between the pre and post-operative situations. Mild to moderate scores were obtained throughout and were mainly due to answers given to questions that were related to symptoms underlying PD, such as fatigability ("I get tired more easily than I used to"), work difficulty ("It takes an extra effort to get started on something"), or dissatisfaction ("I don't enjoy things the way I used to"). However, none of the patients reported the feelings commonly observed in endogenous depression such as guilt, sense of failure, feelings of worthlessness or self-destructive thoughts. Therefore, the differences in the post-operative performance of the

PD patients cannot be explained as a result of a lessening of depression after surgery. In fact, their slight improvement in mood after surgery is related to their functional improvement.

Patients who were on medication were tested under maximum treatment benefit. No confusion linked effect related to drug toxicity was observed before or after autografting. Tests of visual and auditory vigilance were normal. There were no pre and post-operative differences observed during the tests measuring sustained attention. The differences between the pre and post-autograft neuropsychological performance were not related to an increase in alertness or concentration, though changes in complex attention functions remain to be explored.

The neuroanatomical basis of the cognitive alteration in PD are still a matter of controversy. Some authors have suggested that cognitive changes are secondary to a dysfunction of the basal ganglia^{4,33,35}. Others believe that a cortical abnormality is primary and that the coexistence of an Alzheimer-type dementia in PD is responsible for the mental deterioration^{7,8,39}. Several studies have reported that the frontal type symptoms appear early in the evolution of the disease and are observed in all patients who deteriorate progressively^{5,6,34,40}. We found that the tasks sensitive to frontal deficits are the ones most affected and are precisely the ones that improve after transplantation.

Although the basic mechanisms of how the adrenal medullary tissue graft works in the brain remain unknown, it has been suggested²⁰ that the transplanted chromaffin cells could be functioning as a source of dopamine to various areas of the brain requiring this neurotransmitter and thus bringing about a consequent improvement in cognitive and motor symptoms similar to L-dopa treatment in PD patients^{12,14,16}. The possibility also exists that the adrenal medullary tissue graft and/or the spondylal lesion inflicted during the surgical procedure could induce the release of a neurotrophic factor promoting the regeneration of the host's dopaminergic systems⁴¹ and thus ameliorate PD symptoms. The acute motor improvement observed in the immediate post-operative period which coincides with the appearance of visual hallucinations, could be related to a high release of

dopamine. Several clinical studies have reported the appearance of visual hallucinations with high levels of L-dopa⁴². In our operated PD patients, visual hallucinations disappeared spontaneously and the acute positive motor effect was followed by a brief relapse with gradual clinical improvement. Aside from dopamine, chromaffin cells synthesize many other substances which in the brain could modify functional activity and contribute to the neuropsychological improvement seen in our patients. High levels of met-enkephalin which have been found postoperatively in our patients²⁰ may underly the increased pain threshold seen after surgery.

Since our patients were not globally demented but showed selective impairment in frontal-type behavior and memory tasks, it still remains to be explored if the autograft can ameliorate cognitive dysfunction of demented patients and if the positive effects observed in our patients are maintained over time.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank Daniel Zarabozo and Jorge Villatoro for his assistance with statistical analysis of the data.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. Pre and three-month post-operative neuropsychological profiles of operated PD patients. The dark lines show the mean and the limits of two standard deviations above the mean. Higher scores reflect greater number of errors than average and lower scores the opposite.

Fig. 2. Mean scores of the neuropsychological diagnostic scheme test-retest and pre-postoperative evaluations obtained by the control groups (10 normal and 7 unoperated PD subjects) and by the operated PD group (n=7), respectively. Higher scores reflect a greater number of errors than average and lower scores the opposite. Level of significance of post-operative improvement is indicated as well as mean values and standard deviations for the descriptive characteristics for the three groups.

REFERENCES.

1. Pirozzolo FJ, Hansch C, Mortimer JA. Dementia in Parkinson's disease: Neuropsychological analysis. *Brain and Cognition* 1982;1:71-83.
2. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. Tip of the tongue phenomenon in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:567-570.
3. Villardita T, Smirni P, La Para F, Zappala G, Nicoletti F. Mental deterioration, visuoperceptive disability and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 1982;66:112-120.
4. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:133-137.
5. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The Cortical Focus of Neostriatal Outflow. *Brain* 1986;109:845-883.
6. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Parkinson's disease: Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain* 1987;110:35-51.
7. Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M, et al. Dementia in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1979;6:355-359.
8. Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors. *Archives of Neurology* 1980;41:485-490.
9. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 1984;64:43-54.
10. Elizan TS, Sroka H, Maker H, Smith H, Yahr MD. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 1986;65:285-302.
11. Rajput AH, Offord K, Beard MC, Kurland LT. Epidemiological survey of dementia in Parkinsonism and control population. *Advances in Neurology* 1984;40:229-234.
12. Marsh GG, Markham CM, Ansel R. Levodopa's awakening effect on patients with Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1971;34:209-218.
13. Bowen FP, Kamienny RS, Burns MM, Yahr MD. Effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology* 1975;25:701-704.
14. Morel-Maroger A. Effects of Levodopa on frontal signs in Parkinsonism. *British Medical Journal* 1977;2:1543.
15. Loranger AW, Goodell H, McDowell FH, Lee JE, Sweet RD. Parkinsonism, L-dopa, and intelligence. *American Journal of Psychiatry* 1973;130:1386-1389.
16. Portin R, Raininko R, Rinne UK. Neuropsychological disturbances and cerebral atrophy determined by computerized tomography in Parkinsonism patients with long-term levodopa treatment. *Advances in Neurology* 1984;40:219-227.

17. Brown RG, Marsden CD, Quinn N, Wyke MA. Alterations in cognitive performance and effect arousal state during fluctuations in motor functions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1984;47:454-465.
18. Fahn S, Bressman S. Should Levodopa therapy be started early or late? Evidence against early treatment. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1984;11:200-205.
19. Madrazo I, Drucker-Colin R, Díaz V, Martínez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 1987; 316: 831-834.
20. Drucker-Colin R, Madrazo I, Ostrosky-Solfs F, Shkurovich M, Franco R, Torres C. Adrenal medullary tissue transplants in the caudate nucleus of Parkinson patients. In: Sladek J, Gash D, eds. *Transplants in the central nervous system. Program in brain research*. Amsterdam: Elsevier, (In press).
21. Ardila A, Ostrosky F, Canseco E. *Esquema de diagnóstico neuropsicológico*. Colombia: Universidad Javeriana, 1981.
22. Luria AR. *Las Funciones Corticales Superiores del Hombre*. La Habana: Orbe, 1977.
23. Quintanar L, Ostrosky F, Canseco E, Ardila A. Detección de daño cerebral en población hispanoparlante a través de la evaluación neuropsicológica. *Memorias V Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica*. Puebla, México 1986; abril 15-20.
24. Ostrosky F, Canseco E, Quintanar L, Navarro E, Meneses S, Ardila A. Sociocultural effects in neuropsychological assessment. *International Journal of Neuroscience* 1985;27:53-66.
25. Ostrosky F, Quintanar L, Meneses S, Canseco E, Navarro E, Ardila A. Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *Revista de Investigación Clínica* 1986;38:37-42.
26. Lezak M. *Neuropsychological assessment*. Second edition. New York: Oxford University Press, 1983.
27. Wechsler D, Stone C. *Wechsler Memory Scale*. New York: Psychological Corporation, 1945.
28. De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex* 1978;14:41-49.
29. Sturb RL, Black FW. *The mental status examination in neurology*. Philadelphia: T.A. Davis Company, 1977.
30. Albert ML. Simple test of visual neglect. *Neurology* 1973;23:658-664.
31. Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice: a rapid technique. *Postgraduate Medicine* 1972;52:81-85.
32. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington: American Psychiatric Association, 1980:205-224.

33. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1974;371:121-130.
34. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;106:257-270.
35. Freeman M, Albert ML. Subcortical dementia. In: Fredericks JA, ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 46. Clinical Neuropsychology. Amsterdam: Elsevier, 1985:1049-1052.
36. Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, Eds. *Movement disorders 2*. London: Butterworths, 1987:166-230.
37. Albert MS, Kaplan E. Organic Implication of Neuropsychological deficits in the elderly. In: Poon LW, Foxard JL, Cermet LS, Arenberg D, Thompson LW, eds. *New directions in memory and aging*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1980:403-432.
38. Mayeux RJ, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurology* 1981;31:645-650.
39. Hakim AH, Mathieson G. Dementia in Parkinson's disease: A neuropathological study. *Neurology* 1979;29:1209-1214.
40. Agid Y, Ruberg M, Dubois B, et al. Parkinson's disease and dementia. *Clinical Neuropharmacology* 1986;9:522-536
41. Bohn MC, Marciano F, Cupit L, Gash DM. Adrenal medulla grafts promote recovery of striatal dopaminergic fibers in MPTP treated mice. *Science* 1987;247:913-915.
42. Randot P, de Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-dopa. *Advances in Neurology* 1984;40:259-269.

Table 1. Descriptive characteristics and post-operative changes induced by the adrenal medullary autografting into the caudate nucleus of PD patients. Patients were rated on a disease severity scale that ranged from + Minimal, ++ Mild, +++ Moderate to ++++ Severe.

C A S E	AGE years	SEX	EDUCATION years	OCCUPATION	DURATION OF ILLNESS years	BEGINS		BI- LATERAL years	PREDOMINANT SIGNS		DURATION OF L-DOPA THERAPY years	SURGERY DATE	L-DOPA TREATMENT		
						L	R		PRE	POST			PRE	POST	
1	55	M	6	Night watchman	12	X		3	A B C D	++++ ++++ +++ ++++	++ ++ + ++	10	1-17-87	1750	-
2	36	M	10	Cook	9		X	2	A B C D	+++ +++ ++++ ++	+ + + +	8	4-15-87	2750	375
3	59	M	18	Physician	8	X		3	A B C D	++++ +++ +++ +++	++ ++ + ++	8	5-11-87	1750	-
4	34	M	9	Skilled workman	3	X		1	A B C D	+++ +++ +++ ++	++ - + +	2.5	5-22-87	1250	-
5	42	F	9	Nursery school assistant	7	X		4	A B C D	++ ++ ++++ ++	+ + + +	6	6-18-87	1750	-
6	35	F	13	Secretary	14		X	7	A B C D	+++ +++ + ++	++ + + -	11	6-19-87	2500	750
7	58	M	15	Private Accountant	10		X	8	A B C D	+++ ++ +++ ++	+ + ++ +	9	7-24-87	1000	500

A=Rigidity B=Akinesia C=Tremor D=Gait Disturbance

Table 2. Neuropsychological Scheme. Includes 95 items from which 195 scores can be obtained and emphasizes two aspects: a) quality of the mistakes - each item is scored according to one or several criteria and not simply according to whether the subject performed the task or not; and b) a simple quantification is carried out under three categories for each criterion: 1) Normal performance; 2) Regular performance, moderately anomalous; and 3) Impossible performance. Hence, the poorer the subject's performance the higher his score.

I MOTOR FUNCTIONS	Includes tasks which require the coordination, reproduction and repetition of simple and complex movements with the hand, the arm and buccofacial movements. Series of alternating motor activities.
II SOMATOSENSORY KNOWLEDGE	Includes the discrimination of tactile stimuli, recognition of shapes, reproduction of hand positions and tactile memory.
III VISUOPERCEPTUAL AND VISUOSPATIAL RECOGNITION	Explores recognition of simple and complex drawings, figure-ground discrimination, visual closure, visual analysis and synthesis, reproduction of drawings and designs, object assembly and block designs.
IV AUDITORY KNOWLEDGE AND LANGUAGE	Assesses the detection and discrimination of phonemes, tap-out asymmetrical rhythms, retention and evocation of a list of 5 meaningless syllables, repetition of verbal sequences and recognition of natural sounds.
V COGNITIVE PROCESSES	Includes logical reasoning, classification of objects, understanding of analogies, picture completion and picture arrangement.
VI ORAL LANGUAGE	Explores the production of simple and complex words, comprehension of language, verbal learning curves for bisyllabic words, immediate and delayed memory for nonsense, naming of objects and body parts, complex grammatical relations and passive constructions.
VII READING	Includes recognition of letters, syllables and words, oral and silent reading.
VIII WRITING	Assesses automatic writing, copy and dictation.
IX BASIC CALCULUS	Explores mathematical notion and basic arithmetic operations.

Table 3. Mann-Whitney comparisons between the performance (pre and postoperative) of PD operated group and match controls (unoperated PD and normals). The analysis was performed with the sections in which a significant post-operative improvement was found.

Sections of Neuropsychological Scheme	PREOPERATIVE				POSTOPERATIVE			
	Preoperative Parkinson group (N=7) VS Control Parkinson unoperated group (N=7)		Preoperative Parkinson group (N=7) VS Control Normal group (N=10)		Postoperative Parkinson group (N=7) VS Control Parkinson unoperated group (N=7)		Postoperative Parkinson group (N=7) VS Control Normal group (N=10)	
	MEAN RANK		MEAN RANK		MEAN RANK		MEAN RANK	
I Motor Functions Mann Whitney value	5.36 vs 8.10 40.5	13.00 vs 5.00 91.0****	4.79 vs 8.90 44.5*	12.43 vs 5.44 87.0****				
II Somatosensory Knowledge Mann Whitney value	5.79 vs 7.50 37.5	10.64 vs 6.83 74.5*	4.36 vs 9.50 47.5**	6.79 vs 9.83 47.5				
III Visuoperceptual and Visuospatial recognition Mann Whitney value	6.14 vs 7.00 35.0	11.00 vs 6.56 77.0*	4.36 vs 9.50 47.5**	8.93 vs 8.17 62.5				
IV Auditory knowledge and language Mann Whitney value	6.64 vs 6.30 31.5	11.93 vs 5.83 83.5***	5.43 vs 8.00 40.0	10.29 vs 7.11 72.0				
VI Oral Language Mann Whitney value	6.36 vs 6.70 33.5	11.36 vs 6.28 79.5*	5.57 vs 7.80 39.0	10.14 vs 7.22 71.0				

* p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.005 **** p < 0.0005

Table 4. Means, standard deviations (in brackets) and results of an analysis of variance comparing the differences among the three groups on the psychological tests in the pre and post-operative conditions.

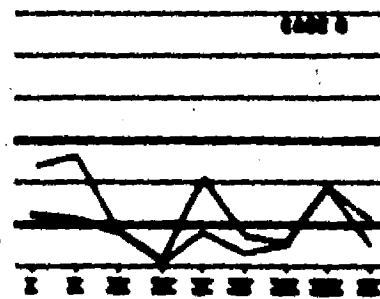
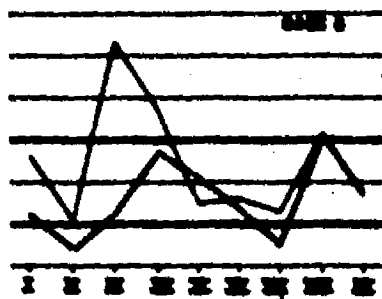
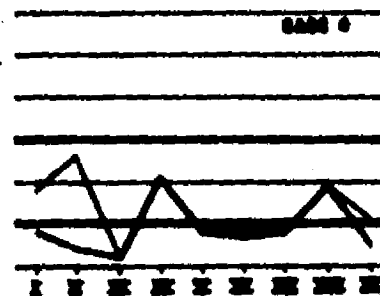
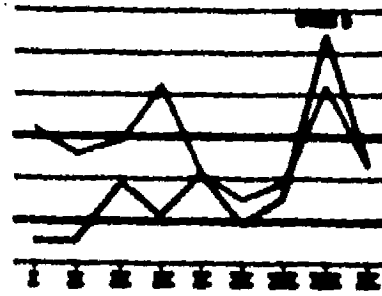
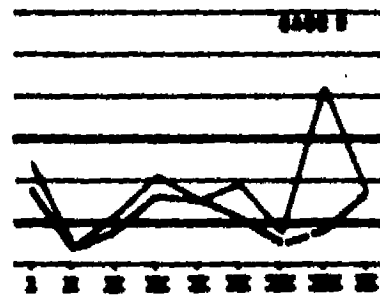
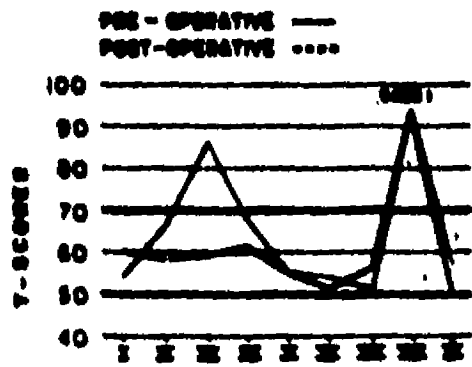
PSYCHOLOGICAL TESTS	PRE OPERATIVE				POST OPERATIVE			
	CONTROL NORMAL GROUP (n=10)	CONTROL UNOPERATED PARKINSON GROUP (n=7)	OPERATED PARKINSON GROUP (n=7)	SIGNIFICANCE	CONTROL NORMAL GROUP (n=10)	CONTROL UNOPERATED PARKINSON GROUP (n=7)	OPERATED PARKINSON GROUP (n=7)	SIGNIFICANCE
MEMORY								
Digit-Span	10.1(1.3)	7.8(2.0)	8.0(0.5)	A *	10.1(1.3)	8.4(0.9)	8.5(1.4)	A *
Logical Memory	12.5(4.6)	6.0(2.9)	6.1(2.4)	A ***	12.5(4.6)	7.0(3.0)	8.8(1.8)	B *
Paired Associate Learning	19.2(0.9)	13.0(4.3)	14.7(4.0)	A **	19.2(0.9)	11.5(2.8)	12.7(5.1)	A ***
LANGUAGE								
Verbal Fluency	25.1(3.2)	17.6(2.0)	20.1(3.8)	A *	25.1(3.2)	17.1(1.9)	19.1(6.2)	A **
Token Test	35.1(0.9)	31.8(2.5)	31.7(3.6)	A *	35.1(0.9)	32.1(2.1)	32.5(2.0)	A *
DEPRESSION								
Beck-Depression Inventory	4.0(3.7)	6.1(2.4)	5.1(2.4)	NS	4.0(3.7)	5.6(2.5)	3.0(1.1)	NS

A posteriori "t"-test comparisons (Tukey-procedure):

A = Normal Control Group differs significantly from Control Unoperated and Operated PD Groups.

B = No significant differences between Normal Control Group and Operated PD Group.

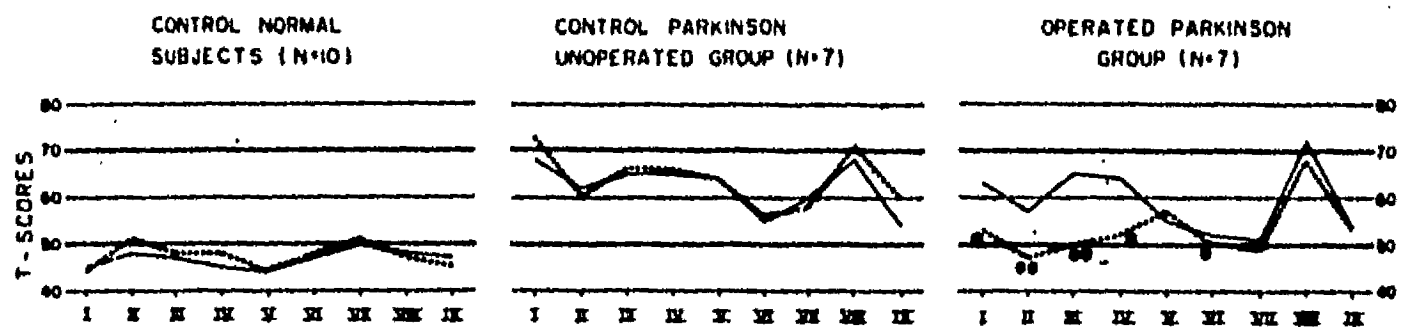
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$; NS = Non significant.



- 1 MOTOR FUNCTIONS
- 2 SENSORY-MOTOR KNOWLEDGE
- 3 VISUAL-SPATIAL AND VERBAL RECOGNITION
- 4 HISTORY KNOWLEDGE AND LANGUAGE
- 5 COGNITIVE PROCESSES
- 6 ORAL LANGUAGE
- 7 READING
- 8 WRITING
- 9 BASIC CALCULUS



PRE-OPERATIVE —
 POST-OPERATIVE



*P < 0.05
 **P < 0.005

	CONTROL NORMAL SUBJECTS (N=10)	CONTROL PARKINSON UNOPERATED GROUP (N=7)	OPERATED PARKINSON GROUP (N=7)
AGE (YEARS)	42.80 ± 7.41	48.14 ± 9.97	45.57 ± 11.36
EDUCATION (YEARS)	9.40 ± 3.34	9.14 ± 5.58	11.43 ± 4.12
DURATION OF ILLNESS (YEARS)	—	9.57 ± 4.96	9.00 ± 3.56
DURATION OF L-DOPA THERAPY (YEARS)	—	8.14 ± 4.38	7.78 ± 2.82

R E P O R T E No. 3

TRANSPLANTATION OF FETAL SUBSTANTIA NIGRA AND ADRENAL MEDULLA TO
CAUDATE NUCLEUS IN TWO PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE



The New England Journal of Medicine

Established in 1812 as The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE AND SURGERY

VOLUME 318

JANUARY 7, 1988

NUMBER 1

Original Articles	Editorial
Treatment of Severe Chloroquine Poisoning BRUNO RIOU, PATRICK BARRIOT, ALAIN RIMAILHO, AND FREDERIC J. BAUD 1	Diphtheria Outbreaks in Immunized Populations 41 DAVID T. KARZON AND KATHRYN M. EDWARDS
Renal Disease in Type I Glycogen Storage Disease 7 YUAN-TRONG CHEN, ROSALIND A. COLEMAN, JON I. SCHLIMMAN, PETER C. KOLBECK, AND JAMES B. SIDBURY	Sounding Board
Molecular Epidemiology of the 1984-1986 Outbreak of Diphtheria in Sweden 12 RINO RAPPUOLI, MARIA PERUQINI, AND ENEVOLD FALDEN	Ethics and Communication in Do-Not- Resuscitate Orders 43 TOM TOMLINSON AND HOWARD HODDY
Effect of Nicotine Chewing Gum in Combi- nation with Group Counseling on the Cessation of Smoking 15 PHILIP TUNNEN, VIDAR FRYD, MICHAEL HANSEN, JACOB HJELTED, ANNE BIRGITTE GUNNERSEN, HANS FORCHHAMMER, AND METTE STUCKNER	Correspondence
Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Use of Elec- trophysiologic Testing in the Prediction of Long-Term Outcome 19 DAVID J. WILDER, HANAN GANAN, DIANNE FINNELSTEIN, ELIZABETH KELLY, JOHN NEWELL, BRIAN MCGOVERN, AND JEREMY N. RUSKIN	Myolysis and Acute Renal Failure in a Heart- Transplant Recipient Receiving Lovastatin 46
Special Article	Rhabdomyolysis in Patients Receiving Lovastatin after Cardiac Transplantation 47
Initiating and Withdrawing Life Support: Principles and Practice in Adult Medicine 25 JOHN EDWARD RUARK, THOMAS ALFRED RAFFIN, AND THE STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER COMMITTEE ON ETHICS	More on Rifampin Prophylaxis against <i>Haemophi- lus influenzae b</i> in Day-Care Facilities 48
Case Records of the Massachusetts General Hospital	Cell-Free HIV in Lymph Nodes of Patients with AIDS and Generalized Lymphadenopathy .. 49
Fever and Renal Dysfunction in a 22-Year- Old Diabetic Woman after Renal and Pancreatic Transplantation 31 TERRY U. STROM AND ROBERT B. COLVIN	Experience with New DNA Markers for the Diag- nosis of Cystic Fibrosis 50
	Transplantation of Fetal Substantia Nigra and Adrenal Medulla to the Caudate Nucleus in Two Patients with Parkinson's Disease 51
	Cancer Surveillance in Patients with Ulcerative Colitis 51
	"A Matter of Influence": Graduate Medical Edu- cation and Commercial Sponsorship 52
	Hair Clippings in the External Auditory Canal: Ah, There's the Rub 54
	Book Reviews 54
	Notices 57
	Special Report
	Desegregation of Hospitals and Medical Societies in North Carolina 58 EDWARD G. HALPERIN
	Information for Authors 64

Owned, Published, and ©Copyrighted, 1988, by the Massachusetts Medical Society

International edition printed in England by Ambassador Press Ltd., St. Albans, Herts,
and published by the Massachusetts Medical Society, Saxton Way, Melbourn, Royston, Herts SG8 6NJ, U.K.
Registered as a newspaper at the Post Office. ISSN 0028-4793

D haplotype, respectively, will carry the cystic fibrosis mutation. A person with a BB genotype has a 1 in 5 chance of carrying the cystic fibrosis gene, whereas a person with a CC genotype has a 1 in 500 chance.

These data are quite useful for evaluating pregnancies involving close relatives, such as aunts, uncles, and siblings of patients with cystic fibrosis. Combining these linkage-disequilibrium data with conventional linkage analysis of the parent at high risk and with microvillar intestinal-enzyme analysis³ will reveal data on risk. For example, if a sibling of a patient with cystic fibrosis is found to contribute the cystic fibrosis mutation to the fetus and if the microvillar intestinal-enzyme analysis is abnormal, we calculate the probability of cystic fibrosis in the fetus to be 0.84 if the spouse contributes the B haplotype but only 0.04 if the spouse contributes the C haplotype. These probabilities assume 8 percent and 2 percent false negative and false positive rates, respectively, for microvillar intestinal-enzyme analysis. Obviously, better diagnosis will be possible when the cystic fibrosis mutation can be detected directly, and close relatives of patients with cystic fibrosis may wish to delay reproduction briefly in the hope that such detection will soon be possible. Meanwhile, the analyses described above will be useful, and it is important that 97.5 percent of families are informative for DNA analysis with tightly linked probes.

ARTHUR L. BEAUDET, M.D.
Howard Hughes Medical Institute

J. EDWARD SPENCE, M.D.
MIGUEL MONTE, B.A.
Baylor College of Medicine

WILLIAM E. O'BRIEN, Ph.D.
Houston, TX 77030
Howard Hughes Medical Institute

XAVIER ESTIVILL, M.D.
MARTIN FARRALL, M.B., B.S.
ROBERT WILLIAMSON, Ph.D.
London W2 1PG, England
St. Mary's Hospital

1. Estivill X, Farrall M, Scambler PJ, et al. A candidate for the cystic fibrosis locus isolated by selection for methylation-free islands. *Nature* 1987; 326:840-5.
2. Spence JE, Buffone GJ, Rosenblum CL, et al. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis using linked DNA markers and microvillar intestinal enzyme analysis. *Hum Genet* 1987; 76:5-10.
3. Beaudet AL, Buffone GJ. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* (in press).

TRANSPLANTATION OF FETAL SUBSTANTIA NIGRA AND ADRENAL MEDULLA TO THE CAUDATE NUCLEUS IN TWO PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

To the Editor: During wide experience with autografting of the adrenal medulla to the caudate nucleus in patients with Parkinson's disease,^{1,2} we observed a marked improvement in young patients but a high morbidity and mortality rate in elderly patients (>60 years). The latter observation is probably due in part to the fact that autotransplantation involves two major, simultaneous operations, a laparotomy and a craniotomy, which at times makes postoperative recovery difficult in older patients. Since Parkinson's disease occurs predominantly in older patients, transplanting fetal tissue could be an alternative, particularly because such transplantation has been quite successful in various animal models,³ and would considerably reduce surgical risk. We present a preliminary report on the courses in two patients with Parkinson's disease who received transplants of human fetal tissue to the brain.

Approval was obtained from the ethics and research committees of our hospital, and written consent from the patients and their relatives. Both patients were hospitalized until organ donation was possible. In the meantime, they were evaluated by means of video, CT scanning, electromyography evoked potentials, neuropsychological testing, and the Unified Parkinsonism Rating Scale (UPRS). On September 12, 1987, a 31-year-old woman admitted to the obstetric clinic with a history of repeated abortions due to cervicouterine incompetence had a spontaneous abortion after 13 weeks of

pregnancy. After fetal death was certified by two physicians who were not part of the neurosurgical team, written consent for cadaveric organ donation was obtained from the woman. The two patients with Parkinson's disease, who had been maintained on intravenous cyclosporine and steroids, were operated on simultaneously. One patient (Case 1) received the fetal substantia nigra, and the second patient (Case 2) received the fetal adrenal medulla. In both cases the grafted tissue was placed within a cavity of the right caudate nucleus but in contact with the cerebrospinal fluid, according to a technique previously described.¹

Case 1 was a 50-year-old man in whom Parkinson's disease had evolved over nine years. He had a score of 39 points on the UPRS while being treated with 1000 mg of Sinemet (levodopa-carbidopa), with predominance of rigidity and tremor. Case 2 was a 35-year-old woman who had had Parkinson's disease for five years. She had a score of 71 points on the UPRS while under treatment with 750 mg of Sinemet, with predominance of rigidity and bradykinesia.

After surgery and to date, both patients have been maintained on oral cyclosporine (2 mg per kilogram of body weight per day) and prednisone (15 mg per day) on a daily basis. At eight weeks after surgery, neither patient has had any complications. Case 1 has improved to the point of having a score of 45 points on the UPRS, and Case 2 has a score of 35 points. There has been an evident objective improvement in the symptoms of Parkinson's disease in both cases.

If long-term follow-up of these patients demonstrates sustained clinical improvement without complications, the use of fetal tissue as donor grafts may prove superior to autografting to treat Parkinson's disease.

IGNACIO MADRAZO, M.D., D.S.C., VICTOR LEÓN, M.D.,
CÉSAR TORRES, M.D., MA. DEL CARMEN AGUILERA, M.D.,
GABRIEL VARELA, M.D., FAUSTO ALVAREZ, M.D.,
AND ANTONIO FRAGA, M.D.
Hospital de Especialidades
Centrum Medico "La Raza"

02990 Mexico City, Mexico

RENE DRUCKER-COLIN, M.D., Ph.D.
FRONZ OSTROVY, Ph.D.
MARIO SRUBOVICH, M.D.
Universidad Nacional
Autonoma de Mexico

04510 Mexico City, Mexico

REBECA FRANCO, Ph.D.
Instituto Nacional de la Nutricion
"Salvador Zubiran" S.S.

22 Mexico City, Mexico

1. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerra JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1987; 316:831-4.
2. Madrazo I, Drucker-Colin R, León V, Torres C. Adrenal medulla transplanted to caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease: report of 10 cases. *Surg Forum* 1987; 38:510-1.
3. Bjorklund A, Stenevi U. Neural grafting in the mammalian CNS. Amsterdam: Elsevier Press, 1985:1-709.

CANCER SURVEILLANCE IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

To the Editor: The critical review on cancer surveillance in ulcerative colitis (June 25 issue)¹ is an excellent summary of current knowledge. However, patients and physicians are left with a problem: Should those at high risk for cancer be screened for dysplasia? Analyses of findings from patients enrolled in our surveillance program indicate that screening provides certain benefits that should be offered to high-risk patients.

The University of Chicago surveillance program has existed for 10 years and has enrolled 99 patients who had pancolitis for an average of 17 years at the time of entry. In addition to the extent and duration of the disease, being older at the onset of symptoms was found to increase the risk of cancer.² Furthermore, the hazard rate (a measure of risk) was quantitated. For a patient with pancolitis beginning at the age of 30, the cancer risk is 5.2 percent during the 30th year of disease.

DISCUSION

SINTOMATOLOGIA MOTORA

Los pacientes que han recibido el injerto autólogo de médula suprarrenal en la superficie paraventricular del núcleo caudado han mostrado una mejoría en la sintomatología motora y cognoscitiva asociada con la EP.

La población que ha sido sometida a este procedimiento es heterogénea no solo en su sintomatología preoperatoria, sino también en relación a los resultados postoperatorios. En algunos pacientes la mejoría ha sido notable, mientras que en otros se ha observado solo una leve recuperación.

En relación a las características preoperatorias existe una gran variabilidad en la sintomatología y en el curso clínico de la enfermedad. La EP idiopática es heterogénea en muchos aspectos. Mientras que la triada de síntomas motores que caracteriza a la enfermedad es consistente, la evolución de la enfermedad con respecto al temblor, a la rigidez y a la bradiquinesia varía considerablemente entre los individuos así como la evolución de síntomas adicionales. En algunos pacientes predominan los síntomas "positivos" como son la rigidez y el temblor, mientras que en otros predominan los defectos "negativos" como la hipoquinesia y los trastornos posturales y de la marcha. En algunos pacientes los músculos inervados por los

núcleos bulbares no están afectados, mientras que en otros, predominan la disartria, la disfagia y los trastornos autonómicos.

A pesar de que la enfermedad es progresiva, el curso de la enfermedad varía y puede presentarse en una forma benigna, en donde los defectos son relativamente leves y le permiten al paciente trabajar y llevar una vida normal durante muchos años. En otros pacientes la enfermedad progresa rápidamente y terminan severamente incapacitados en uno o dos años. A la fecha no se han identificado los factores etiológicos o lesiones patológicas específicas que expliquen esta variabilidad.

Los trastornos cognoscitivos también pueden ser específicos o manifestarse en una demencia global. Además, es difícil poder predecir la respuesta a la levodopa y/o agonistas dopaminérgicos, ya que esta varía de una resolución casi completa de los síntomas, a la aparición de severas complicaciones motoras y cognoscitivas. En otros pacientes no se observan beneficios.

En relación a los resultados postoperatorios hemos observado que existe una respuesta diferencial al procedimiento. Consideramos que el análisis de esta respuesta diferencial, es un factor importante para poder mejorar la selección de los pacientes que son sometidos a esta cirugía y para poder comprender la patofisiología y la neuroquímica de la EP.

Para analizar estos datos proponemos que, con base en la respuesta postoperatoria al trasplante se seleccionen e identifiquen cuatro grupos de pacientes. Una vez identificados

7

estos grupos se hará una correlación de las variables que los caracterizan. Se propone hacer una clasificación de casos en : excelentes, buenos, regulares y malos. Así por ejemplo, de 30 pacientes operados, en 18 (60%) los resultados han sido excelentes, en 6 (20%) buenos, en 3 (10%) regulares y 3 (10%) fallecieron.

Los casos con resultados excelentes (grupo 1) son aquellos en los que se observa desaparición de la rigidez y de la aquinesia con una notable reducción del temblor, el cual solo se observa bajo condiciones de extrema tensión emocional. Estos pacientes son autosuficientes en el desempeño de sus actividades cotidianas y varios han regresado a trabajar.

En los pacientes con resultados buenos (grupo 2) se observa en la rigidez y en la aquinesia una mejoría del 75% y el temblor aparece esporádicamente usualmente bajo condiciones de fatiga y de crisis emocional. Son independientes con respecto al desarrollo de sus actividades cotidianas.

Los pacientes con resultados regulares (grupo 3) muestran una recurrencia o persistencia del temblor. La rigidez y la aquinesia mejoran entre 40 y 50% . Requieren de alguna ayuda para llevar a cabo sus actividades cotidianas.

Los pacientes que fallecieron (grupo 4) son pacientes mayores de 55 años de edad, en los que se han presentado complicaciones respiratorias y cardíacas asociadas a la recuperación de la doble cirugía a la que han sido sometidos. Dos pacientes fallecieron de broncoaspiración y el tercero de un tromboembolismo pulmonar.

7

Es necesario hacer un análisis riguroso de las características preoperatorias de cada uno de estos grupos. Sin embargo, un análisis preliminar reveló que los pacientes con resultados excelentes son pacientes jóvenes con una lenta evolución en el desarrollo de la EP y quienes presentaban complicaciones secundarias asociadas al tratamiento con levodopa. Los casos buenos son pacientes entre 50 y 55 años de edad, con lenta evolución de la enfermedad que han mostrado una respuesta favorable al tratamiento así como trastornos motores secundarios asociados.

En el curso del tratamiento a largo plazo con levodopa se desencadenan fluctuaciones o reacciones secundarias a la acción del fármaco. Un alto porcentaje de pacientes sufren de una marcada fluctuación en los síntomas que generalmente es predecible con base en la ingestión del medicamento; por ejemplo, se presenta "desgaste" (wearing-off) o "deterioro del efecto" (end-of-dose) que se caracteriza por un decremento acelerado de los efectos benéficos; también se observa el fenómeno "on-off" que se caracteriza por la presencia de una aquinesia severa y por períodos de relativa movilidad. Este efecto se observa después de varios años de que el paciente ha ingerido levodopa. Algunos pacientes, después de aproximadamente 5 años de tratamiento, desarrollan movimientos anormales involuntarios o disquinesias incapacitantes.

En la EP, aproximadamente un 80% de las células dopaminérgicas se han degenerado o están en proceso de hacerlo. Se ha especulado que el mecanismo de acción del L-dopa es a través de las neuronas

dopaminérgicas que quedan. Las pocas células sanas y aquellas que se han degenerado parcialmente son capaces de compensar y llevar a cabo las funciones de todo el sistema nigroestriatal. Después de una prolongada denervación los receptores dopaminérgicos se vuelven hipersensibles. La respuesta "on-off" y las disquinesias se han atribuido a una hipersensibilidad por denervación de los receptores. Esta hipersensibilidad por denervación indica que existe un aumento de la velocidad a la que las fibras terminales sintetizan y liberan el neurotransmisor, además de que existe un aumento de sensibilidad de las neuronas blanco a las pequeñas cantidades de neurotransmisores que todavía secretan. Esta hipersensibilidad aumenta la eficacia de las fibras supervivientes.

Los resultados clínicos que se han observado parecen indicar que los pacientes que responden favorablemente al trasplante (grupos 1 y 2) son aquellos con una lenta evolución de la enfermedad, que han respondido favorablemente a la levodopa y que presentaban efectos motores colaterales asociados al medicamento (i.e., efecto "on-off", disquinesias, etc.) lo que aparentemente indica que el sistema nigroestriatal no se encuentra totalmente degenerado y que existen receptores dopaminérgicos. La acción del trasplante podría ser a través de la secreción de factores de crecimiento nervioso que actúan sobre los receptores que aún están sanos (ver más adelante para explicación de estos mecanismos).

Los pacientes con resultados regulares, son pacientes jóvenes o viejos con una rápida evolución de la enfermedad y la mayor

parte de ellos mostraban una respuesta inicial moderadamente buena al tratamiento farmacológico que gradualmente se deterioró, y los llevó a una ausencia de beneficio. Dentro de este grupo, muy pocos pacientes presentaban reacciones secundarias al medicamento.

A pesar de que no se conocen los mecanismos responsables de este deterioro, es posible que los individuos con EP varíen en su habilidad para tolerar fármacos antiparkinsonianos, lo que a su vez altera los mecanismos fisiológicos compensatorios naturales, tales como el incremento en la captación presináptica dopaminérgica y la denervación por hipersensibilidad de los receptores postsinápticos. Factores intrínsecos dictan la velocidad a la que la enfermedad evoluciona haciendo que algunos pacientes sean más vulnerables a los efectos interactivos de los fármacos y de la patofisiología subyacente. La duración más corta de la enfermedad en este grupo podría reflejar una menor plasticidad fisiológica subyacente. Alternativamente, a pesar de que estos pacientes son típicos con respecto a su sintomatología, es posible que presenten una patología adicional que incluye el estriado, el putamen y la corteza. La falta de mecanismos compensatorios podría a su vez estar afectando otros neurotransmisores, que participan en los procesos complejos en los que intervienen los ganglios basales, por lo que la pérdida de respuesta al tratamiento, podría reflejar una patofisiología diferente a la de los individuos que continúan respondiendo a la farmacoterapia.

Se ha encontrado que existe una relación importante entre las

variables clínicas y los cambios en los receptores dopaminérgicos en el estriado. Rinne (1) encontró que las fluctuaciones y los movimientos anormales involuntarios están asociados con un incremento en el número de receptores, el cual se observa a través de estudios de marcaje de receptores con H-Espiperona en el cerebro de pacientes con EP, mientras que un deterioro en la respuesta al tratamiento está asociado con una disminución al número de receptores. Esto indicaría que los pacientes con resultados regulares al trasplante, presentan un avanzado daño al sistema nigroestriatal y por lo tanto su respuesta al mismo es menos favorable.

Una contraindicación para la cirugía, no es la edad cronológica sino la edad fisiológica. Trastornos médicos tales como enfermedades cardíacas o hipertensión, trastornos renales y diabetes deben ser considerados como posibles complicaciones ya que las altas tasas de morbilidad y mortalidad de la operación están asociadas con estos factores.

Los efectos positivos en la sintomatología motora y cognoscitiva se han mantenido hasta la fecha: 24 meses en el primer paciente. Sin embargo, es importante mantener un seguimiento periódico y a largo plazo de esta población ya que, si el trasplante no está atacando las causas de la enfermedad, existe la posibilidad que a medida que esta avance los efectos del trasplante disminuyan.

SINTOMATOLOGIA COGNOSCITIVA

La evaluación neuropsicológica reveló que: 1) No existen

efectos negativos en el area cognoscitiva como consecuencia de la cirugía y 2) que el trasplante de médula adrenal tiene efectos positivos sobre trastornos cognoscitivos específicos. Estos datos aportan importante información sobre los efectos de la EP en el área cognoscitiva y sobre el papel que juegan las estructuras subcorticales en las funciones cognoscitivas.

La causa de las alteraciones cognoscitivas en la EP ha sido controvertida. Algunos autores han sugerido que los cambios cognoscitivos son secundarios a una disfunción de los ganglios basales y del sistema dopaminérgico (2-4), mientras que otros autores sugieren que la anomalía cortical es primaria, y que la coexistencia de una demencia de tipo Alzheimer sería responsable del deterioro mental (5-7).

Diversos estudios han reportado que la EP se caracteriza por la presencia de una sintomatología de tipo frontal (8-11). Nuestros resultados coinciden en señalar que las tareas sensibles al déficit frontal son precisamente las más afectadas y las que presentan una importante mejoría con el trasplante. Aparentemente en nuestros pacientes la corteza frontal no está dañada sino hipoactiva debido a una disfunción de fibras aferentes que se originan de los núcleos subcorticales. Dado que los trastornos en la memoria inmediata y la evocación de información no se modificaron después del trasplante, es posible que estos trastornos se deban a la alteración de diferentes estructuras cortico-subcorticales, como el sistema colinérgico septo-hipocámpico. La destrucción selectiva de neuronas colinérgicas en la sustancia innominada induce trastornos

cognoscitivos y de memoria (12) y la administración de dosis sub-umbrales de anticolinérgicos en pacientes con EP altera la ejecución en tareas de memoria visual (13). En nuestro estudio después del trasplante, encontramos una mejoría en las tareas de memoria que requieren una organización activa de la respuesta, como es la evocación de párrafos. Esto probablemente se debe a que el lóbulo frontal interviene en la ejecución de estas tareas (14).

En el área cognoscitiva, al igual que en el área motora, los síntomas que mejoraron son aquellos que son dopaminérgico dependientes. Dos de las vías dopaminérgicas más importantes son la nigroestriatal y la mesolímbicocortical (15-17). Los datos actuales indican que ambas vías están involucradas en los procesos cognoscitivos. Los Pacientes intoxicados con MPTP, presentan una degeneración selectiva de la vía nigroestriatal y se observa un parkinsonismo con trastornos cognoscitivos de tipo frontal (18). Anatómicamente, existen conexiones entre el estriado y la corteza premotora y prefrontal. Estas regiones reciben aferencias de los ganglios basales, dentro del "circuito complejo" cortico-caudado-nigro-talámico-cortical y el "circuito motor" cortico-putamino-pálido-tálamo-cortical. En pacientes con EP, la deficiencia de dopamina en el núcleo caudado, tiene implicaciones para las conductas que dependen del "circuito complejo" y por lo tanto existe el riesgo de que presenten una sintomatología frontal. La distribución de dopamina residual dentro del estriado, se vuelve crítica para las funciones cognoscitivas en términos de su habilidad para afectar los

circuitos fronto-caudados dentro del " circuito complejo" que finalmente regresa información procesada a la corteza prefrontal.

En la EP la reducción máxima de dopamina ocurre en la cabeza anterodorsal del caudado, que es el área que recibe proyecciones masivas de la corteza prefrontal y particularmente de la convexidad lateral(19). Lesiones experimentales en animales en la región anterodorsal del núcleo caudado causan dificultades en tareas que requieren de inhibición de la respuesta y formación y organización de planes (19-20). Por lo tanto, aparentemente la concentración normal de dopamina dentro del estriado (especialmente dentro del núcleo caudado) asegura que los procesos cognoscitivos se mantengan intactos.

También se ha encontrado que el área ventral tegmental, muestra pérdida de neuronas dopaminérgicas en la EP (10-17). Esta área da origen a la vía mesolímbico-cortical que proyecta a la corteza frontal medial y al sistema límbico(17). La reducción de dopamina que se ha encontrado en la corteza frontal en los pacientes con EP (21) aparentemente está relacionada con los trastornos cognoscitivos que se han reportado (8-11).

A pesar de que los mecanismos básicos acerca de cómo funciona el trasplante no se han clarificado, se ha sugerido que las células cromafines transplantadas funcionan como una fuente de dopamina para varias áreas del cerebro que requieren de este neurotransmisor y como consecuencia se observa una mejoría en la

sintomatología motora y cognoscitiva.

MECANISMOS BASICOS

Actualmente una de las preguntas más fundamentales en el estudio de los trasplantes al sistema nervioso central es la identificación de los mecanismos básicos que están relacionados con la mejoría clínica que se observa en los pacientes afectados por la EP.

Estos mecanismos podrían estar relacionados con la liberación de dopamina, esto es, las células adrenales se diferencian como neuronas dopaminérgicas e inervan el estriado adyacente. Esto es posible y concuerda con los resultados de la experimentación básica en animales, en los que se ha encontrado que el trasplante de células adrenales se incorpora anatómica y funcionalmente en el sistema nervioso central (22-24).

Las células cromafines poseen un alto grado de plasticidad fenotípica. Cuando se encuentran rodeadas de corteza adrenal, se redondean y absorben una gran cantidad de epinefrina; pero cuando se les remueve de la glándula, se les coloca en cultivo y se les provee de un factor de crecimiento nervioso (FCN), cambian morfológicamente y bioquímicamente simulando células catecolaminérgicas (25-26).

El cerebro adulto, después de una lesión, secreta FCN (sustancias que estimulan el crecimiento de células y fibras nerviosas). Nieto-Sampedro y Cols. (27) encontraron que el tejido cerebral embrionario, transplantado en cavidades

preparadas para ello en el cerebro de ratas adultas, sobreviven mejor en las cavidades hechas de 3 a 6 días antes de la implantación que en otras abiertas antes o después. Los investigadores proponen que durante este intervalo de tiempo se alcanza la máxima concentración de algún factor neurotrófico producido o acumulado por el sistema nervioso central después de una lesión. Demostraron la presencia de este factor, una vez extraído el fluido de las cavidades y agregado a cultivo de neuronas. El fluido aumentaba la supervivencia de las neuronas y el efecto era mayor si la cavidad se había realizado de 3 a 6 días antes.

Existe entonces la posibilidad de que en el autoinjerto de médula suprarrenal al núcleo caudado, la cavidad que se hace para colocar los fragmentos de médula suprarrenal, esté ejerciendo una acción neurotrófica sobre las células cromafines, las cuales cambian su fenotipo y liberan dopamina. Esta dopamina circula libremente por los ventrículos laterales aportando este neurotransmisor hacia las neuronas que lo necesitan. De esta forma se cumple el aporte de esta sustancia con la consecuente mejoría de los síntomas motores y cognoscitivos. La otra posibilidad es que los fragmentos de médula suprarrenal estén ejerciendo una acción neurotrófica sobre las neuronas dopaminérgicas que aún están intactas en los pacientes y que por lo tanto este factor de crecimiento estimula la producción de dopamina en estas fibras.

Recientes experimentos de Bohn y Cols. (24) encontraron que el trasplante de médula suprarrenal al núcleo caudado en

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

7

ratones, produce un crecimiento de axones nigroestriatales intrínsecos en el receptor. Esto es, los axones dopaminérgicos que sobreviven se regeneran y crecen para inervar áreas extensas del estriado denervado por MPTP.

El trasplante podría ejercer sus efectos funcionales a través de varios mecanismos: 1) por una parte el trasplante libera dopamina, la cual se difunde a través del líquido cefalorraquídeo, 2) el trasplante y la lesión liberan factores neurotróficos específicos que provocan que los fragmentos de médula suprarrenal se regeneren e inerven el estriado, 3) el tejido transplantado insta al cerebro receptor a regenerar las neuronas dopaminérgicas del propio paciente.

Es posible entonces, que en la recuperación que se observa después del trasplante intervengan una multitud de mecanismos tróficos, neuroquímicos y sinápticos que permiten que el tejido transplantado promueva el funcionamiento del cerebro receptor y su recuperación.

Es importante entonces, determinar si efectivamente el trasplante produce dopamina, y si además se producen otras sustancias. Para este efecto, a los pacientes se les ha implantado un reservorio intraventricular, mediante el cual se pueden obtener muestras de líquido cefalorraquídeo y hacer el análisis de sustancias liberadas. Se están estudiando todas las catecolaminas (Epinefrina, Norepinefrina, HBA, 5-HIAA, MHPG y Dopamina); Péptidos (Somatostatina, Encefalinas, VIP) y Factores de Crecimiento.

A pesar de que la hipótesis original es que las células cromafines de la médula suprarrenal secretan dopamina y que esta actúa como una "mini-bomba biológica", existen otras posibilidades. Las células adrenales contienen muchas otras sustancias tales como encefalinas, somatostatinas y neuropeptidos, y en lugar de dopamina, estas podrían secretar su producto natural de epinefrina y norepinefrina. Cualquiera de estas sustancias e inclusive la Cromagranina A, una proteína bien caracterizada que normalmente producen las células cromafines podría servir como una indicación de viabilidad celular del trasplante. Otra posibilidad es que el trasplante secrete FCN y este se detecte en el líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto el análisis del líquido, puede aportar una mayor comprensión del procedimiento y de la forma en que éste se puede mejorar.

Es importante comparar si existen diferencias en la recuperación clínica de los pacientes que han recibido el autoinjerto de médula suprarrenal y los pacientes que recibieron el trasplante fetal de suprarrenal o de sustancia nigra.

Es posible que el trasplante de médula suprarrenal adulta y fetal, esté liberando una gran cantidad de compuestos activos (dopamina, metaencefalinas, etc.) lo cual sea suficiente para restaurar la neurotransmisión anormal en la región cerebral denervada o podría estar aportando factores tróficos para la supervivencia y la regeneración de las neuronas que están en un proceso progresivo de deterioro en los pacientes con EP. Los efectos terapéuticos del trasplante suprarrenal podrían entonces

estar basados en mecanismos químicos, mientras que el trasplante de sustancia nigra fetal, está ejerciendo su acción a través de mecanismos de conexión sináptica. Estudios morfológicos y electrofisiológicos (22, 23, 24, 28) han mostrado que el trasplante de sustancia nigra fetal puede establecer conexiones eferentes sinápticas muy extensas con áreas previamente denervadas e integrarse parcialmente con el circuito neuronal del receptor.

En el sistema nigroestriatal dañado, los trasplantes de sustancia nigra fetal pueden restaurar la transmisión sináptica normal y también participar en la reconstrucción de circuitos neuronales funcionales en el tejido receptor. Estudios histoquímicos de los trasplantes efectuados en animales han encontrado que la médula suprarrenal secreta catecolaminas dentro del trasplante y que estas alcanzan el estriado solo por una difusión pasiva, mientras que los trasplantes de sustancia nigra secretan catecolaminas principalmente en las terminales del estriado reinervado, las cuales alcanzan los receptores ya sea por un contacto sináptico o a través de difusión por espacios muy pequeños (22).

Estos datos indican, que en los pacientes con trasplante de sustancia nigra fetal se podría observar un efecto más específico (i.e. únicamente sobre aspectos específicos de la sintomatología motora), mientras que en los pacientes con trasplantes de médula adrenal, debido a la gran cantidad de neurotransmisores que aquellos secretan, el efecto sea más generalizado (i.e. sobre el dolor, sintomatología cognoscitiva y

síntomas motores). Es importante por lo tanto comparar la evolución clínica de estos grupos.

En la investigación básica también se está llevando a cabo la comparación de los resultados de estos dos tipos de trasplante. En el laboratorio de fisiología celular del Dr Drucker-Colín, se tomaron suprarrenales fetales y se están cultivando, posteriormente serán incubadas con FCN, lo cual debe neurogenizar las células cromafines de la suprarrenal, y una vez obtenidas estas células se harán trasplantes en modelos animales experimentales de EP (6-hidroxidopamina y/o MPTP), determinando el grado de mejoría en los síntomas. Al mismo tiempo, se realizara este procedimiento con células en cultivo de sustancia nigra y se probará su efectividad. Una vez que se tengan estos datos se hará una comparación de los efectos del trasplante con la médula suprarrenal neurogenizada con FCN y de los efectos con las células de cultivo de sustancia nigra. Con base en estos experimentos en ratas se podrán conocer aspectos fundamentales para mejorar las técnicas de trasplantes en humanos, con la posibilidad futura de tener bancos de células con funciones bioquímicas específicas que pudiesen ser utilizadas con pacientes con EP o con enfermedades afines.

En un futuro, será importante trabajar en el desarrollo de tejidos alternativos para el trasplante, que no tengan los peligros inherentes al uso del propio tejido del paciente o de tejido fetal extraño, como son células especialmente cultivadas o células desarrolladas con ingeniería genética.

Otra fuente de tejido potencial es el uso de tejidos fetales de otros animales. Aparentemente los tejidos de primates no humanos podrían ser una fuente de tejido apropiada, ya que la substancia nigra de animales bípedos, tiene funciones motoras similares a la de los humanos. La inmunosupresión junto con el estatus privilegiado del cerebro hace que el trasplante intra e interespecie sea una posibilidad realista. Varios investigadores están explorando esta posibilidad. Recientemente se ha encontrado que el trasplante celular de substancia nigra fetal de ratones a ratas, ha logrado sobrevivir sin rechazo inmunológico durante más de tres meses (29).

Actualmente se ha abierto un gran número de interrogantes y de perspectivas. Las investigaciones acerca de la interacción que existe entre injertos y sistema nervioso receptor han proporcionado abundante información acerca de los factores que gobiernan el desarrollo y regeneración del sistema nervioso central. Además el éxito que se ha conseguido con los trasplantes para el tratamiento de la EP sugiere nuevas vías para tratar enfermedades hasta hoy incurables como la Corea de Huntington o la Enfermedad de Alzheimer. Actualmente se sabe que aunque el sistema nervioso central de los mamíferos presenta escasa capacidad de auto-regeneración, se ha descubierto que si experimenta otras formas de crecimiento. La investigación básica ha demostrado que los injertos de tejido cerebral embrionario pueden ser incorporados anatómicamente y funcionalmente en el sistema nervioso central.

Un nuevo y fascinante horizonte lleno de interrogantes y posibilidades se ha abierto para el campo de las neurociencias clínicas y básicas.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS

1. Rinne UK. Brain neurotransmitter receptors in Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S (Eds.) Movement disorders. London: Butterworths, 1982:59-74.
2. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. Neurology 1982;32:133-137.
3. Albert ML, Feldman RG, Willis AD. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1974;371:121-130.
4. Freeman M, Albert ML. Subcortical dementia. In: Fredericks JA, ed. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 46. Clinical Neuropsychology. Amsterdam: Elsevier, 1985:1049-1052.
5. Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M, et al. Dementia in Parkinson's disease. Annals of Neurology 1979;6:355-359.
6. Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors. Archives of Neurology 1980; 41:485-490.
7. Hakim AH, Mathieson G. Dementia in Parkinson's disease: A neuropathological study. Neurology 1979;29:1209-1214.
8. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The Cortical Focus of Neostriatal Outflow. Brain 1986;109:845-883.
9. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Parkinson's disease: Cognitive changes in relation to treatment response. Brain 1987;110:35-51.
10. Agid Y, Ruberg M, Dubois B, et al. Parkinson's disease and dementia. Clinical Neuropharmacology 1986;9:522-536.
11. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain 1983;106:257-270.
12. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F; et al: a subcortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. Brain Research 1983;288:213-218.
13. Dubois B, Danze F, Pillon B. et al. Cholinergic Dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. Annals of Neurology 1987;22:26-30.

14. Luria AR. Las Funciones Corticales Superiores en el Hombre. La Habana: Orbe, 1977.
15. Bjorklund A, Lindvall O. The meso-telencephalic dopamine system: A review of its anatomy. In: Livingston K, Hornykiewicz O, eds. Limbic mechanisms. New York: Plenum Press, 1978:307-331.
16. Farley IJ, Price KS, Hornykiewicz O. Monoaminergic systems in the human limbic brain. In: Livingston K, Hornykiewicz O, eds. Limbic Mechanisms. New York: Plenum Press, 1978:333-349.
17. Javoy-Agid F, Ruberg M, Taquet H, et al. Biochemical neuropathology of Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 1984;40:189-198.
18. Stern Y, Langston JW. Intellectual changes in patients with MPTP induced Parkinsonism. *Neurology* 1985;35:1506-1509.
19. Johnston TN, Rosvold HE, Mishkin M. Projections from behaviorally defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum and diencephalon of the monkeys. *Experimental neurology* 1968;21:20-30.
20. Rosvold HE. The frontal lobe system: cortical subcortical interrelationships. *Acta neurobiological Experimentalis, Warsaw* 1972;32:439-460.
21. Scatton B, Rouquier L, Javoy-Agid F, Agid Y. Dopamine deficiency in the cerebral cortex in parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:1039-1040.
22. Freed WJ, Morihisa JM, Spoor E, Hoffer B, Olson L, Seiger A, Wyatt RJ. Transplanted chromaffin cells in rat brain reduced lesion induced rotational behavior. *Nature* 1981;292:351-352.
23. Perlow MJ. Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1987;20:335-342.
24. Bohn MC, Marciano F, Cupit L, Gash DM. Adrenal medulla grafts promote recovery of striatal dopaminergic fibers in MPTP treated mice. *Science* 1987;247:913-915.
25. Wurtman RJ, Pohorecky LA, Baliga BS. Adrenocortical control of the biosynthesis of epinephrine and protein in the adrenal medulla. *Pharmacological Review* 1972;24:411-426.
26. Unsicker K, Rieffert B, Ziegler W. Effects of cell culture condition, nerve growth factor, dexamethasone and cyclic AMP on adrenal chromaffin cells in vitro. In Eranko O, Soinila S, Paivarento H, eds. *Histochemistry and cell biology of autonomic neurons, SIF cells, and Paraneurons*. New York: Raven Press;1980:51-59.

27. Nieto-Sampedro M, Lewis E, Cotman C, et al. Brain injury causes a time-dependent increase in neurotrophic activity at the lesion site. *science* 1982;212:860-861.
28. Bjorklund A, Lindvall O, Isacson O, et al. Mechanisms of action of intracerebral neural implants: Studies on nigral and striatal grafts to the lesioned striatum. *TINS* 1987;10:509-516.
29. Bjorklund A, Stenevi V, Dunnett SB, Gage FH. Cross-species neural grafting in a rat model of Parkinson's disease. *Nature* 1981;298:652-654.