

## Patogénesis de la Enfermedad de Parkinson. Un análisis Microvascular y Neuroquímico

HERNANDO RAFAEL

Departamento de Neurociencias. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). México

### RESUMEN

Al contrario de la hipótesis sobre una predisposición genética en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, propuesta por muchos investigadores, nosotros creemos que un deterioro del flujo sanguíneo a la sustancia negra es la clave en el proceso patológico primario de esta enfermedad, sin estar relacionado, necesariamente, con el envejecimiento. Conclusión: Basado en hallazgos histopatológicos y neuroquímicos en las neuronas dopaminérgicas, la enfermedad de Parkinson se debe a una reducción subóptima y crónica del flujo sanguíneo arterial al mesencéfalo. Por tanto, la revascularización a los núcleos catecolaminérgicos es una meta por resolver.

*Palabras clave: Sustancia nigra, Enfermedad de Parkinson, Revascularización cerebral, Epiplon use omento.*

### PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE. MICROVASCULAR AND NEUROCHEMICAL ANALYSIS. SUMMARY

Contrary to the hypothesis of genetic predisposition in the pathogenesis of Parkinson disease as proposed by many researchers, we suggest that an impairment of blood flow to the substantia nigra is the primary pathological process of this disease, not necessarily related to aging. Conclusion: Based in histopathological and neurochemical findings in dopaminergic neurons, Parkinson's disease is due to a suboptimal and chronic reduction of arterial blood flow to the mesencephalon. Therefore, revascularization of the catecholaminergic nuclei is an aim to be considered.

*Key words: Substantia nigra, Parkinson disease, Cerebral revascularization, Omentum.*

### INTRODUCCIÓN

Aunque el parkinsonismo puede ocurrir en una variedad de trastornos del sistema nervioso central (SNC), aproximadamente en el 85% de los pacientes la causa de todos los síndromes parkinsonianos es de origen desconocido, y a esta forma clínica se le conoce como Enfermedad de Parkinson (EP,<sup>1,2</sup>).

Histológicamente, esta enfermedad está caracterizada por la pérdida de neuronas en la sustancia negra y en ciertos núcleos pigmentados del tegmento; gliosis en las mismas regiones, y mayor cantidad de cuerpos de Lewy (<sup>3</sup>). La lesión a la sustancia negra puede ser unilateral o más frecuentemente bilateral y simétrica (<sup>4</sup>).

La prevalencia de EP aumenta rápidamente con la edad, siendo el patrón sexual variable (<sup>2,5</sup>). Así pues, de 672 pacientes investigados (<sup>1</sup>), en el 80% de los casos, la EP ocurrió entre los 40 a

69 años, de los cuales, en los dos tercios de los casos, la enfermedad empezó entre las edades de 50 y 69 años.

Hasta la fecha, casi todos los investigadores concluyen que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, es desconocida (<sup>4,6,7</sup>). La mayoría de los autores creen que este proceso está genéticamente programado (<sup>8</sup>), mientras que otros sugieren que la enfermedad puede ser debida a factores ambientales actuando sobre una predisposición genética individual (<sup>6,9</sup>).

Sin embargo, actualmente aparecen artículos relativos a cambios en el balance celular de antioxidantes/oxidantes debidos al incremento de radicales libres dentro de las neuronas (<sup>10-12</sup>). Así Kitagawa y cols. (<sup>13</sup>) demostraron que los radicales libres de oxígeno pueden ser generados como una consecuencia de períodos cortos de isquemia al SNC y la muerte neuronal en las áreas vulnerables del encéfalo.

Basado en estos hallazgos, nosotros propusimos (<sup>14,15</sup>) que la EP puede estar relacionado con disturbios de la microcirculación dentro de la sustancia negra (SN), que activa la cascada fisiopatológica, el cual finalmente conduce a la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Una hipótesis diferente, relativo a la patogenia de la enfermedad parkinsoniana.

#### Correspondencia:

Hernando Rafael.  
Bélgica 411-Bis,  
Colonia Portales,  
03300 México, DF. México.

**NÚCLEOS DOPAMINÉRGICOS**

La SN son dos estructuras localizadas a través de toda la longitud del mesencéfalo, justo posteriores al pedúnculo cerebral y de forma ovoide con su eje mayor vertical. Cada uno está dividido en tres porciones (16-18): pars compacta (SNc), pars reticular (SNr), y pars lateral (SNl) (Fig. Nº 1). Normalmente la SNc o núcleo A9, contiene cerca de medio millón de neuronas dopaminérgicas (19,20) y sus axones viajan al neostriado: núcleo caudado y putamen.

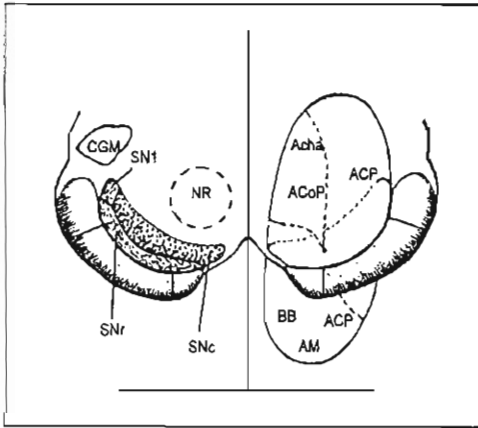


Fig. Nº 1 Corte transversal (izquierda) y frontal (derecha) de la sustancia negra a nivel del mesencéfalo.

Sustancia negra pars compacta (SNc), reticular (SNr) y lateral (SNl); Núcleo rojo (NR); Cuerpo geniculado medial (CGM): Territorio vascular de las ramas perforantes originados de la bifurcación basilar (BB), arterias mesencefálicas (AM), arterias cerebrales posteriores (ACP), comunicante posterior (ACoP) y coroidea anterior (AChA), (15).

El núcleo caudado recibe axones dopaminérgicos desde la parte rostromedial de la SNc y el putamen, desde la caudo-lateral (18,21,22). Los axones de estas neuronas son finos y amielínicos, y a menudo tienen pequeñas varicosidades regularmente espaciadas. Las otras, proyecciones eferentes sobre neuronas no dopaminérgicas de la SNr, termina en varios núcleos talámicos, colículo superior y núcleos pedunculopontinos del tallo cerebral (17).

En la SN pueden ser distinguidos tres tipos principales de neuronas basados en el tamaño del soma, forma de los procesos celulares y el grado de pigmentación (17,23-25): Neuronas tipo I, son neuronas medianas grandes (52 ± 11 µm) contiene neuromelanina y altas concentraciones de dopamina, y son encontradas principalmente en la SNc; Neuronas tipo II, son células medianas (34 ± 10 µm) esparcidas a través de todas las porciones de la SN, pero fundamentalmente dentro de la SNr y la SNl, y neuronas tipo III son probablemente interneuronas, generalmente pequeñas (16 ± 4 µm) y contienen gránulos de lipofuscina.

Además el núcleo A9, dentro del tegmento mesencefálico hay dos grupos dopaminérgicos mayores: área retroitubral (núcleo A8)

y el área tegmental ventral (núcleo A10) (17,26-28). Las proyecciones ascendentes de ambos grupos celulares finalizan en el hipotálamo, septum lateral, tubérculo olfatorio, hipocampo, núcleo amigdalino y neocorteza, en especial, la corteza prefrontal.

**VASCULARIZACIÓN DE LA SUSTANCIA NEGRA**

La sangre arterial de la SN es suplida por las arterias perforantes originadas desde la bifurcación basilar (BB), arterias mesencefálicas (AM), Segmento P2 de la arteria cerebral posterior (ACP), arterias comunicantes posteriores (ACoP) y arterias coroideas anteriores (AChA) (29-33). En la porción caudal del mesencéfalo, las arterias perforantes toman un curso descendente hacia estructuras de la unión pontomesencefálica.

La parte más caudo-medial de la SN es vascularizada por los ramos perforantes originados desde la BB y Am. Desde el segmento P2 de la ACP, los ramos perforantes suplen a los dos tercios laterales de la SN y la Porción rostromedial es vascularizada por la AChA y ACoP (15,29).

Alrededor del 55% de casos, la mitad posterior del polígono de Willis, presenta variantes anatómicas (34-36). Por esta razón, aunque Sieben y Cols. (31) llegan a la conclusión que en contraste al origen variable de los ramos perforantes, la vascularización del mesencéfalo superior es constante; por el contrario, nosotros creemos que estas anomalías sí puede influenciar en la reducción del número de capilares perfundidos dentro del tegmentum.

Por un lado, debido al envejecimiento (25,37,38), anomalías del sistema vertebrobasilar (39,40) y múltiples variaciones de los ramos perforantes (40,31,33), y por el otro lado, a una marcada actividad metabólica de las neuronas catecolaminérgicas (7,41,42), comparada con el metabolismo de las demás neuronas del encéfalo.

Dentro de la SN, la red capilar en la SNc es mucho más densa que en la SNr (29). En el núcleo A9 las neuronas están agrupadas en pequeños islotes redondeados o arreglados en cordones, mientras que en la SNr las células nerviosas están ocasionalmente agrupadas (17,23,29). En el primer núcleo, los capilares yacen curvando en forma de «S» entre las numerosas neuronas; mientras que en el segundo núcleo, los capilares se disponen en redes lisas en la sustancia blanca. Es decir, dentro de la SN la densidad de los capilares es proporcional al número de neurona (29,45).

Aunque otros núcleos del mesencéfalo (Cuerpos de Luys, núcleo rojo, núcleos oculomotores, etc) están normalmente más vascularizados que la SN; sin embargo, las neuronas nigrales del núcleo A9 están envueltos por uno o más capilares, estableciendo íntimos contactos con la superficie neuronal (44,46). Ocasionalmente, esta relación neurono-vascular está tan íntimamente unido que los capilares parecen encontrarse en una posición casi intracelular (44) y en otros, hay relaciones dendrito-vasculares (46). Los contactos neurono-vasculares en las neuronas nigrales son realizadas con exclusión de procesos gliales y la pared de los capilares aparecen fusionados a la membrana del perikarion neuronal. En otras palabras, dentro de la SNc los capilares carecen de barrera hemoencefálica (capilar no fenestrado más pies chupadores fuera de la membrana basal).

La misma asociación neurono-vascular son también encontrados en el locus coeruleus (<sup>45,47</sup>), núcleos del raphe (<sup>45</sup>) y en los núcleos paraventriculares y supraópticos (<sup>44,48</sup>). Estos hallazgos indican que las relaciones neurovasculares en los núcleos monoaminérgicos, reflejan una alta dependencia de estas neuronas por el aporte sanguíneo.

### SUSTANCIA NEGRA NORMAL

La figura N° 2 muestra en forma esquemática la vía para la síntesis de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) en una célula productora de DA descrita en otra parte (<sup>15,43</sup>). A través de los contactos neurono-vasculares las neuronas nigrales reciben glucosa, oxígeno, aminoácidos, proteínas, lípidos y otros nutrientes, requerimientos necesarios para la viabilidad y función de las neuronas catecolaminérgicas. La L-tirosina (L-Tir) penetra la membrana plasmática (o axonal) por un mecanismo de concentración (<sup>49,50</sup>) y el oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) es requerido para la primera etapa de la biosíntesis de DA, es decir, para la formación de L-Dopa.

Normalmente la concentración de DA en la SN es de 0.50 µg/g y 0.17 µg/g de NA; mientras que en el putamen es de 4.21 µg/g y 0.10 µg/g, respectivamente (<sup>51,53</sup>). Por consiguiente, la concentración de DA en el putamen es de ocho veces mayor que en el SN, y por el contrario, la NA es ligeramente menor. Es decir, dentro de la SN los niveles de NA representan el 30% de la concentración de DA y en el putamen sólo el 3%. En el caudado, la concentración normal de ambas catecolaminas, es menor que en el putamen (<sup>51</sup>).

Estos hallazgos y los estudios clínicos con la NA intra-estriatal (<sup>54,55</sup>), demuestran que las neuronas nigroestriales liberan DA y NA que actúan sobre las neuronas GABAérgicas y colinérgicas del neostriado, específicamente sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2.

Por otra parte, las neuronas nigroestriales contienen también colecistocinina o neurotensina, o ambos a la vez (<sup>22,56</sup>), y altas concentraciones de tirosina hidroxilasa (TH) (<sup>57</sup>), Dopa-decarboxilasa (Dopa-DC) (<sup>58</sup>), Dopamina beta hidroxilasa (DBH), y enzimas antioxidantes (<sup>11,60,61</sup>): superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa. El citoplasma próximo a los contactos neurono-vasculares están llenos de neuromelanina, mientras que los cuerpos de Nissl son encontrados en el resto del citoplasma (<sup>44</sup>). Estos cuerpos de Nissl son encontrados en el resto del citoplasma (<sup>44</sup>). Estos hallazgos indican que la distribución y contenido de melanina está relacionado con los niveles del oxígeno molecular y síntesis de dopamina.

### SUSTANCIA NEGRA PARKINSONIANA

En la SN de 10 pacientes con EP, Issidorides (<sup>44</sup>) encontró que la relación neurono-vascular, está perdida. aunque numerosos capilares fueron encontrados rodeando a las neuronas, sin embargo estaban separados de la superficie neuronal, por un espacio variable. El ancho de este espacio varió desde apenas una simple hendidura hasta ser muy manifiesto, y pareció aumentar con la duración de la enfermedad. El espacio entre las neuronas y los capilares estuvo usualmente ocupado por infiltración glial y gránulos de pigmentos extraneuronal (<sup>44,62</sup>).

La intensa gliosis es característica dentro de la SNc y especialmente densa alrededor de los vasos sanguíneos (<sup>3,63</sup>). además de ést, los cambios celulares degenerativos, la muerte celular y los cuerpos de Lewy pueden ser encontrados difusamente (<sup>25,28</sup>). Sin embargo, la patología es más marcada en la porción caudal y lateral de la SNc (<sup>4,62</sup>); es decir, en la porción vascularizada por las arterias perforantes originadas desde la BB yAM (Segmento P) de la CAP). Así mismo, los demás núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo (<sup>28</sup>), locus coeruleus (<sup>64</sup>) y neuronas monoaminérgicas en la protuberancia y medulla oblongata (<sup>4,65</sup>), son también afectados.

Por otro lado, en la SN parkinsoniana, la actividad de la TH (57,65), Dopa-DC (<sup>58</sup>), catalasa (9,22,66) y glutatión peroxidasa (<sup>61</sup>) están reducidos. En contraste, la actividad de la SOD es alta en la SNc de pacientes con EP, comparada con personas con EP (<sup>67</sup>). A través de estos defectos intrínsecos, los niveles de DA y NA están marcadamente reducidos en la SNc (22,51,52), y por el contrario, los radicales superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e hidroxilo (OH<sup>-</sup>) están aumentados.

Como señalamos en la figura 2, el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) es formado normalmente en las neuronas durante la respiración mitocondrial, sin embargo, si la concentración de radicales libres excede a la capacidad anti-oxidante endógena de la célula, éste producto puede dañar irreversiblemente a las moléculas biológicas tales como proteínas, ADN y lípidos (<sup>10,12,68</sup>). Así, las enzimas antioxidantes, representan la primera defensa contra el efecto nocivo de los radicales libres (<sup>6,11</sup>).

Finalmente, la EP es conocida por tener una alta incidencia en personas mayores de 50 años de edad y con una evolución lentamente progresiva (<sup>1,5</sup>). Por consiguiente, las múltiples variaciones anatómicas en la mitad posterior del polígono de Willis y/o cambios estructurales en sus arterias perforantes, ambos factores pueden provocar a reducción en el flujo sanguíneo a la SN, como también a los demás núcleos catecolaminérgicos. En consecuencia, aunque la reducción en el flujo sanguíneo y la entrega de nutrientes puede ser inicialmente leve y clínicamente no detectable, no obstante, su persistencia crónica puede finalmente afectar la ley de oferta y demanda, que gobierna la homeostasis metabólica de la interacción neurono-vascular (<sup>14,15,69</sup>). Porque el flujo sanguíneo cerebral está normalmente regulado por la actividad metabólica regional de las neuronas (<sup>42,70</sup>).

De ésta manera, la isquemia a la SN, puede ser capaz de:

a) accionar cambios intracelulares del balance antioxidante/oxidante debido al incremento de los niveles de los radicales libres (<sup>12,13,71,72</sup>), y b) liberar factores mitógenos astrogliciales (<sup>73,75</sup>). estos últimos, factores de crecimiento polipeptídico, pueden actuar como factores neurotróficos sobre las células gliales y provocar hiperplasia e hipertrofia de astrocitos (<sup>69,74,76</sup>). Es decir, la formación de gliosis reactiva.

Por estas razones, aunque Escourolle y cols. (<sup>77</sup>) descartan la posibilidad de un patogénia arterial en la etiología de la EP; por el contrario, nosotros (<sup>14,15,51</sup>) creemos que una reducción subóptima y crónica del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) a los núcleos dopaminérgicos, acciona la siguiente cascada fisiopatológica

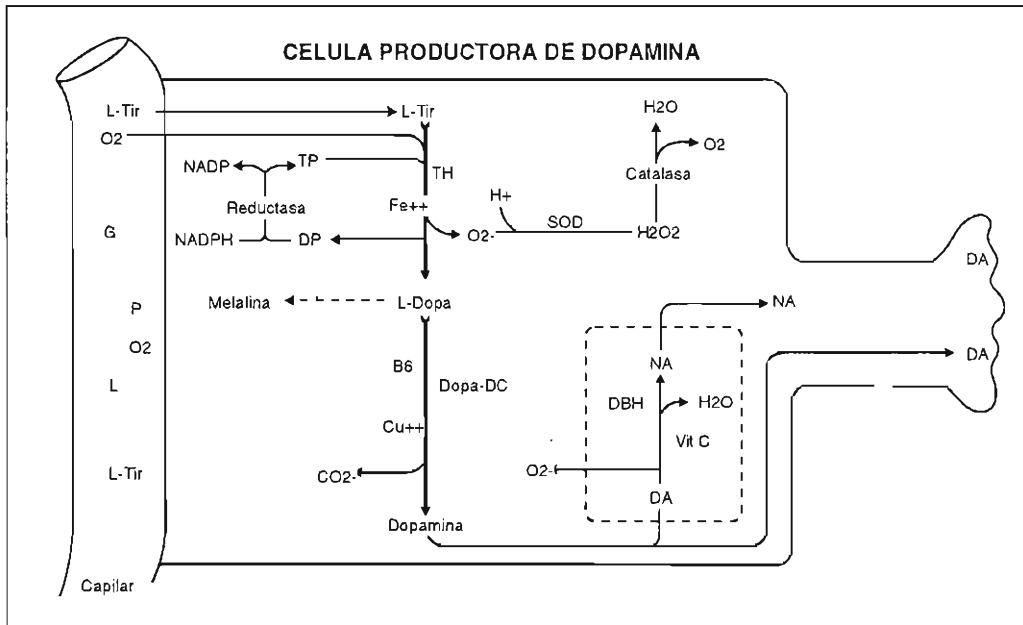


Fig. Nº 2 Representación esquemática de una célula productora de dopamina.

L-tirosina (L-tir); Tetrahydropteridina (TP); tirosina hidroxilasa (TH); Dopa decarboxilasa (Dopa-DC); Dopamina beta hidroxilasa (DBH); Superóxido dismutasa (SOD); Oxígeno molecular ( $O_2$ ); Radicla superóxido ( $O_2^-$ ); Glucosa (G), Lípidos (L); Proteínas (P) (15)

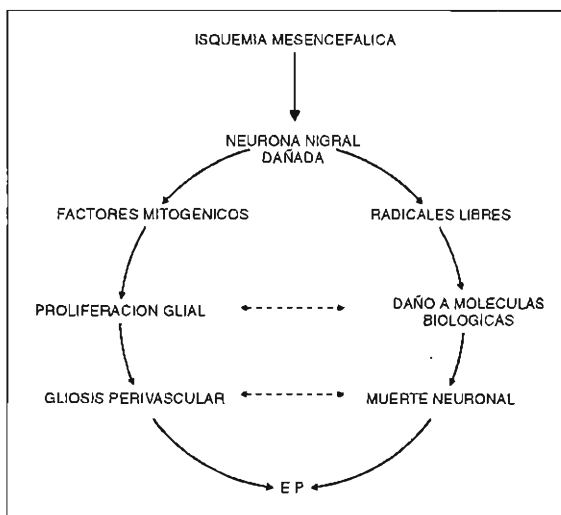


Fig. Nº 3 El diagrama muestra que los disturbios de microcirculación dentro de la sustancia negra, acciona la cascada que finalmente conduce a la Enfermedad de Parkinson (EP). Esta hipótesis sugiere además, que la "isquemia mesencefálica" es la meta por resolver (31)

(Fig. Nº 3). Primero, cambios neuroquímicos dentro de las neuronas nigrales. Segundo, gliosis reactiva secundaria a los factores mitógenos gliales liberados por las neuronas dopaminérgicas dañadas. Tercero, incremento progresivo de gliosis entre las neuronas y los capilares, y Cuarto, degeneración y muerte de células nigrales. De modo que es muy posible, que la mayoría de los casos de parkinsonismo secundario (1,4) sean también debidos a daño de las relaciones neuro-no-vasculares en los núcleos catecolaminérgicos, manifestándose, inicialmente, la disfunción nigroestrial.

### CONCLUSIONES

El análisis de los datos señalados anteriormente, nos permite concluir, que la EP es debido a una reducción subnormal y crónica del FSCr a los núcleos catecolaminérgicos, secundario a trastornos morfológicos y funcionales del sistema vertebro-basilar, de la mitad posterior del polígono de Willis y de las arterias perforantes del mesencéfalo, manifestándose al principio, con sintomatología parkinsoniana y después, asociado con cuadro demencial. De tal manera que suponiendo que nuestra hipótesis es correcta, entonces la revascularización del mesencéfalo, puede mejorar la enfermedad, desde sus etapas iniciales de deterioro.

En mi opinión, el epiplón u omento, es el mejor tejido para desarrollar conexiones vasculares con los tejidos adyacentes (51,78). Primero, a través de anastomosis entre los neovasos omentales con las arterias leptomeningeas, y Segundo, mediante neovasos penetrantes que pasan

a través de la interface omento-SNC y penetran verticalmente dentro del parénquima nervioso subyacente. Por otra parte, por medio de estos neovasos omentales. neurotransmisores (Dopamina, noradrenalina y acetilcolina) y factores neurotróficos (factor de crecimiento nervioso y factor de crecimiento de fibroblastos), serían transportados.

Así, colocando tejido epiploico directamente sobre las arterias de la fosa interpeduncular, nosotros podríamos incrementar el flujo sanguíneo a los núcleos catecolaminérgicos del tegumento mesencefálico y mejorar la supervivencia de las neuronas en isquemia y en penumbra isquémica. Por el contrario, en pacientes con EP avanzado, la mejor conducta sería realizar un doble implante: tejido productor de catecolaminas al neostriado y de omento sobre el espacio perforado anterior y coreteza insular.

### REFERENCES

- 1) Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
- 2) Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: Incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984;16:278-282.
- 3) Forno LS. Pathology of Parkinson's disease: The importance of the substantia nigra and Lewy bodies. In: Stern GM(ed). *Parkinson's disease*. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1990:1985-238.
- 4) Jellinger K. Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1986; 45:1-18.
- 5) Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: A door-to-door survey in three sicilian municipalities. *Neurology* 1992;42:1901-1907.
- 6) Langston JW. Current theories on the cause of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*(Special Suppl) 1989:13-17.
- 7) Eberling JL, Richardson BC, Reed BR, Wolfe N, Jagust WJ. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiol Aging* 1994;15(3): 329-335.
- 8) Kondo K, Kurland LT, Schull WJ. Parkinson's disease. Genetic analysis and evidence of a multifactorial etiology. *Mayo Clin Proceed* 1973; 48: 465-475.
- 9) Uitti RJ, Clane DB. Pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *Eur neurol* 1993; 33(Suppl,1): 6-23.
- 10) Olanow CW. Oxidation reactions in Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40(Suppl.3): 32-37.
- 11) Poirier J, Thiffault Ch. Are radicals involved in the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease?. *Eur Neurol* 1993;33(suppl.1): 38-43.
- 12) Dirnagl U. Cerebral ischemia: The microcirculation as trigger and target. *Prog Brain Res* 1993; 96: 49-65.
- 13) Kitagawa K, Matsumoto M, Oda T, et al. Free radical generation during brief period of cerebral ischemia may trigger delayed neuronal death. *Neurosciences* 1990;35:551-558.
- 14) Rafael H, Ayulo V. Consideraciones sobre la etiología de la enfermedad de Parkinson. *Mundo Médico Mex* 1990;17(197):11-17.
- 15) Rafael H. Deterioro de la microcirculación en la sustancia negra como causa de la enfermedad de Parkinson. *Rev Med IPPS(Perú)* 1995;4(2):51-56.
- 16) Crosby EC, Humphrey T, Lauer EW. Correlative anatomy of the nervous system. New York: The MacMillan Co 1962:686-688.
- 17) Fallon JH, Lougghlin SE. Substantia nigra. In: Paxinos G(ed). *The rat nervous system*. Vol 2. Sydney: Academic Press, INC 1985:353-374.
- 18) Gibb WRG, Lees AJ. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:388-396.
- 19) McGeer OL, McGeer EG, Suzuki JS. Aging and extrapyramidal function. *Arch Neurol* 1997;34:33-35.
- 20) German DC, Schlusberg DS, Woodward DJ. Three dimensional computer reconstruction of midbrain dopaminergic neuronal population: From mouse to man. *J Neurol* 1983;57:243-254.
- 21) Szabo J. Organization of the ascending striatal afferents in monkey. *J comp Neurol* 1980;189:307-321.
- 22) Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986;45:19-34.
- 23) Carpenter MB. Anatomical Organization of the corpus striatum and related nuclei. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1976;55:1-36.
- 24) Braak H, Braak E. Nuclear configuration and neuronal types of the nucleus niher in the brain of human adult. *Hum Neurobiol* 1986;5:71-82.
- 25) Cruz-Sanchez FF, Path MRC, Cardozo A, Tolosa E. Neuronal changes in the substantia nigra with aging: A Golgi study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:74-81.
- 26) Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol Scand* 1964;62(Suppl.232):1-55.
- 27) Ungerstedt V. Stereotaxic mapping of the monoamine pathway in the rat brain. *Acta Physiol Scand* 1971;82(Suppl. 367):1-48.
- 28) German DC, Manaye K, Smith WK, Woodward DJ, Saper CB. Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: Computer visualization. *Ann Neurol* 1989;26:507-514.
- 29) Finley KH. Angio-architecture of the substantia nigra and its pathogenic significance. *Arch Neurol Psychiat* (Chic) 1936;36:118-127.
- 30) Percheron G. Les artères du thalamus humanus. II: Artères et territoires thalamiques paramédians de l'artère basilaire communicante *Rev Neurol* (Paris) 1976;132(5):309-324.
- 31) Sieben G, De Reuck J, Vander Eecken H. Thrombosis of the mesencephalic artery. A Clinico-pathological study of two cases and its correlation with the arterial vascularization. *Acta Neurol Belg* 1977;77:151-162.
- 32) Zeil AA, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery. *J Neurosurg* 1978;48:534-559.
- 33) Pedroza A, Dujovny M, Ausman JJ, et al. Microvascular anatomy of the interpeduncular fossa. *J Neurosurg* 1986;64:484-493.
- 34) Riggs HE, Rupp C. Variation in form of the circle of willis. The relation of the variations to collateral circulation: Anatomic analysis. *Arch Neurol* 1963;8:24-30.
- 35) Saeki N, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg* 1977;46:563-578.
- 36) Rafael H. *Nervios Craneanos*. Segunda Edición. Capítulo 3. México DF: Editorial Prado 1995:49-66.
- 37) Caplan JR. Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246-1250.
- 38) Kalaria RN. Brain microvascular in aging. *Neurobiol Aging* 1994;15(6):765-766.
- 39) Stopford Ish. The arteries of the pons and medulla oblongata. *J Anat* 1916;50:131-164.
- 40) Rafael H, Chimal MC. El tronco basilar y la arteria vertebral intracranial. Estudio anatómico postmortem. *Neurol Neuroc Psiq Méx* 1983;24:105-110.
- 41) Stenevi U, Bjorklund A, Svendgaard NA. Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Technique and conditions for survival. *Brain Res* 1976;114:1-20.
- 42) Lassen NA, Ingvar DH, Skinhoj E. Brain function and blood flow. *Sci Am* 1978;239(4):62-71.
- 43) Rafael H. Tejidos donadores de catecolaminas. Una revisión. *Diagnóstico (Perú)* 1995;34:42-49.
- 44) Isidorides Mr. Neuronal vascular relationships in the zona compacta of normal and parkinsonian substantia nigra. *Brain Res* 1971;25:289-299.
- 45) Felten DI, Crutcher KA. Neuronal-vascular relationships in the raphe nuclei, locus coeruleus, and substantia nigra in primates. *Am J Anat* 1979;155:467-472.
- 46) Schelbel AB, Tomiyasu U.A dendrite-vascular relationship in the substantia nigra. *Exp Neurol* 1980;70:717-720.

- 47) Finley KH, Cobb S. The capillary bed of the locus coeruleus. *J Comp Neurol* 1940;73:49-58.
- 48) Scharrer E, Gaupp R. Neuere befunde am nucleus supraopticus und nucleus paraventricularis des menchen. *Z Neurol* 1933: 148: 766- 772.
- 49) Axelrod J, Kopin IJ. The uptake, release and metabolism of noradrenaline in sympathetic nerves. *Prog Brain Res* 1969;31:21-32.
- 50) Kirschner N. Biosynthesis of the catecholamines. In: Creep RO and Astwood EB(eds). *Handbook of physiology. Section 7: Endocrinology. Volume VI: Adrenal Gland.* Washington DC:Am physiol Soc 1975:341-355.
- 51) Rafael H. El epiplón:Transplante al sistema nervioso. Capítulo 10. México DF:Editorial Prado 1996:101-123.
- 52) Rinne UK, Somninen V, Riekkinen P, Laaksone H. Postmortem findings in parkinsonian patients treated with L-Dopa:Biochemical consideration. In:Yahr(ed). *Current concepts in the treatment of parkinsonism.* New York:Raven Press 1974:211-233.
- 53) Farley IJ, Hornykiewicz O. Noradrenaline distribution in subcortical areas of the human brain. *Brain res* 1977;126:53-62.
- 54) Narabayashi H, Kondo T, Hayashi A, Suzuki T, Nagatsu T. L-threo-3,4 dihydroxyserine treatment for akinesia and freezing of parkinsonism. *Proc Japan Acad* 1981;57:351-354.
- 55) Richardson DE, Heath RG. Treatment of Parkinson's disease by injection of noradrenaline into the corpus striatum. *Acta Neurochir(Wien)* 1992;117:124.
- 56) Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *TINS* 1990;13(7):244-258.
- 57) McGeer EG, McGeer PL, Wada JA. Distribution of tyrosine hydroxylase in human and animal brain. *J Neurochem* 1971;18:1674-1658.
- 58) Lloyd Kg, Hornykiewicz O. Occurrence and distribution of aromatic L-aminoacid(L-Dopa) decarboxylase in the human brain. *J Neurochem* 1972;19:1549-1559.
- 59) Kopin IJ, Silberstein SD. Axons of sympathetic neurons:Transport of enzymes in vitro and properties of axonal sprouts in vitro. *Pharmacol Rev* 1972;24:245-254.
- 60) Loomis TC, Yeas G, Stahl WL. Regional and subcellular distribution of superoxide dismutase in brain. *Experimenti* 1976;32:1374-1376.
- 61) Kish SJ, Morito C, Hornykiewicz O. Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease brain. *ENeurosci Lett* 1985;58:343-346.
- 62) Hassler R. Zur Pathologie der paralysis agitans und des postenzephalitischen parkinsonismus. *J Psychol Neurol (Lpz)* 1938;48:387-476.
- 63) Greenfield JD. System degeneration in the cerebellum, brain stem and spinal cord. In:Blackwood W, et al (eds). *Greenfield'sNeuropathology.* London:Edward Arnold 1963:581-601.
- 64) Zweig RM, Cardillo JE, Cohen PhD, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:986-991.
- 65) Gai WP, Vickers JC, Blumberg, Blessing WW. Loss of non-phosphorylated neurofilament immunoreactivity, with presentation of tyrosine hydroxylase, in surviving substantia nigra neurons in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1039-1046.
- 66) Ambani LM, VanWoert MH, Murphy S. Brain peroxidase and catalase in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1975;32:114-118.
- 67) Sggu H, Cooksny J, Dexter D, et al. A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in Parkinsonian substantia nigra. *J Neurochem* 1989;53:692-697.
- 68) Wolff SP, Garner A, Dean RT. Free radicals, lipids and protein degradation. *Trends Biol Sci* 1986;11:27-31.
- 69) De la Torre JC. Impaired brain microcirculation may trigger Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Res* 1994;18:397-401.
- 70) Raichle ME, Grubb RL, Gado MH, Eichling SO, Ter-Pogossian MM. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: In vivo studies in man. *Arch Neurol* 1976;33:523-526.
- 71) Gaetani P, Lombardi D. Brain damage following subarachnoid hemorrhage: The imbalance between anti-oxidant system and lipid peroxidative processes. *J Neurosurg Sci* 1992;36:1-10.
- 72) Jenner P, Dexter D, Sian J, Schapira AHV, Marsden CD. Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental lewy bodies disease. *Ann Neurol* 1992;32:S<sub>22</sub>-S<sub>23</sub>.
- 73) Moonen G, Rogister B, Leprince P, et al. Neuroglial interaction and neural plasticity. *Prog Brain Res* 1990;86:63-73.
- 74) Bradshaw RA, Altin JG, Blader M, et al. Neurotrophic factors in the CNS: Biosynthetic processing and functional response. *Prog Brain Res* 1990;86:157-167.
- 75) Frederickson RCA. Astroglia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992;13(2):239-252.
- 76) Kimelberg HK, Norenberg MD. Astrocytes. *Sci Am* 1989;260:44-52.
- 77) Escourrolle R, de Recondo J, Gray F. Etude anatomo-pathologique des syndromes parkinsoniens. In: Juriagurry JA and Gauthier G(eds). *Monoamines et noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson.* Paris:Masson et Cie 1971:173-229.
- 78) Goldsmith HS(ed). *The omentum: Research and clinical applications.* New York: Springer-Verlag 1990:1-252.