

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 137

Número
Number 2

Marzo-Abril
March-April 2001

Artículo:

Enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia

Evelia Navarrete,* Oscar Prospéro,* Robyn Hudson,** Rosalinda Guevara*

Recepción: 22 de octubre de 2000

aceptación: 9 de febrero de 2000

Resumen

La demencia es el resultado de la disfunción y la muerte de células del sistema nervioso central y periférico. Con etiología diversa, se inicia de una manera insidiosa y se manifiesta por un agotamiento progresivo y simétrico de las neuronas que producen déficit cognoscitivo múltiple, que desemboca en deterioro de la capacidad para aprender y tendencia a olvidar lo aprendido. Entre las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia están: Alzheimer, Parkinson, Huntington, Pick, Creutzfeld-Jakob y demencias de etiologías múltiples. La población con una mayor predisposición a padecerlas es la que se encuentra por arriba de los 50 años de edad, lo que coincide con una disminución de la concentración sanguínea de hormonas gonadales, uno de los diversos factores de riesgo. Entre las áreas anatómicas más comúnmente afectadas se encuentran el hipocampo, las áreas motoras primaria y somatosensorial, algunas estructuras del sistema límbico, las cortezas parieto-temporal, frontal y entorrinal. Se sugiere que la patología de esta última área es la responsable de la alteración olfatoria temprana que presentan después de la instalación de la enfermedad, como ha sido reportado para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson entre otras, citándose la posibilidad de que esta disfunción sirva como un detector temprano de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas, demencia, Alzheimer, Parkinson, Huntington, Pick, Creutzfeld-Jakob, Olfato

Summary

Dementia is the result of the dysfunction and death of cells in the central and peripheral nervous system. Of diverse etiology, these processes are insidious in their onset and are characterized by a progressive neural depletion resulting in a range of cognitive deficits, including a deterioration in the capacity to learn and a tendency to forget what has been learned. Neurodegenerative diseases resulting in dementia include: Alzheimer, Parkinson, Huntington, Pick, and Creutzfeld Jakob, as well as dementias with multiple etiologies. The population with the highest probability of suffering from one of these diseases are those over 50 years of age, because they have reduced circulating levels of gonadal hormones, one of several risk factors associated with the onset of dementia. Anatomical areas most commonly affected include the hippocampus, the primary motor and somatosensory areas, various limbic structures, and the parieto-temporal, frontal, and entorhinal cortices. Affliction of this last area has been suggested to account for the early olfactory dysfunction often shown by patients after the onset of Alzheimer and Parkinson, leading to the suggestion that olfactory testing could be useful in the early diagnosis of such neurodegenerative diseases.

Key words: Neurodegenerative diseases, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld- Jakob, disease, olfactory

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM, Apdo. Postal 70250 México, 04510, D.F.

**Departamento de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM. Apdo. Postal 70250, 04510 México D. F. Correo electrónico: rguevara@servidor.unam.mx

Introducción

El término degenerativo se aplica a las enfermedades del sistema nervioso que cursan con alteraciones de las células neuronales. Estos padecimientos son de instalación gradual, generalmente simétricos e implacablemente progresivos. De acuerdo con el grupo neuronal involucrado serán las manifestaciones clínicas que se presenten. Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso se manifiestan por diversos síndromes y en algunos de ellos, el síntoma predominante es la demencia progresiva.^{1,2} Así, las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia y que están clasificadas en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)¹ son las siguientes: Alzheimer, demencias por disfunción vascular, por traumatismo cerebral o por otras enfermedades médicas, inducidas por el consumo persistente de sustancias, por ejemplo como en el Síndrome de Korsakoff y demencia no especificada, en la que se incluyen cuadros clínicos donde no se puede determinar una etiología específica;³ Parkinson, Huntington, Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por otra parte, la mayor incidencia de estas enfermedades se presenta por arriba de la quinta década de la vida.¹⁻⁴

Según las estadísticas emitidas por la Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo del Sector Salud (SS) en 1989, la expectativa de vida en México es de 73 años para las mujeres y de 66 para los hombres; se espera que para el siglo XXI 15% de la población mundial tenga edades por arriba de los 65 años.⁵ Tomando en cuenta el Censo General de Población y Vivienda de 1990, en México el grupo de mayores de 60 años crece a un índice de 2.4% anualmente, mientras que el resto de la población crece al 1.7%; esto hace que se incremente el número absoluto y la proporción de personas mayores de 60 años,⁶ indicando que el problema de salud prioritario dentro de pocos años será el de las enfermedades neurodegenerativas que se presentan en la edad senil y que cursan con demencia. En nuestro país esta patología demencial se agudiza por los siguientes factores: los hábitos de alimentación, el consumo de tabaco y alcohol, estados que llevan a una hiperlipidemia; hipertensión arterial, arritmias, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes mellitus,

todos ellos considerados factores de riesgo para las enfermedades cerebrovasculares que dan lugar a cambios degenerativos y demenciales.^{4,7-9}

Tomando en cuenta que durante muchos años en nuestro país la demencia en ancianos fue considerada como un achaque más sin importancia médica, porque era considerado como un evento obligado de la vejez, nuestra población fallecía con ella y la vida de la familia seguía su curso sin darle la debida importancia. Actualmente la vejez sigue cursando con demencia, pero ahora las exigencias de la sociedad y los avances de la medicina nos obligan a acercarse más a esos problemas médicos que antes eran anotados en las actas de defunción como "muerte natural". Siendo las enfermedades neurodegenerativas la preocupación actual a nivel mundial, la difusión de los cuadros clínicos que ellas presentan cada vez se hacen más frecuente, porque encontramos en este momento citas bibliográficas que hacen mención de datos clínicos que antes no eran buscados de una manera acuciosa y que han engrosado cada vez más la lista de la sintomatología y la signología que era conocida.

Vemos que hay estructuras anatómicas superiores del sistema nervioso consideradas órganos de choque en estas enfermedades, como son los ganglios basales, áreas orbitofrontal, perirrinal, entorrinal, fronto-temporal y parietal, la amígdala, el hipocampo y diversos sistemas que involucran receptores y sus neurotransmisores específicos, formando parte del sistema olfatorio algunas de estas áreas. Se han hecho intentos por explorar esta vía mediante diversas y costosas técnicas así como con los más sofisticados métodos de apoyo diagnóstico, planteándose hasta este momento múltiples hipótesis que involucran al sistema olfatorio en procesos de memoria, de aprendizaje y de conducta. Múltiples circuitos y algunas hormonas se han ligado también a estas hipótesis; pero hasta la fecha no hay una prueba diagnóstica que sea capaz de determinar tempranamente estas enfermedades neurodegenerativas.

Considerando que esas pruebas diagnósticas normalmente llegan a nuestro país procedentes de otras naciones donde fueron probadas y estandarizadas para una población diferente a la nuestra, con un poder económico más sólido, cada vez se requiere que el investigador y el clínico mexica-

no con los medios que cuenta desarrolle técnicas y métodos diagnósticos que sean congruentes con nuestra idiosincrasia y que estén al alcance de mayor número de población, pudiéndose aplicar métodos preventivos en los descendientes de los pacientes afectados y que aun no presentan la instalación de un cuadro clínico bien definido. Esto reduciría los altos costos que implican el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes afectados por estas enfermedades. Mas de un autor cita que el sistema olfatorio podría ser el sistema a explorar ya que forma parte del sistema nervioso y se han publicado ya algunos estudios al respecto usando técnicas que discriminan entre una serie de 40 olores diferentes mediante las técnicas del "rascado de papel" o el método de "microencapsulado de olores"¹⁰ útiles en la determinación temprana de alteraciones olfatorias en algunos procesos neurodegenerativos; o los del método de "olfateo de botes"¹¹ que es una técnica más económica, fácil de aplicar en el consultorio del médico general; determina el umbral de percepción olfatoria para una sustancia determinada y es el que actualmente estamos aplicando entre nuestra población con el fin de detectar tempranamente alteraciones olfatorias que pudieran ser parte de un cuadro clínico inicial de enfermedades neurodegenerativas. Por las razones anteriormente citadas, el objetivo de este escrito es hacer una recopilación actualizada de las publicaciones sobre enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, y consideramos apropiado agregar asimismo los trabajos que relacionan al olfato como detector temprano de estas enfermedades.

Demencia

En nuestro país es común considerar que el envejecimiento lleva a una pérdida de las facultades mentales.¹⁰ Más de 350 000 mexicanos se encuentran por arriba de los 60 años y es probable que de 30 a 50% de los trastornos que conducen al deterioro de las funciones intelectuales se presenten en este grupo de población; es decir, que padeczan alguna enfermedad neurodegenerativa.^{1-3,12-14}

El término demencia se cita en el DSM-IV de la Asociación Psiquiátrica Americana.¹ Este término incluye a las alteraciones que se caracterizan por

presentar déficits cognoscitivos múltiples que implican un deterioro de la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia (alteración del lenguaje), apraxia (alteración en las habilidades motoras), agnosia (fallas en el reconocimiento o identificación de objetos), o una alteración de la capacidad de ejecución, presentando además un deterioro en la capacidad para aprender información nueva y recuperar el material aprendido previamente.^{2,3,12} El delirium o la depresión que algunas veces se presentan deben ser descartados porque algunas veces se confunden con demencia.^{1,6,12}

Para establecer el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa que curse con demencia se requiere de un diagnóstico diferencial, con una evaluación cognoscitiva no sólo clínica, sino también con estudios de laboratorio y gabinete. Una prueba comúnmente usada para la evaluación del estado cognoscitivo y que tiene validez a nivel internacional es el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE),^{12,20-22} cuya gran relevancia estriba en el valor predictivo del estado cognoscitivo; puede medir el deterioro cognoscitivo en el transcurso del tiempo, ya que establece una calificación de referencia para una comparación futura.⁴

Existen otras cuatro escalas funcionales para detectar demencia: el índice de actividades de la vida diaria; la escala de demencia modificada de Blessed; la escala de actividades instrumentadas de la vida diaria y el cuestionario de manejo funcional, estas fueron probadas en sujetos entre 75 y 85 años de edad; todas ellas discriminan entre los sujetos dementes de los no-dementes en forma adecuada;^{4,23} no obstante que son nuevos, se consideran métodos de monitoreo baratos y confiables para detectar síntomas de demencia en poblaciones de riesgo, por ejemplo en personas de mediana edad con una historia familiar de demencia.⁶

Enfermedad de Alzheimer (EA)

En las últimas dos décadas la EA ha sido una de las causas de demencia senil más frecuente.^{6,24} En estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos se ha visto que esta enfermedad afecta a más de tres millones de ciudadanos con un costo anual de 67.3 billones de dólares; es considerada

la cuarta causa de muerte y actualmente es reconocida como un importante problema de salud pública.²⁴ Es más frecuente en mujeres que en varones.¹ Los factores de riesgo para padecer esta enfermedad son: predisposición genética por la presencia de tres genes en los cromosomas^{1,14,21} responsables del desarrollo temprano de esta enfermedad y un gen en el cromosoma 19 responsable de la aparición tardía;^{3,4,25} el antecedente familiar de demencia, la edad avanzada, los traumatismos craneoencefálicos, últimamente se cita también la malaria,⁴ ya que se ha visto incidencia en enfermos artríticos.⁴ El curso de la demencia es en general de progresión lenta; el lapso entre la instalación de la sintomatología y la muerte es de 6 a 12 años;^{3,6} existe alteración olfatoria en forma temprana con déficit de identificación del olor y también un déficit en la sensibilidad.²⁶⁻²⁸

Fisiopatológicamente, se caracteriza entre otras cosas por una alteración colinérgica cortical^{29,30} que se manifiesta como una disminución de las concentraciones de acetilcolina afectando a los receptores muscarínicos y nicotínicos. Existe una disrupción entre las cortezas de asociación parieto-temporal y frontal.^{3,31} En caso grave existe exagerada pérdida sináptica de las áreas motora primaria y somatosensorial,³ el circuito considerado más vulnerable es el que va de la capa II de la corteza entorrinal y termina en la capa molecular externa del gyrus dentado, que es de crucial relevancia en los procesos de memoria.^{31,32} Otras porciones que degeneran tempranamente en esta enfermedad son: el núcleo basal de Meynert y los núcleos septal medial, vertical y horizontal de la banda diagonal.^{32,33} En estas alteraciones se presenta un daño mitocondrial que genera un exceso de radicales libres cuyo poder oxidativo es en extremo tóxico, produciendo peroxidación de los lípidos de las membranas celulares causantes de su desorganización y rompimiento, en forma consecutiva se presenta una disminución en la producción de ATP, alteración en el bombeo de sodio y de calcio que activan enzimas líticas causantes del daño al núcleo y estructuras membranales.³⁴

El diagnóstico de la EA se hace por exclusión después de haber descartado otros tipos de demencia, que son validados por histopatología en estudios postmortem,¹⁶ donde se observan placas neuríticas o seniles en las capas II, III y V de la

corteza, marañas neurofibrilares, así como incremento en la densidad de espinas dendríticas en células piramidales de las capas III y V de la corteza entorrinal y de la región CAI;³² en hipocampo y amígdala, asimismo se observa degeneración granulo-vacuolar y presencia de cuerpos de Hirano, pérdida neuronal,^{3,32} gliosis astrocitaria, angiopatía amiloide y cuerpos de Lewis.^{3,32,35} En el bulbo olfatorio existen neuritas distróficas con cúmulos de proteína tau hiperfosforilada y disminución de la proteína calbindina-D28K en las neuronas receptoras olfatorias.^{36,37,38} El diagnóstico clínico de la demencia de tipo EA se hace mediante una evaluación estandarizada por instrumentos clínicos (por ejemplo MMSE).^{1,39} Entre las pruebas de laboratorio se encuentran: una punción lumbar para determinar las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de proteína tau y del amiloide B (>420 pg/ml y $<1,240$ pg/ml) respectivamente.⁴ Los estudios de gabinete más útiles para determinar las regiones afectadas son: tomografía computarizada (TC), tomografía computarizada por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y resonancia magnética (RM).^{4,15,40,41} La prueba de umbral olfatorio que evalúa la disfunción del olfato que presentan los pacientes con EA y Parkinson^{26,27} y, una prueba más para esta vía olfatoria es el registro de potenciales evocados olfatorios (PEO), donde se observa incremento en la latencia y disminución en la amplitud de los componentes NI y P2, sobre todo en pacientes seniles.⁴²⁻⁴⁴

Para el tratamiento preventivo de la demencia de tipo EA se usa el-Egb761, que es un extracto de la planta *Ginkgo biloba* para aliviar los síntomas asociados con desórdenes cognoscitivos⁴⁵ ya que previenen el daño citotóxico que causan los radicales libres (OH). Los inhibidores de la colinesterasa como la tacrina previenen la destrucción neuronal al incrementar la disponibilidad de la acetilcolina y favorecer la liberación del factor de neurocrecimiento; con efectos positivos sobre el metabolismo del amiloide-B.⁴ También se recomiendan los antiinflamatorios, así como los estrógenos^{32,46} que mejoran las funciones cognoscitivas al incrementar el flujo sanguíneo cerebral, aunque pueden causar enfermedades malignas de útero y mama;^{4,46} para prevenir efectos adversos en estos órganos se está usando el sustituto equilina ya que tiene

menor afinidad por sus receptores. Una alternativa más es el uso de bloqueadores de canales de calcio, pues una pérdida en la regulación de este ion puede causar la muerte celular en el tejido nervioso.⁴ Algunos medicamentos más están siendo estudiados en Estados Unidos, entre los que se encuentran: xanomelina, mitamelina y AF-1028 que actúan sustituyendo a la acetilcolina en la sinapsis.⁴

Demencia vascular (DVa)

Es el segundo tipo de demencia más frecuente. Constituye de 15 a 30% de todos los casos de demencia; su mayor frecuencia es en el sexo masculino entre los 60 y 70 años de edad. Se presenta de 10 a 15% de los pacientes con EA.² Las personas con más alto riesgo son: los hipertensos, los ateroscleróticos, los que presentan enfermedad cardíaca isquémica y los que padecen diabetes mellitus.^{2,47} La causa primaria de esta demencia es la enfermedad cerebrovascular múltiple, que afecta en forma importante a los vasos de pequeño y mediano calibre produciendo lesiones en el parénquima cerebral en forma múltiple y extensa.²

El inicio de la sintomatología por lo general es brusco, seguido de varias etapas fluctuantes con rápidos cambios de la actividad del sujeto. El patrón de deterioro es irregular dependiendo de las regiones cerebrales afectadas, hay un deterioro de la memoria y una o varias alteraciones cognoscitivas.¹ Esta enfermedad es heterogénea, es por ello que existe una gran discrepancia en el uso de escalas para su clasificación.^{16,48} El DSM-IV tipifica a este tipo de demencias en: a) con ideas delirantes, b) con estado de ánimo depresivo y c) no complicado, siendo éste último el tipo predominante.

Anatomopatológicamente se observan cambios en la sustancia gris, así como en diversos núcleos y regiones subcorticales con desmielinización y gliosis.^{1,2,48} En el examen histopatológico macroscópico hay infartos múltiples que suelen ser bilaterales y afectan al tálamo, la cápsula interna, el globus pallidus y la sustancia blanca. En los vasos hay oclusión por placas arterioscleróticas o por tromboembolias.^{1,2,49}

Los criterios para el diagnóstico clínico también son diversos, empleándose prefijos de probable,

posible o definitivo tomando como base la evaluación del lenguaje, la memoria, y la capacidad visuoespacial entre otros.^{2,47,48} En cuanto al diagnóstico de gabinete la TC y la RM son las más sensibles para determinar la patología vascular cerebral, sumándose a los resultados de la SPECT, la PET y la espectroscopia, que aportan datos que se han tomado en cuenta para dar una tipificación diagnóstica por neuroimagen.^{47,48}

El tratamiento para esta enfermedad consiste en el control de los eventos ya citados como factores de riesgo para padecer esta enfermedad, así como el abandono del consumo de tabaco y alcohol, mejora la perfusión sanguínea cerebral y por ende el funcionamiento cognoscitivo.²

Enfermedad de Parkinson (EP)

A partir de 1970 esta enfermedad ha sido citada con una diversidad de términos, entre los que se mencionan: enfermedad de cuerpos de Lewy, demencia de cuerpos de Lewy, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, y la variante de la EA de cuerpos de Lewy.¹⁷

Es una enfermedad lenta y progresiva, que se presenta en cualquier parte del mundo. Se incrementó exponencialmente con la edad⁵⁰ y afecta de 150 a 200 personas por cada 100,000 habitantes.⁵¹ Su incidencia varía de acuerdo al área geográfica, es particularmente elevada, en áreas donde intervienen una diversidad de factores ambientales como son los tóxicos (metales pesados como aluminio, manganeso y cadmio) y pesticidas que dañan los ganglios basales, así como infecciosos entre otros tipos.^{14,52,53} Se encuentra propensión a padecer esta enfermedad en personas que están expuestas a campos magnéticos y eléctricos en forma constante.⁵⁴ Así también se citan como factores de riesgo: traumatismos craneales y abundancia de radicales libres.^{50,55} En poblaciones urbanas y rurales existe la correlación de esta enfermedad con la ingesta de agua sin filtrar.⁵⁶ Se ha asociado el tabaquismo en jóvenes con una disminución del riesgo de padecer EP.⁵⁷

Síntomas comunes se presentan en tres enfermedades aparentemente disímiles: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), EP y demencia de tipo EA y que se citan en un estudio de historia natural y

sobrevida de 14 pacientes confirmados con resultados postmortem y que incluyen: temblor (21%), rigidez asimétrica de miembros (50%). Después de tres años de instalados los síntomas de la enfermedad se encontraron signos extra piramidales incluyendo rigidez unilateral de miembros (79%), bradicinecia (71%), alteración postural (45%), distonía unilateral de miembros (43%), apraxia ideomotora (64%) (5B); así como dolor, disfagia, cambios de la personalidad, demencia, depresión y disminución de la olfacción,^{59,60} considerada esta última como una característica fenotípica del Parkinson familiar.⁶¹

La fisiopatología de la demencia de la EP se debe a los siguientes factores: 1) degeneración de los sistemas ascendentes subcorticales con pérdida neuronal de los sistemas dopaminérgicos nigroestriatales, 2) patología de cuerpos de Lewy acompañada de alteración cortical o límbica con pérdida de sinapsis y neuronas,⁶² 3) una combinación de estas lesiones, o patologías adicionales del SNC.⁶³ La acinecia y la corea llevan a la alteración del circuito de ganglios basales donde se observa una salida anormal de la información del tálamo a la corteza motora suplementaria, a la sustancia nigra y al núcleo subtalámico.^{61,63} El grado de deterioro cognoscitivo se debe a una disrupción de la conexión entre *girus dentado*, corteza entorrinal, núcleo septal, hipotálamo y área CAI.⁶⁴ Los hallazgos histopatológicos muestran cuerpos de Lewy en el sistema simpático y parasimpático; así como en el sistema nervioso entérico del tracto alimentario, plexos cardíaco, pélvico y médula adrenal,⁶⁵ neuritas de Lewy, marañas neurofibrilares atípicas, marañas fibrilares astrocíticas tau negativas (W, placas neuríticas, gliosis y neuritis en el área CA2 de hipocampo y amígdala.⁶⁴ En estudios utilizando anti-NACP de cerebros de pacientes con EP se encontró una fuerte inmunorreactividad en cuerpos de Lewy y neuritas degeneradas en el tallo cerebral.⁶⁷

A nivel molecular, se ha identificado un gen que codifica una proteína sinuclein - alfa en el gen autosómico dominante de una familia con EP, la cual produce una deficiencia bioquímica que causa la muerte selectiva de células dopaminérgicas.⁶⁷⁻⁶⁹ Para su diagnóstico son de gran utilidad los estudios de laboratorio de detección de olor que valoran la identificación y discriminación mediante presión

de botes.^{60,70} Los estudios de gabinete abarcan a: los Potenciales Evocados Olfatorios, que registran en sus componentes N1 y P2 latencias pronunciadas en los pacientes con EP; y presentan la utilidad de estos registros para valorar los efectos del tratamiento antiparkinsoniano, ya que se ha encontrado un mayor retraso en el tiempo de conducción de esta vía en aquellos que recibieron tratamiento.⁷⁰ La RM y TC ayudan a diferenciar los infartos pequeños profundos de los infartos territoriales en el Parkinson vascular⁷¹ y revelan daño en las áreas corticales de la convexidad de los lóbulos frontal, parietal y temporal. La PET y PET con trazadores diferencian a la EP de otras enfermedades atróficas sistémicas.^{72,73} La espectroscopía por resonancia magnética por emisión de protones (1 H-RMS) se ha utilizado para medir los niveles de N-acetilaspartato, creatin-fosfocreatina y colina en el putamen y globus pallidus de estos pacientes.⁷⁴ La tomografía computarizada por emisión de fotón único-iodobenzamide (IBZM-SPECT) se utiliza para predecir la respuesta a drogas dopaminérgicas.⁷⁶ Para el estudio de la bradicinesia oral y faríngea se usa la videofluorografía, donde se observa una disminución de la velocidad del tragado del bocado.⁷⁶

El tratamiento preventivo para la EP lo constituyen la terapia de reemplazamiento estrogénico en mujeres⁷⁷ y suplementos de vitamina D para compensar el hiperparatiroidismo que produce una hipercalcemia que da lugar a fracturas.⁷⁸

El tratamiento médico tradicional con L-Dopa y apomorfina se sigue utilizando;⁷⁵ así como los agentes nicotínicos, pues se ha descrito la pérdida de este tipo de receptores en estos pacientes con EP y AE.^{57,79} La depleción de magnesio es de utilización reciente para el tratamiento de EP como resultado de estudios realizados en la isla de Guam.⁵²

Entre los tratamientos neuroquirúrgicos que se manejan están: la estimulación talámica crónica del *globus pallidus* y del núcleo subtalámico que disminuyen el temblor.^{80,81} La palidotomía estereotáctica usada para la EP avanzada que mejora la bradicinesia, el temblor, la rigidez y la inestabilidad postural.⁸²⁻⁸⁵ El transplante neural mediante injerto de tejidos fetales como reconstituyente de la vía nigroestriatal y restaurador de la dopamina en este sitio, como un intento para disminuir los síntomas parkinsonianos.^{86,87}

La asistencia fisioterapéutica y ergoterapéutica en el manejo del estado de rigidez de los pacientes con EP es de gran utilidad, ya que mejora la calidad de vida de estos pacientes permitiéndoles una vida menos dependiente de la familia y de las instituciones de salud. Esto es importante pues la atención de estos pacientes causa gastos significativos en el sistema de salud de todos los países, debido a su curso progresivo crónico, prolongada duración, alta incidencia y un devastador pronóstico.

Enfermedad de Huntington (EH)

Es una enfermedad autosómica dominante; la descendencia de los enfermos de Huntington tiene 50% de posibilidad de padecer la enfermedad.^{1,18} En 1993 los estudios de patología molecular señalan el defecto genético primario de esta enfermedad, un trinucleótido elongado e inestable (CAG) en el primer exón de un gen IT15 (cromosoma 4p16.3) que se encuentra expandido en sus respectivos productos génicos.^{88,89} Este número de repetidos favorece una apoptosis, que se ve incrementada por la presencia de una mayor cantidad del aminoácido glutamina contenido en la huntintina, provocando que la proteasa apopain incremente su digestión, dando como resultado la degeneración neuronal.⁹⁰ La enfermedad se presenta tanto en hombres como en mujeres de todo el mundo entre los 30 y 40 años de edad, con menor frecuencia en jóvenes y en ancianos mayores de 85 años.¹ Su incidencia es de 1 en 10 000 habitantes. Una cistein-proteasa denominada huntintina considerada un sustrato de la apopain que utiliza como sustrato a la glutamina, produce muerte celular programada o apoptosis.

Su sintomatología se caracteriza por corea, cambios psiquiátricos como irritabilidad, ansiedad y deterioro intelectual, retardo y dificultad psico-motores sobre todo para realizar tareas complejas.^{1,18} Se considera una enfermedad devastadora no solamente por la progresión neurodegenerativa, sino también por el impacto en las familias de los enfermos con esta alteración. Debido a que durante el progreso de la enfermedad la demencia también avanza, la diferenciación de esta enfermedad y la de Alzheimer se hace por la alta incidencia de depresión y psicosis que presentan los pacientes con EH.²

Los hallazgos anatómopatológicos demuestran muerte neuronal en muchas regiones del cerebro y estructuras subcorticales, pero es más aparente en el *striatum* y núcleo caudado. La fisiopatología sugiere daños en la corteza frontal, alteraciones en los sistemas dopaminérgicos y colinérgicos, agregándose un hipometabolismo en ganglios basales, tálamo y corteza prefrontal.⁹¹ En estudios histopatológicos de cerebros de pacientes que padecieron EH se observa degeneración neuronal con reducción de su tamaño, densidad neuronal disminuida y aumento en la presencia de la glia.⁹² Las mutaciones mitocondriales juegan un papel importante en este desorden neurodegenerativo.⁹³

El diagnóstico de esta enfermedad se hace por electroforesis capilar analizando mutaciones de desórdenes genéticos.^{94,95} Los estudios de gabinete útiles para visualizar alteraciones en estructuras superiores del SNC son la TC, con la que se observan los ventrículos encajonados y la PET que detecta hipometabolismo del estriado.¹ Hasta el momento no se ha utilizado algún método diagnóstico que evalúe la vía olfatoria en estos pacientes; pero sería interesante hacerlo, ya que esta vía ha sido poco explorada.

El tratamiento de esta enfermedad requiere de programas multidisciplinados que atiendan tanto a los enfermos que padecen esta devastadora enfermedad, así como a sus familias.⁹⁶

Enfermedades por prión

Existe un grupo de enfermedades producidas por un agente que no contiene ADN ni ARN que se conoce como prión,² de las cuales existe poca información. Estas enfermedades se presentan en animales y en el hombre. En animales se citan entre otras, la enfermedad del rascado (*scrapie*) en ovejas y cabras, así como la encefalopatía espongiforme del bovino que ha proliferado endémicamente en el Reino Unido. En los humanos se describen cinco variantes Creutzfeldt-Jakob, una variante recientemente incluida en esta categoría es el Kuru;⁹⁷ la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Schneinker, el Insomnio fatal familiar y la Angiopatía cerebral amiloide PrP.

Las isoformas patológicas de la proteína prión en el SNC causan un grupo heterogéneo de enfer-

medades neurodegenerativas, algunas de estas presentan depósitos de amiloide, distinguiéndose de las normales por su relativa resistencia a la digestión con proteinasa K.⁹⁷ El gen para la isoforma fisiológica de esta proteína está codificada en el brazo corto del cromosoma 20 en humanos.⁹⁷

No se ha reportado hasta este momento alteraciones en la percepción de olfato en las enfermedades por prión y tampoco se encuentra citado el uso de alguna prueba que involucre esta vía y que apoye en su diagnóstico.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Es una encefalopatía espongiforme subaguda del grupo de enfermedades del sistema nervioso central, provocada por agentes transmisibles conocidos como "virus lentos", que son resistentes al hervido, formol, alcohol y rayos ultravioleta, pero se inactivan por la lejía o el autoclave. Puede transmitirse iatrogénicamente a través del trasplante de córneas y material quirúrgico infectados,¹ así como por inyección del factor de crecimiento humano^{1,2,98} o por la ingesta de carne de bovino infectada.^{99,100} Afecta a la población de la quinta década de la vida, aunque puede presentarse entre los 40 y 60 años de edad; tiene un componente familiar entre 10 y 15%.

El período de incubación de la enfermedad es variable, ya que puede ser tan corta como de 1 a 2 años o tan largo como de 8 a 16.^{1,2} Los síntomas prodrómicos de la enfermedad incluyen fatiga, ansiedad, problemas de apetito, sueño e incapacidad de concentración, para después de unas semanas instalarse la incoordinación, visión alterada, marcha anormal y movimientos mioclónicos, coreoatetósicos o balísticos, conduciendo rápidamente a la demencia que lleva a la muerte en un lapso de 6 a 12 meses; aunque también puede tardar años y cursar de un modo similar a otras demencias.^{1,2} En el resultado anatomopatológico de tejidos humanos con esta enfermedad, se ha encontrado una localización extracerebral en riñón, hígado y células epiteliales mucosas de intestino y estómago.¹⁰¹ El resultado histopatológico del tejido cerebral reporta extensa degeneración espongiforme en la neocorteza cerebral, tálamo, estriado y cerebelo especialmente en la capa granular, con astrocitosis asociada y marcada pér-

dida neuronal. Inmunohistoquímicamente hay placas PrP llamadas tipo Kuru que se extienden por todo el cerebro y cerebelo.¹⁰²

Existen criterios para el diagnóstico clínico tomando como base al mutismo acinético, descrito como síntoma que ayuda a la tipificación del diagnóstico como posible o probable.¹⁰³ En cuanto al diagnóstico de laboratorio, se encuentran elevadas enzimas neuronales como la enolasa neuroespecífica (≥ 35 ng/ml), la S-100 (≥ 8 ng/ml) y la proteína tau, así como la presencia de la proteína 14-3-3 que se usa como método de determinación específico cuando se sospecha de esta enfermedad.¹⁹

El diagnóstico de gabinete, se hace por electroencefalograma donde se observa en todos los casos estudiados actividad delta intermitente frontal, así como descargas periódicas puntiformes a menudo trifásicas y sincrónicas con frecuencia de 0.5 a 2 Hz.^{1,104} Se ha encontrado que la RM es de utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que se observan hiperintensidades de T2 en la sustancia gris, los ganglios basales y la corteza occipital.¹⁰⁵

Kuru

Enfermedad neurodegenerativa fatal del SNC que se presenta en tribus de las tierras altas de Nueva Guinea, donde el prión se transmite a través del canibalismo ritual.²

Enfermedad de Gertsmann-Straussler-Scheinker

Es una demencia progresiva familiar muy rara, produce degeneración espongiforme del cerebro caracterizada por la ausencia de respuesta inmune inflamatoria. Es causada por una mutación de la proteína prión produciendo la conversión de PrPM a PrPres.^{106,107} El diagnóstico de gabinete se realiza por RM, con la que se observan lesiones infartadas de la sustancia blanca. Por SPECT se detecta hipoperfusión sanguínea de la corteza cerebral.

Insomnio fatal familiar

Enfermedad priónica ligada a una mutación en el codón 178 del gen PRNP que resulta en sustitu-

ción del ácido aspártico por aspargina en la fase de acoplamiento a la metionina en la posición 129.¹⁰⁸ Se caracteriza clínicamente por insomnio con alteración de los sistemas autonómico, endocrino y motor. Neuropatológicamente presenta degeneración selectiva del tálamo.

Angiopatía cerebral amiloide

Enfermedad neurodegenerativa de reciente caracterización, que afecta solamente al SNC con algunas raras excepciones. Está relacionada con, depósitos de A beta, cuya densidad se incrementa durante los procesos de la edad avanzada y en EA, aunque se citan otros procesos como la encefalopatía espongiforme bovina y la diabetes tipo II, en los cuáles las proteínas solubles son depositadas en una forma fibrilar, altamente estable y específica^{109,110} mecanismos que podrían actuar en todas las amiloidosis cerebrales aún no han sido bien dilucidados.

Agradecimientos

Parte de este trabajo fue apoyado por los donativos: IN200197 del DGAPA y 25193N CONACYT.

Referencias

1. Valdez Miyar M. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Transtornos Mentales (DSM-IV). Ciencia y Cultura Latinoamericana S.A de C.V.; 1996. American Psychiatric Assoc. (1995): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DMS-IV, Versión Española de la 4a. Edición de la obra original en lengua inglesa. MASSON, S.A. Reimpresión 1996.
2. Kaptan HI, Saddock BJ. Sinopsis de Psiquiatría. Editorial Panamericana. 7a. Ed. 1997.
3. Mena LR, Rivera RH. La enfermedad de Alzheimer: una revisión. Rev Biomed Oct-Dic 1993;4:205-217.
4. Atención Médica. Revista de Actualización Médica. Traducción al Español de la revista original en inglés Patient Care. Intern Alliance Health Ed 1997;10:12-67.
5. Secretaría de Coordinación y Desarrollo S.S.A. 1989
6. Becerra PM, Zúñiga GC. Detección temprana de la enfermedad de Alzheimer en la consulta privada. Laboratorios Wyeth 1998;9-10.
7. Aquero TH, Fratiglioni L, Guo-Z, Viitanen M, Winblad B. Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. J Am Geriatr Soc 1998;46:444-452.
8. Meyer JS, Terayama Y, Konno S, Akiyama H, Margishvili GM, Mortel KF. Risk factors for cerebral degenerative changes and dementia. Euro Neurol 1998;39(Suppl 1):7-16.
9. Schamand B, Smit JH, Geerlings MI, Lindeboom J. The effects of intelligence and education on the development of dementia- a test of the brain reserve hypothesis. Psychol Med 1997;27:1337-1344.
10. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania smell identification test: a standarized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav 1983;32:489-502.
11. Laska M, Koch B, Heid B, Hudson R. Failure to demonstrate systematic changes in olfactory perception in the course of pregnancy: a longitudinal study. Chem Senses 1996; 21:567-571.
12. Caldewell G. Alzheimer Insights. Communi Lim 1997;2:M.
13. Perry R, McKeith I, Perry E. Lewis body dementia: clinical, pathological and neurochemical interconnections. J Neural Transm Suppl 1997;51:95-109.
14. León JB, Bermejo F, Molina JA. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson y su influencia sobre la prevalencia de esta enfermedad en estudios poblacionales. Neurología 1998;13:33-39.
15. Jobst KA, Barneston LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia. Int Psychogeriatr 1997;9(Suppl 1):191-222.
16. Morris JC, McKee Jr DW, Fulling K, Torack RM, Berg L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Ann Neurology 1998;24:17-22.
17. Lennox GG, Lowe JS. Dementia with Lewy bodies. Baillieres Clin Neurol 1997;6:147-166.
18. Klimek ML, Roho G, Young L, Succhowersky O, Trew M. Multidisciplinary approach to management of hereditary neurodegenerative disorder: Huntington disease. Axone 1997;19:34-38.
19. Weber T, Otto M, Bodner M, Zerr I. Diagnosis of Creutzfeld-Jakob disease and related human spongiformence phalopathies. Biomed Pharmacother 1997;51:381-387.
20. Cummings JL. Mini-Mental State Examination. JAMA 1993;269:2420-2421.
21. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and education level. JAMA 1993;269:
22. Bravo G, Herbert R, Int J. Age and education specific reference values for the Mini-Mental and modified Mini-Mental State Examinations derived from a non-demented elderly population. Int J Geriatr Psychiatry 1997;12:1008-1018.
23. Juva K, Makela M, Erkinjuntti T, Sulkava R, Ylikoski P, Valvanne J, Tilvis R. Functional assessment scales in detecting dementia. Age Ageing 1997;5:393-400.
24. Keefover RW. The clinical epidemiology of Alzheimer's disease. Neurol Clin 1996;14:337-351.
25. Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. Science 1997;278:407-411.

26. **Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL.** Olfaction in neurodegenerative disease: A meta analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998;55:84-90.
27. **Nordin S, Murphy C.** Impairment of sensory and cognitive olfactory function in questionable Alzheimers disease. *Neuropsychology* 1996;10:113-119.
28. J. Gerontol ser B Psychol Sci Soc Sci 1995;50:187-192.
29. **Feuerstein TJ, Seeger W.** Modulation of acetylcholine release in human cortical slices: possible implications for Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 1997;74:333-347.
30. **Lehéryc S, Hirsch EC, Cervera-Piérot PH, Hauw JJ, Javoy-Agid F, Agid Y.** Heterogeneity and selectivity of the degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain of patients with Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 1993;330:15-31.
31. **Kusiak JW, Izzo JA, Zhao B.** Neurodegeneration in Alzheimer disease. *Mol Chem Neuropathol* 1996;28:153-162.
32. **Morrison JH, Hof PR.** Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997;278:412-418.
33. **Lindner MD, Dworetzky SI, Sampson C, Loy R.** Relation of APP mRNA transcripts and levels of NGF and low-affinity NGF receptors to behavioral measures of age-related cognitive dysfunction. *J Neurosci* 1994;14:2282-2289.
34. **Tapia R.** Mecanismos celulares y moleculares de la neurodegeneración. V. Enfermedades neurodegenerativas: ¿mecanismos comunes de muerte celular? *Gac Med Mex* 1998;134:698-703.
35. **Anderton BH.** Changes in the brain in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1781-1792.
36. **Reyes G, García S, Mukaetova L, Wischik CM, Mena L.** Patología del bulbo olfatorio en la enfermedad de Alzheimer, estudio inmunocitoquímico. *Memorias del XL Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas* 1997;C141.
37. **Yamagishi M, Takami Sh, Getchell TV.** Ontogenetic expression of spot 35 protein (calbindin-D28K) in human olfactory receptor neurons and its decrease in Alzheimer's disease patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:132-138.
38. **Getchell TV, Rama KNS, Dhooper N, Sparks DI, Getchell ML.** Human olfactory receptor neurons express heat shock protein 70: age-related trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:47-56.
39. **Rubin EH, Storandt M, Miller P, Kinscherf DA, Grant EA, Morris JC, Berg L.** A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol* 1998;55:395-401.
40. **Detoledo ML, Morrell F, Wilson RS, Bennett DA, Spencer S.** Alzheimer's disease: *in vivo* detection of differential vulnerability of brain regions. *Neurobiol Aging* 1997;18:463-468.
41. **Wade JP, Mirsen TR, Hachinski VC, Fisman M, Lau C, Merskey LH.** The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987;44:24-29.
42. **Sakuma K, Nakashima K, Takahashi K.** Olfactory evoked potentials in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and anosmic patients. *Psychiatr Clin Neurosci* 1996;50:35-40.
43. **Murphy C, Nordin S, de Wijk RA, Cain WS, Polich J.** Olfactory evoked potentials assessment of young and elderly and comparison to psychophysical threshold. *Chem Senses* 1994;19:47-56.
44. **Evans WJ, Cui L, Starr A.** Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1995;293-301.
45. **Pierre LB, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF.** A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. *JAMA* 1997;278:1327-1332.
46. **Asthaana S, Baker LD, Tate PS.** Role of oestrogen in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Expert Opin Invest Drugs* 1997;6:1203-1209.
47. **López OL, Larumbe MP, Becker JT, Rezek D, Roden J, Klun W, DeKosky ST.** Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology* 1994;44:1240-1245.
48. **Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R.** Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992;42:473-480.
49. **Fillenbaum GG, Heyman A, Weish-Bohmer, Gearing M, Mirra SS, Mobs RC, Peterson BL, Piper CF.** Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease CERAD, Part XVIII. *Neurology* 1998;51:159-162.
50. **Shimojo IB.** The epidemiology of Parkinson's disease. *Bailleres Clin Neurol* 1997;6:55-68.
51. **Barbosa ER, Limongi JC, Cummings JL.** Parkinson's disease. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:769-790.
52. **Duriach J, Bac P, Duriach V, Duriach A, Bara M, Guiet Bara A.** Are age-related neurodegenerative diseases linked with various types of magnesium depletion? *Magnes Res* 1997;10:339-353.
53. **Okuda B, Iwamoto Y, Tachibana H, Sugita M.** Parkinsonism after acute cadmium poisoning. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:263-265.
54. **Savitz DA, Loomis DP, Tse CK.** Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health* 1998;53:71-74.
55. **Cadet JL, Brannock C.** Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems. *Neurochem Int* 1998;32:117-131.
56. **Marder K, Logroscino G, Alfaro B, Mejía H, Halirn A, Louis E, Cote L, Myeux R.** Environmental risk factors for Parkinson's disease in an urban multiethnic community. *Neurology* 1998;50:279-81.
57. **Tzourio C, Roeca WA, Breteler MM, Saldereschi M, Dartiques JF, López Pousa S, Manubens Bortaran JM, Alperovitch A.** Smoking and Parkinson's disease: an age-dependent risk effect? The Europarkinson Study Group. *Neurology* 1997;49:1267-1272.
58. **Wenning GK, Litvan J, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, Poewe W, Jellinger K, Chaudhuri K, D'Oihaberryague L, Perace RK.** Natural history and survival of 14 patients with cortico basal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:184-189.

59. Quinn NP. Parkinson's disease: clinical features. Baillieres Clin Neurol 1997;6:1-13.
60. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid to optimal discrimination criteria. Neurodegeneration 1995;4:93-97.
61. Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, Denson MA, Lang AE, Pfeiffer RF, Wszolek ZK. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. Neurology 1997;49:1262-1267.
62. Trojanowski JQ, Lee VM. Aggregation of neurofilament and alpha-synuclein proteins in Lewy bodies: implications for pathogenesis of Parkinson disease and Lewy body dementia. Arch Neurol 1998;55:151-152.
63. Gibb WR. Functional neuropathology in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997;38(Suppl 2):2-25.
64. Churandy A, Lees AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. Neurology 1997;49:1570-1576.
65. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of the autonomic nervous system in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997;38(Suppl 2):2-7.
66. Mizutani T, Inose T, Nakajima S, Kakimi S, Uchigata M, Ikeda K, Gambetti P, Takasu T. Familial parkinsonism and dementia with ballooned neurons, argyrophilic neuronal inclusions, atypical neurofibrillary tangles, tau-negative astrocytoid fibrillary tangles, and Lewy bodies. Acta Neuropathol Berl 1998;95:15-27.
67. Wakabayashi K, Matsumoto K, Takayama K, Yoshimoto M, Takahashi H. NACP, a presynaptic protein; immunoreactivity in Lewy bodies in Parkinson's disease. Neurosci Lett 1997;239:45-48.
68. Wood N. Genetic aspects of parkinsonism. Baillieres Clin Neurol 1997;6:37-53.
69. Schapiro AH. Pathogenesis of Parkinson's disease. Baillieres Clin Neurol 1997;6:15-36.
70. Barz S, Hummel T, Paull E, Majer M, Lang CJG, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. Neurology 1997;49:1424-1431.
71. Van-Zagte M, Lodder J, Kosseis F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients related to small deep infarcts and white matter lesions. Mov Disord 1998;13:89-95.
72. Moeller JR, Eldelberg D. Divergent expression of regional metabolic topographies in Parkinson's disease and normal aging. Brain 1997;120:2197-2206.
73. Autonini A, Leenders KL, Vontobel P, Missimer J, Psyila M, Gunther I. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. Brain 1997;120:2187-2195.
74. Federico F, Simone IL, Lucivero V, Illiceto G, De Mari M, Giannini P, Mezzapesa DM, Tarantino A, Lamberti P. Proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and typical parkinsonian disorders. Mov Disord 1997;12:903-909.
75. Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH. (123)IBZM binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy. Mov Disord 1997;12:898-902.
76. Clarke CE, Guilaksen E, Macdonald S, Lowe F. Referral criteria for speech and language therapy assessment of dysphagia caused by idiopathic Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1998;97:27-35.
77. Marder K, Tang MX, Alfaro B, Mejia H, Jacobs D, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia. Neurology 1998;50:1141-1143.
78. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. Neurology 1997;49:1273-1278.
79. Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for therapeutics. Drugs Aging 1997;11:206-228.
80. Krack P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal simulation in young onset Parkinson's disease. Brain 1998;121:451-457.
81. Hariz GM, Borgenholm AT, Hariz MI, Lindberg M. Assessment of ability/disability in patients treated with chronic thalamic stimulation for tremor. Mov Disord 1998;13:78-83.
82. Ondo WG, Jankovic J, Lai EC, Sankhla C, Khan M, Ben Aire L, Schwartz K, Grossman RG, Krauss JK. Assessment of motor function after stereotactic pallidotomy. Neurology 1998;50:266-270.
83. Shannon KM, Penn RD, Kroin JS, Adler CH, Janko KA, York M, Cox SJ. Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. Neurology 1998;50:434-438.
84. DeLong M. Neurosurgical approaches to movement disorders; present and future. Memoria del XLII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas 1999;S20:57.
85. Velasco F, Jiménez F, Brito F, Velasco AL, Velasco M. Estimulación eléctrica crónica de las radiaciones prelemniscas (Raprl) subtalámicas en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Memoria del XLII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas 1999;S24.
86. Mehta V, Spears J, Méndez Y. Neural transplantation in Parkinson's disease. Can Neurol Sel 1997;24:292-301.
87. Drucker CR, Madrazo I, Ostrosky SF, Shkurovich M, Franco R, Torres C. Adrenal medullary tissue transplants in the caudate nucleus of Parkinson's patients. Prog Brain Res 1988;78:567-574.
88. Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease: CAG genetics expands neurobiology. Current Opinion Neurobiol 1995;5:656-662.
89. Wellington CL, Ellerby LM, Hackam AS, Margolis RL, Trifiro MA, Singaraja R, McCutcheon K, Salvesen GS, Propp BM, Rowland KJ, Zhang T, Rasheed D, Roy S, Thomberry N, Pinsky L, Kakizuka A, Ross CA, Nicholson DW, Bredesen DE, Hayden MR. Caspase cleavage of gene products associated with triplet expansion disorders generates truncated fragments containing the polyglutamine tract. J Biol Chem 1998;273:9158-9167.
90. Arenas AD, Peñaloza R, Salamanca GF. Patología médica ocasionada por repetidos de trinucleótidos. Gac Med Mex 1999;35:53-65.
91. Jakowicz E, Halicka D, Paprocka K. Subcortical dementia and frontal lobe syndrome. Neurol Neurochir Pol 1997;31:977-987.

92. Rajkowska G, Selement LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:215-224.
93. Gruber MB, Muller U. Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders. *J Neurol Sel* 1998;153:251-263.
94. Le H, Fung D, Trent RJ. Applications of capillary electrophoresis in DNA mutation analysis of genetic disorders. *Mol Pathol* 1997;50:261-265.
95. Giovannone B, Sabbadini G, Di Malo L, Calabrese O, Castaldo I, Frontali M, Novalletto A, Squitieri F. Analysis of (CAG)n size heterogeneity in somatic and cell DNA from intermediate and expanded Huntington disease gene carriers. *Hum Mutat* 1997;10:458-464.
96. Klimek ML, Robs G, Young L, Schowersky O, Trew M. Multidisciplinary approach to management of a hereditary neurodegenerative disorder: Huntington disease. *Axone* 1997;19:34-38.
97. Weber T, Aguzzi A. The spectrum of transmissible spongiform encephalopathies. *Intervirologi* 1997;40:198-212.
98. Nakamura Y. The blood-born viral infections. *Rinsho Byori* 1998;46:107-118.
99. Gordon KA, Honstead J. Transmissible spongiform encephalopathies in food animals: human food safety and animal feed safety concerns for veterinarians. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1998;14:49-70.
100. Medicinal and other products and human and animal transmissible spongiform encephalopathies: memorandum from a WHO meeting. *Meeting Report . Bull World Health Organ* 1997;75:505-513.
101. Fournier J, Escaig HF, Billette de Villemour T, Robain O, Lasmezas CI, Deslys JP, Dormont D, Brown P. Distribution and submicroscopic immunogold localization of cellular prion protein (PrP^c) in extracerebral tissues. *Cell Tissue Res* 1998;292:77-84.
102. Takashima S, Tateishi J, Taguchi Y, Hirade S, Inoue H, Matsui Y, Furukawa H. Creutzfeldt-Jakob disease with a widespread presence of Kuru-type plaques after cadaveric dural graft replacement: an autopsy case. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37:824-828.
103. Otto A, Zerr I, Lantsch M, Weidehaas K, Riedemann C, Poser S. A kinetic mutism and classification criterion for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:524-528.
104. Hansen HC, Zschoke S, Sturenburg HJ, Kunzo K. Clinical changes and EEG patterns preceding the onset of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 1998;97:99-10.
105. Nomoto K, Murahashi M, Jirni T, Wakayama Y. Multiple solitary lesions in deep white matter in the early stage of Creutzfeldt-Jakob disease: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;376:528-31.
106. Karzmirski SL, Alonso DO, Coben FE, Prusiner SB, Daggett V. Theoretical studies of sequence effects on the conformational properties of a fragment of the prion protein: implications for scrapie formation. *Chem Biol* 1995;2:305-315.
107. Singh N, Zanusso G, Chen SG, Fujikoka H, Richardson S, Gambetti P, Petersen RB. Prion protein aggregation reverted by low temperature in transfected cells carrying a prion protein gene mutation. *J Biol Chern* 1997;272:28461-28470.
108. Rossi G, Maechi G, Porro M, Giaccone G, Bugiani M, Scarpini E, Searlato G, Molini GE, Sasanello F, Bugiani O, Tagliavini F. Fatal familial insomnia: genetic, neuropathologic, and biochemical study of a patient from a new Italian kindred. *Neurology* 1998;50:688-692.
109. Grignon Y, Colle MA, Hauw JJ. Amylose cerebrale. *Rev Prat* 1997;15:1793-1797.
110. Serpell LC, Sunde M, Blake CC. The molecular basis of amyloidosis. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:871-887.