
REVISION DE TEMA

TRASPLANTES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. UNA ALTERNATIVA PARA LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

R.I. Díaz P., J. Betancur J., L.C. Cadavid T.*

PALABRAS CLAVES: *Trasplantes. SNC. Enfermedades Neurodegenerativas.*

RESUMEN

Se presentan los antecedentes básicos en la investigación animal sobre trasplantes al sistema nervioso central que condujeron a la realización de los primeros implantes de médula suprarrenal al cerebro humano. Se hacen consideraciones sobre las posibilidades futuras de esta terapéutica en enfermedades Neurodegenerativas.

SUMMARY

The basic antecedents are presented at the animal's investigations about the central nervous system transplants which lead to the realization of the firsts implant of the adrenal medula to a human brain. Considerations about future possibilities have been made about this therapy in Neurodegeneratives diseases.

KEY WORDS: Transplants, C.N.S. Neurodegenerative diseases.

INTRODUCCION

Nunca antes en la historia de la Medicina se habían realizado trasplantes en el sistema nervioso central, y desde 1987, hablar de ello dejó de ser un mito. Los resultados de las investigaciones, publicadas por el grupo de México y liderado por Ignacio Madrazo (1), sobre los primeros injertos de médula suprarrenal al cerebro, hicieron realidad un sueño que se había gestado un siglo atrás.

Desde entonces hay un interés cotidiano sobre el tema y una verdadera nube de controversias se ha levantado a nivel internacional. En dos años y medio transcurridos desde 1987 se han realizado alrededor de 200 implantes en el sistema nervioso central.

Para entender esta alternativa terapéutica es menester recordar las bases racionales, históricas y experimentales que hicieron realidad esta nueva época cuando básicamente lo que se ha logrado es ampliar el horizonte de las ciencias neurológicas.

ANTECEDENTES

Es clásico en neurología admitir que las neuronas no pueden regenerarse en los mamíferos adultos, ya que el desarrollo orgánico del sistema nervioso ha llegado a su término en la pubertad. Sin embargo los axones de los nervios periféricos pueden experimentar regeneración después de lesionarse.

De esta verdad surgió la necesidad de modificar y de ayudar al comportamiento de la estructura básica del sistema nervioso central ante las lesiones y si el cuerpo

* Dr. Rodrigo I. Díaz P.
Instructor Servicio de Neurología y Neurocirugía
Instituto de Ciencias de la Salud CES -
Hospital General de Medellín

Dr. Jorge Betancur J.
Cirujano General - S.S.S.A.

Dr. Luis Carlos Cadavid T.
Neurocirujano Estereotáxico
I.S.S. - Medellín - Colombia

celular de una neurona muerta jamás es reemplazada, una posibilidad es llevarla desde el exterior a través de un trasplante.

En 1890, Gilman Thompson de la Universidad de Nueva York en un audaz experimento trasplantó corteza cerebral de gatos a corteza de perros pero a pesar de sus esfuerzos no consiguió que sobreviviera ninguna neurona.

En 1903, Elizabeth Hopkins de la Universidad de Chicago trasplantó corteza cerebral de ratas de 10 días a ratas de la misma edad, encontrando que había 10% de neuronas sobrevivientes.

En 1940, Le Gross Clark, de la Universidad de Oxford implantó corteza embrionaria de conejos a conejos de seis semanas de edad, colocadas en el sistema ventricular, la mayoría de estas células lograron su madurez.

Después de un silencio científico de varias décadas, producto del escepticismo, renace el interés en la Universidad de Purdue en 1971 con Gopal Das y Joseph Altman, quienes después de varios años de experimentación animal con material radioactivo, establecen el principio general de que el tejido cerebral embrionario tiene las máximas posibilidades de sobrevivir durante el período en que las neuronas se multiplican y migran.

En 1973, Geoffrey Raisman estudiando el septum y la fimbria de mamíferos adultos observó que las neuronas de estos sistemas eran capaces de reconstruir unas nuevas conexiones después de lesionarse.

Ya para entonces, Hornykiewicz y su grupo había demostrado en 1960 que la enfermedad de Parkinson se debía a la falta de Dopamina en la sustancia negra, y entre 1972 y 1985 se exploró ampliamente en el modelo animal (la rata) la posibilidad de mejoría de la enfermedad a través de los implantes al sistema nervioso central. Durante una década y en forma intensiva, tres grupos estuvieron dedicados al estudio de "Parkinson experimental": Stenevi y Björklund en Suecia, Freed Wyatt en el N.I.H. y el grupo de Michael Le Moal en Purdue.

ENFERMEDAD DE PARKINSON:

Un millón de personas con 50.000 nuevos casos cada año, la convierte en el desorden neurodegenerativo número uno (2)

Esta entidad tiene características patológicas y neuroquímicas bien definidas: degeneración de las células dopaminérgicas en la sustancia nigra con agotamiento

to secundario de dopamina en el núcleo caudado, aunque la administración exógena de L-Dopa mejora parcial y temporalmente los problemas motores, la enfermedad avanza inexorablemente hasta dejar completamente incapacitados y dependientes a los pacientes. Es necesario, una nueva forma de terapia, inclusive se ha sugerido que el tratamiento con levodopa acelera la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigro estriatales en los pacientes con Parkinson, a través de una auto-oxidación de levodopa que produce sustancias citotóxicas, radicales libres y quinones (3, 4).

A nivel experimental se ha utilizado un modelo de esta enfermedad, lo cual se ha logrado con la inyección de la toxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) que destruye la sustancia nigra, que emite al neostriatum fibras portadoras de dopamina. La inyección bilateral produce incapacidad para movilizarse y para comer y beber y el animal muere si no se le administran cuidados intensivos. Cuando se inyecta en un solo lado, la rata desarrolla asimetría de postura y movimiento: se encorva ipsilateralmente a la lesión, al ser estimulado el comportamiento rotacional.

Independientemente por su lado el grupo del NIH y el grupo de Suecia encontraron que el trasplante de neuronas productoras de Dopamina (SNF) tomadas de los embriones de ratas, en el neostriatum denervado eliminaba la asimetría de movimiento durante al menos seis meses.

Posteriormente se encontró que algunos drogadictos al utilizar una sustancia llamada MPTP desarrollaron un síndrome de Parkinson. Al inyectar esta sustancia a roedores y primates se produjo degeneración de la sustancia nigra y los primates desarrollaron signos de Parkinson; al colocarles injertos de tejido striatal fetal estos signos desaparecieron.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

32 millones de personas presentarán esta enfermedad en el año 2.000. Se produce una degeneración de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de la parte centromedial del globus pallidus con déficits en la memoria y pérdida progresiva de las funciones cognitivas en una persona alerta.

Para simular la enfermedad de Alzheimer en la rata se seccionan las fibras colinérgicas que van desde la zona septal media al hipocampo, con lo cual se produce un deterioro en la capacidad de aprendizaje. Björklund et al encontraron que la inyección de neuronas embrionarias septales restituía en las ratas la capacidad de aprendizaje en los laberintos de entrenamiento (5).

Análisis histológicos posteriores confirmaron la supervivencia de tales injertos y un aumento en la acetilcolina, y colina acetil transferasa en las regiones alrededor del injerto.

MEDULA ESPINAL:

Shirres en 1905 trasplantó una médula espinal de perro a un paciente con paraplejía.

La experimentación continuó utilizando fragmentos de nervio periférico en el nivel de la médula lesionada. En la década pasada se iniciaron los trasplantes de tejido nervioso embrionario a la médula espinal, observándose supervivencia y desarrollo de las neuronas.

Björklund et-al tomaron células embrionarias del tronco cerebral y las llevaron a la médula espinal en ratas adultas con sección completa. Las células embrionarias inyectadas bajo la lesión sobrevivieron al trasplante, produjeron serotonina y emitieron prolongaciones haciendo conexiones con las neuronas del huésped.

Aunque no se logró la continuidad de la médula espinal, se restauraron funciones neurovegetativas como los reflejos sexuales.

La revisión de la literatura muestra que el grado de supervivencia, la profundidad de la integración anatómica y la conectividad de los trasplantes embrionarios están directamente relacionados con la extensión de la lesión medular producidos en el sitio del trasplante.

Los estudios de Pallini en Roma (6), sugieren que los implantes de tejido embrionario podrían actuar potencialmente como relevos recibiendo axones regenerados de la médula huésped restituyendo la inervación medular. Continúa siendo el obstáculo principal la falta de una orientación específica de la reinervación medular.

En 1989, Szeifert (7) y colaboradores muestran los resultados en los cuales se trasplantaron fragmentos medulares de embriones de conejos de 20 días de edad e incubados durante una semana, en médulas espinales hemiseccionadas y en médulas intactas de conejos adultos. Los cambios morfológicos en el sitio de la intervención fueron investigados con microscopios de luz y electrónicos a las 3, 12 y 29 semanas posterior a la implantación. En 80% de los animales hubo éxito. Los injertos crecieron en volumen, las células maduraron, y aparecieron muchos nuevos procesos neurales con mielinización y formación de sinapsis. Estos hallazgos indican la supervivencia, maduración e integración de los injertos embrionarios de médula espinal en lesiones medulares adultas.

TRAUMA:

Algunos laboratorios han demostrado que cuando trasplantan corteza fetal a roedores traumatizados, esta corteza sobrevive y establece conexiones con el huésped. Asimismo animales que han recibido corteza fetal frontal en sitios previamente lesionados, se comportan mejor que los no trasplantados pero no tan bien como los controles.

ENVEJECIMIENTO:

Se observa que el trasplante de tejido mesencefálico embrionario en animales envejecidos mejora la coordinación motora. Igualmente los injertos de tejido septal al hipocampo en forma bilateral mejoran notablemente las habilidades de orientación espacial.

HORMONAL:

Las ratas que son genéticamente deficientes en vasopresina desarrollan diabetes insípida crónica. Cuando se trasplantan fragmentos de área preóptica fetal de ratas normales al III ventrículo, la diabetes insípida mejora; a través de técnicas inmunohistoquímicas se conoce la viabilidad del injerto, constituyéndose un excelente ejemplo de cómo esta alternativa corrige un defecto mediado genéticamente.

Otro ejemplo lo constituye la rata genéticamente deficiente de hormona liberadora de gonadotropina, con hipogonadismo y esterilidad. Después del trasplante de área preóptica fetal se muestra cómo estas ratas hacen pareja y son capaces de reproducirse normalmente.

Inclusive cuando se ha trasplantado la totalidad de la glándula hipófisis, ésta ha sobrevivido y corrigiendo las anomalías hormonales, quedando bajo control hipotalámico (8).

Otros defectos genéticos como el temblor también se han explorado en la rata temblorosa que es genéticamente deficiente en mielina y la que pudiera tener es además deficiente en la proteína básica mielínica, así que se puede distinguir fácilmente la mielina normal de la que se produce en estas ratas.

Cuando se trasplantaron células humanas o de cerebro murino al cerebro de estos animales, fueron capaces de migrar desde el sitio de implantación y formaron una mielina bien organizada alrededor de los axones de las neuronas intrínsecas, sin producir una respuesta inmu-

notológica o inflamatoria. Este es un ejemplo en el cual el injerto con su componente glial es el factor más importante.

Y el ejemplo más dramático de la habilidad de las células trasplantadas para insertarse en el parenquima cerebral para recibir un impulso sinóptico maduro lo constituye el experimento ahora clásico y corroborado en múltiples ocasiones, de las ratas con ataxia heredo degenerativa.

Cuando a la edad de 4-5 meses el cerebro de estas ratas, que no tienen células de Purkinje, se les inyecta células de Purkinje de rata normal, se observa la migración de estas células hacia la capa molecular, recorriendo una distancia de 600 micras desde el sitio de la inyección y colocándose en conexión con las capas intrínsecas del cerebelo. (9)

En las investigaciones sobre el dolor, también se ha injertado tejido adrenal a la materia gris periacueductal, observándose respuestas atenuadas a estímulos dolorosos.

ENSAYOS CLINICOS:

Con estos antecedentes racionales, históricos y experimentales se iniciaron en Medellín, Colombia, los implantes de médula adrenal al núcleo caudado en julio 23 de 1987. Posteriormente se realizaron en Bogotá y Barranquilla, para un total de 13 trasplantes en Colombia hasta 1989.

La experiencia colombiana fue informada en el simposio internacional sobre trasplantes neurales en Madrid, España en 1989, donde se debatió el tema intensamente (10). Posteriormente en Medellín, Colombia, en septiembre de 1989, en el simposio sobre la enfermedad de Parkinson, donde se volvió a presentar la controversia causada con los implantes al sistema nervioso central.

TECNICA QUIRURGICA:

Dos pacientes fueron injertados con método de cirugía estereotáxica con el equipo de Cadavid. En los otros 9 pacientes se utilizó la técnica empleada por Madrazo-Navarro y Drucker - Collins y colaboradores en México. Bajo anestesia general y en decúbito lateral izquierdo, con la cabeza rotada 45 grados hacia arriba, se hacían los procedimientos simultáneamente lumbotomía y craneotomía, se extraía la médula adrenal, se hacía la corticotomía de 3 cm, se colocaban los separadores de

cerebro y la resección de fragmentos del núcleo caudado. A través del cuerno frontal derecho se colocaba posteriormente el injerto de médula adrenal en pequeños fragmentos. Se enviaban muestras del material implantado para análisis histológico. El cierre se hacía con planos asegurando la hemostasia del paciente.

La incisión en la corteza cerebral y la implantación del injerto se realizó con técnica microquirúrgica.

MEDULA SUPRARRENAL:

La elección de la médula suprarrenal para implantes nerviosos no es casual; obedece a varios factores más o menos importantes, tanto anatómicos como funcionales. (11)

En primer lugar, la médula adrenal es el mayor acúmulo de células nerviosas por fuera del sistema nervioso central en mamíferos; en efecto, dicha estructura ectodérmica, derivada de la cresta neural, está compuesta de células cromafines íntimamente emparentadas con el sistema nervioso autónomo (12), y productoras de catecolaminas derivadas de la tirosina y la DOPA (15): dopamina, noradrenalina, adrenalina, ácido hidroxifenilacético, ácido hidroximandélico (13). Se calcula que cada gramo de médula almacena 3-4 gr de adrenalina y 1 mgr de dopamina (13). (Una glándula suprarrenal pesa de 3 a 6,5 gramos) (13) (14).

En segundo lugar, las células cromafines de la médula, cuando inmaduras, albergan en su estructura la multipotencialidad de evolucionar a diferentes grados de especialización, lo cual les permite asumir diferentes funciones según las condiciones.

En tercer lugar, la médula suprarrenal es una estructura doble en todos los mamíferos; excepcionalmente falta una de ellas, lo cual permite la exéresis unilateral, sin afecciones consecuentes. (Por ello siempre antes de practicar adrenalectomía para implantes, se ejecuta un TAC que confirma la presencia de dos glándulas).

En nuestra experiencia local, hemos tomado la glándula suprarrenal derecha, lo cual ha facilitado la simultaneidad del acto quirúrgico en cabeza y abdomen. De allí que la lumbotomía extraperitoneal derecha sea el abordaje de elección.

Dada la gran irrigación de la glándula (16), se recomienda adrenalectomía total para evitar sangrados postoperatorios. Obviamente, en el acto quirúrgico el manejo de la adrenal ha de ser muy cuidadoso para no lesionar con laceraciones o hematomas las células a implantar.

Insistimos en la lumbotomía por dos razones. Primero, porque técnicamente el acceso por laparotomía mediana o transversa es difícil y tedioso (17); además, los pacientes con enfermedad de Parkinson, tanto debido al tratamiento como a la misma enfermedad, son severamente constipados, y el íleo adinámico subsecuente a la laparotomía empeoraría mucho ésto. Segundo, porque en la posición decúbito lateral izquierdo, el equipo de cirugía general y el de neurocirugía pueden iniciar el acto operatorio simultáneamente, de tal manera que al momento de tener disecados los fragmentos de médula, ya está preparado el lecho receptor en el ventrículo lateral. En el caso de implante estereotáxico, esta última recomendación no es tan importante, puesto que el acceso a la sustancia nigra no lleva mucho tiempo.

Una vez practicada la adrenalectomía, en la mesa de disección se separa la médula de la corteza con técnica macroscópica. Aunque el grupo de México practica microdisección, en nuestra práctica de anfiteatro hemos logrado una precisión del 100% haciéndolo macroscópicamente, lo cual hemos comprobado con estudios histológicos de control. Algunos autores atribuyen cambios en el postoperatorio a la contaminación con corteza de la médula implantada (18), nosotros pensamos, con otros autores (19), que dichos cambios son secundarios a la liberación de catecolaminas en el sistema nervioso central (20).

Tampoco hemos utilizado infusiones preservativas de la glándula extirpada, ni soluciones de almacenamiento temporal; ni unas ni otras han demostrado suficiente beneficio, aunque hay quienes las recomiendan (21).

En nuestra experiencia local no se han presentado complicaciones intra ni postoperatorias inherentes a la suprarrenalectomía.

EVOLUCION:

Se logró hacer seguimiento a 11 pacientes.

En ellos se encontró una mejoría en el temblor en 7 en los primeros 6 meses de evolución y luego en un 57%, a los 12 meses de seguimiento la rigidez tuvo una respuesta similar al temblor. Los demás parámetros clínicos mostraron una mejoría menor, respecto a los anteriores. Los signos clínicos que mostraron menos mejoría fueron escritura y la postura en 27% y 57% en los primeros 6 meses y luego en un 28% de los casos en los 12 meses de evolución para ambos signos clínicos se pudo observar que hubo mejoría como mínimo de un grado en 8 pacientes; tres pacientes no mostraron ningún cambio de su enfermedad durante los 12 meses de evolución. Respecto a la cantidad de

L-Dopa requerida, hubo una reducción en la necesidad de este medicamento en un 72% de los casos y que la cantidad de L-Dopa se redujo en 2/3 partes. En los dos casos que recibieron el injerto con técnica estereotáctica, no hubo mejoría clínica alguna (10).

ANALISIS:

Los resultados de estudios piloto con autotrasplante de médula suprarrenal al cerebro como el de Allen y colaboradores (20) en el cual hay seguimiento de 18 pacientes durante 1 año, muestran que los pacientes ancianos con deterioro cognitivo persistente no deberían incluirse en más estudios hasta que se establezcan claramente los beneficios de estos procedimientos.

La persistencia y clara mejoría observada en pacientes jóvenes requiere de estudios más controlados con el propósito de conformar estos resultados y evaluar el efecto del procedimiento sobre la progresión natural de la enfermedad de Parkinson.

Asímismo se requiere mayor análisis del material de autopsia obtenido en pacientes que fallecieron posterior al trasplante.

En el caso reportado por Hurtig (22) los resultados demostraron que las células cromafines trasplantadas sobrevivieron 4 meses en el huésped con cambios cuantificables en los receptores dopaminérgicos.

Es necesario escoger con mayor exactitud el sitio donde se va a colocar el implante, ya que como lo demuestra Kish (23) y lo corrobora Backlund (24), es el putamen y particularmente sus porciones caudales el sitio más apropiado para la aplicación intraestriatal de injertos productores de dopamina, en pacientes con enfermedades de Parkinson.

Ahora que se ha aprobado la utilización de tejido fetal como fuente de injertos en los Estados Unidos y otros países, se han comenzado los ensayos clínicos con esta fuente de injertos (25).

Lindrall y posteriormente Hitchcock (26) han reportado mejoría marcada utilizando neuronas dopaminérgicas fetales humanas, colocadas en el caudado y en el putamen a través de métodos esterotácticos, hay verificación de estos resultados a través de medidas objetivas de aumento de velocidad de movimiento.

FUTURO:

Dejó de ser un mito hablar de trasplantes en el sistema nervioso central (SNC) desde 1985 (27), especialmente después del gran aporte del grupo de Madrazo-Navarro en México.

Aunque si bien es cierto que sus resultados no han podido reproducirse con exactitud en otros centros de diferentes partes del mundo, la situación actual de los trasplantes en el sistema central nervioso dista mucho de ser la que era antes de 1985. El caudal de información obtenida desde entonces y la que sigue apareciendo han hecho de esta alternativa, como dice Striellan JW (28), "un nuevo campo emergente dedicado a la reconstrucción de los déficits del sistema nervioso central con reemplazo de tejidos funcionantes".

En la actualidad ya no se cuestiona la posibilidad de esta alternativa. Ahora hay que dar respuestas cruciales para el futuro de los trasplantes clínicos. Como ha sucedido con otros trasplantes (riñón, corazón, pulmón y corazón-pulmón) se están reestructurando las técnicas, se está produciendo acumulación de resultados y se reformulan otras hipótesis.

Con el progreso de la inmunobiología de trasplantes (al sistema nervioso central) será más efectiva la utiliza-

ción de injertos de neuronas humanas en diferentes enfermedades neurodegenerativas como en el Parkinson, Alzheimer, Huntington y otras.

Va no parece un sueño pensar que los humanos podamos reparar y cambiar las neuronas cada que sea necesario (29).

Así como algunos pájaros cantores, como el canario, cambian cada año sus neuronas viejas por otras nuevas que se movilizan desde el sistema ventricular hasta el centro vocal superior en la región frontal (30); el ser humano con los implantes de neuronas podrá reemplazar las neuronas viejas o enfermas por otras embrionarias capaces de mantener el funcionamiento adecuado de cada región del cerebro.

Podremos entonces, dar respuesta a aquella vieja pregunta de: "Puede el cerebro entender al cerebro?".

REFERENCIAS

- Madrazo I, Drucker-Collin R, Díaz V, et al: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 316 (14): 831, 1987.
- Belgado JM; Billo JM: Care of the patient with Parkinson's disease: surgical and nursing interventions. *J Neurosci Nurs* Jun 20 (3): 142-50.
- Graham DG: *Mol Pharmacol* 14: 644-653, 1978.
- Melamed E; *Arch Neurol* 43: 402-405, 1986.
- Bjorklund A, Åsago FH: Grafts of fetal septal cholinergic neurons to the hippocampal formation in aged or fimbria-fornix formation-lesioned rats. *Ann NY Acad Sci* 495: 129, 1987.
- Pallini R, Fernández E, Sangliano C et al: *J Neurosurg* 76: 54-62, 1989. Studies on embryonic transplants to the transected spinal cord of adult rats.
- Szofor E.: Spinal cord transplantation. *Surg Neurol.* 32: 279-280, 1989.
- Tulipan BN, Zacur MA, Allen GS: Pituitary Transplantation Part 1. *Neurosurgery* Vol 16, No. 3 331-335, 1985.
- Sotelo G, Alvarado-Mallat FM; Cerebular Transplantation in adult mice with hereditodegenerative ataxia. *Ann NY Sci* 495: 242, 1987.
- Calaffa H, Bustamante E, Cadavid LC, Díaz Posada R y Usta E. Experiencia Colombiana en trasplante de Médula Suprarrenal a núcleo caudado derecho en la enfermedad de Parkinson. Ponencia en Madrid, España en el Congreso sobre trasplantes neurales, 1989. En Prensa.
- Riopelle RJ. Adrenal Medulla autografts in Parkinson's disease: A proposed Mechanism of action. *The Can. J. Neurol. Sci*; 15: 366-379, 1989;
- Testut L, Jacob O: Anatomía Topográfica, Salvat Editores. Octava Edición. Barcelona, 1979. Tomo II.
- Houssay BA. Fisiología Humana. Editorial El Ateneo. Cuarta Edición. Buenos Aires, 1972.
- Robins S: Tratado de Patología. Editorial Interamericana Tercera Edición. Mexico, 1978.
- Freed WJ, Morris JA, Spoor E, Hoffer BJ, Olson L, Seiger A y Wyatt RJ: Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behaviour. *Nature* Vol. 292, 23 July 1981.
- Nyhus L, Baker R: El dominio de la cirugía. Editorial Panamericana. Buenos Aires, 1989, Tomo 2.
- Vélez H, Borrero J, Restrepo J. Fundamentos de Medicina. Segunda Edición. Endocrinología. Arturo Orrego. CIB. 1986. Medellín.
- Penn R, Goetz C, Tanner C: The adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease. *Neurosurgery*; Vol. 22, No. 9 part 1, 1988.
- Jancovic J, Grossman MB, Goodman C, Pirozzolo I: Clinical biochemical and neuropathologic findings following transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease. *Neurology*; 39: 1227-1234, 1989.
- Allen GS, Burns S, Tulipan N, Parker RA. Adrenal Transplantation to the caudate nucleus in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, Vol 46, May 1989.
- López-Lozano JJ, Brera B, Abascal J, Bravo G; Preparation of adrenal medullary tissue for transplantation in Parkinson's disease: a new procedure. *J Neurosurg* 71: 452-454, 1989.
- Hurtig H, Joyce J, Sladek JR, Trojanowski Jq. Postmortem analysis of adrenal-medulla-to-caudate autograft in a patient with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 25 (6): 607-614, 1989.
- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 7 Apr 1989; 319 (14): 879-89.
- Backlund Erik-Olof. Transplantation to the brain: a 16 years' perspective. *British Journal of Neurosurgery* (1989); 3, 627-631.
- Parkinson's Disease UPDATE. Vol. 8 N° 64. October, 1988
- Hitchcock E.: Parkinson's Disease UPDATE. Vol. Human fetal tissue implants to treat Parkinson's disease underway in Britain. Vol 9, No. 59. May, 1988.
- Backlund Erik-Olof, Granberg Per-Olga, Hamberger B: Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg* 62: 199-179, 1985;
- Striellan JWW: Transplantation immunobiology in relation to neural grafting: lessons learned from immunologic privilege in the eye. *Int J Dev Neurosci* 1989, 6(6) 497-511;
- Mampalam TH, González M, Weinstein P, Sharp F: Neuronal changes in fetal cortex transplanted to ischemic adult rat cortex. *J Neurosurg* 69: 904-912, 1986.
- Nattabshin F: Del canto de los pájaros a la neurogénesis. Investigación y Ciencia. Edición Española de Scientific American No. 151. Abril de 1989.

Reprint requests to:
Rodrigo I. Díaz Posada
A.A 319, Medellín, Colombia - South America.