

11261
Zej
7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

RECUPERACION DEL POTENCIAL PROVOCADO AUDITIVO DE TALLO
CEREBRAL EN RATAS CON LESION DEL COLICULO INFERIOR,
MEDIANTE EL TRANSPLANTE DE TEJIDO FETAL HOMOLOGO

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS
EN EL AREA DE FARMACOLOGIA

PRESENTA EL M.C. JUAN GUILLERMO CORNEJO CORTES

CIUDAD UNIVERSITARIA, D.F.

MEXICO, 1989

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

1	TRANSPLANTES DE TEJIDO CEREBRAL	
	I ANTECEDENTES HISTORICOS	1
	II ASPECTOS METODOLOGICOS	
	1. Colocación del trasplante	5
	2. Edad del sujeto donador	6
	3. Edad del sujeto receptor	8
	III ASPECTOS INMUNOLOGICOS	10
	IV AVANCES RECIENTES	
	a) Aspectos morfológicos	14
	b) Aspectos funcionales	19
	c) Aspectos electrofisiológicos	24
	d) Potenciales provocados del tallo cerebral	26
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
3	OBJETIVOS DE TRABAJO E HIPOTESIS	36
4	MATERIAL Y METODOS	38
5	RESULTADOS	
	Descripción de los PPATC en animales intactos	42
	Efecto de la destrucción del colículo inferior sobre el PPATC	47
	Efecto del trasplante del colículo inferior fetal al sitio de la lesión	51
6	DISCUSION	57
	CONCLUSIONES	63
	REFERENCIAS	64

RECUPERACION DEL POTENCIAL PROVOCADO AUDITIVO DE TALLO CEREBRAL EN RATAS CON LESION DEL COLICULO INFERIOR, MEDIANTE EL TRANSPLANTE DE TEJIDO FETAL HOMOLOGO.

Los trasplante de tejido nervioso se realizan desde finales del siglo pasado (1). Inicialmente, se consideraba que la capacidad regenerativa del sistema nervioso central (SNC) era muy limitada (2). Es hasta la década pasada que se reporta la viabilidad de células de ganglios sensoriales transplantadas al SNC adulto (3). Posteriormente se confirman conexiones funcionales establecidas entre el trasplante y el huésped (4). Los potenciales provocados auditivos del tallo cerebral (PPATC) constituyen fenómenos eléctricos que se generan como respuesta a la estimulación de la vía auditiva y proporcionan información acerca de la integridad de esa vía (6); por ello, se escogió al PPATC como modelo para la evaluación de la función del trasplante. El ratas Wistar machos, de 200 gramos, se dividieron en 2 grupos, a las del grupo I se les destruyó quirúrgicamente el colículo inferior y a las del grupo II, además de la lesión, se les transplantó la región homóloga obtenida de fetos de 17 días de edad gestacional. A todas ellas se les registró el PPATC en 4 condiciones: testigo, lesión, y recuperación a las 4 y 8 semanas. En ambos grupos, la lesión produjo la desaparición de las ondas rápidas 6, 7, y 8, así como de la onda lenta; en el grupo II se observó una recuperación de los parámetros estudiados a las 8 semanas posteriores al trasplante. El examen histológico mostró el trasplante con abundantes neuronas separadas del tejido huésped por una interfase constituida por una zona de glía. El estudio nos sugiere que el trasplante de colículo inferior fetal es capaz de integrarse al tejido huésped e inducir una recuperación del PPATC.

II. TRANSPLANTES DE TEJIDO CEREBRAL

II. ANTECEDENTES HISTORICOS

La respuesta de las neuronas y en general del sistema nervioso para regenerar sus conexiones, es un problema que ha preocupado al hombre desde el siglo pasado. Por los estudios de los primeros investigadores, se consideró que la capacidad del sistema nervioso central para regenerarse era muy limitada. Esta limitación se ha explicada de diferentes maneras: Cajal (1928) hace notar la ausencia de elementos (tipo células de Schwann) capaces de guiar a las células en crecimiento. Clark (1942, 1943) propuso que la densidad y la textura del sistema nervioso central son incompatibles con el crecimiento axonal. Otros autores lo atribuyen a la formación de cicatrices gliales y más recientemente, a la formación de abundantes sinapsis anormales que detienen el crecimiento de los brotes a través de la lesión (Bernstein y Bernstein, 1971).

Feringa y col (1973, 1975) y Ferry y Riches (1974), propusieron una interesante teoría basada en la autoinmunización post-traumática: de acuerdo con ellos, la lesión expondría antígenos secuestrados normalmente y la reacción alérgica podría causar la degeneración de los brotes regenerativos.

Los primeros intentos por transplantar tejido nervioso se remontan a finales del siglo pasado. Thompson (1890) y Saltykow (1905) son probablemente los primeros en reportar el trasplante de tejido del SNC adulto. Del Conte (1907) fué el

primero en intentar el trasplante del tejido embrionario al cerebro del mamífero. Marinresco y Minea (1907) y Ranson (1914), los primeros en transplantar tejido nervioso ganglionar al SNC de mamíferos. En general, los resultados de estos estudios tuvieron poco éxito. Del Conte llegó a la conclusión de que el cerebro era un sitio desfavorable para recibir trasplantes. Otros reportes con resultados negativos fueron publicados por Altobelli (1914), Willis (1935), Gleen (1955) y Wenzel y Barthier (1969). Sin embargo, algunos investigadores tuvieron resultados exitosos; por ejemplo, Ranson (1914) y Tidd (1932) observaron que algunas de las células de ganglios sensoriales transplantados a la corteza cerebral de ratas en desarrollo sobrevivían. Dunn (1917) reportó la viabilidad de las células de la corteza cerebral de ratas recién nacidas transplantadas a la corteza de ratas de 9 a 10 días de edad. Uno de los estudios más interesantes de esta época es el realizado por LeGros Clark (1940), en donde se describe el excelente índice de supervivencia y la posterior diferenciación de células embrionarias de la neocorteza transplantadas a la corteza de un conejo de seis semanas de edad. Sorprendentemente este hallazgo pasó desapercibido por los investigadores que trabajaban en esa época y los intentos de realizar los trasplantes fueron esporádicos y sin éxito.

En 1930 el mexicano Raúl May reportó que el tejido cerebral de neonatos sobrevivió el trasplante a la cámara anterior del ojo. A partir de 1945 publicó una serie de artículos referentes al trasplante intracocular de tejido cerebral proveniente de dos áreas distintas, así como de una pieza de tejido cerebral y una muscular donde describió el proceso de

reinervación. Asimismo, estudió la posible existencia de factores tróficos que indujeran la reinervación observada. Sus resultados indican una tendencia endógena de los trasplantes para enviar sus fibras. Sin embargo, en base a los conocimientos actuales algunas observaciones son difíciles de explicar (May, 1945; 1949; 1952; 1954; 1955; 1957; 1962). Tan importante fue la contribución de este mexicano a esta área de estudio que Gash (1984) menciona en su obra:

" De hecho, ninguna revisión acerca de trasplantes de tejido nervioso puede estar completa sin la discusión de las contribuciones de May".

No fué sino hasta la pasada década en que la posibilidad de transplantar tejido nervioso al SNC de mamíferos fué reevaluada. Olson y Malafors (1970) reportaron la viabilidad de células de ganglios sensoriales transplantados al SNC adulto. Das y Altman (1971) reportaron que era posible transplantar precursores de neuronas al SNC de ratas en desarrollo, sobreviviendo el tejido transplantado e integrándose al tejido receptor al cabo de dos semanas. Posteriormente Lund y Hauschka (1976) observaron que regiones relativamente maduras del SNC podían también recibir trasplantes de tejido nervioso en diferenciación. Das y Hallas (1978) extendieron estas observaciones y reportaron que el SNC adulto también es capaz de recibir los trasplantes, pues éstos crecen, se diferencian y establecen conexiones anatómicas con el cerebro del sujeto receptor.

Actualmente, el tejido embrionario se transplanta de

una manera común en estudios experimentales. El tejido poco diferenciado del SNC tomado de una variedad de sitios, no sólo sobrevive, sino que puede desarrollar características de tejido nervioso diferenciado después de su trasplante al cerebro o cordón espinal de un animal adulto. Cuando este tejido madura, muchas características de su origen pueden ser identificadas por su morfología neuronal, contenido de neurotransmisores y su citoarquitectura (Nornes y col, 1983). El tejido transplantado no permanece como una pieza de tejido ectópico aislado, ya que conecta con el sistema nervioso del huésped.

Estos trabajos marcan una nueva etapa en los estudios acerca de los trasplantes de tejido nervioso, ya que aumenta el número de laboratorios en el mundo que estudian este problema, tanto por sus implicaciones en las ciencias básicas como por sus probables aplicaciones futuras .

II. ASPECTOS METODOLÓGICOS

La supervivencia, desarrollo y diferenciación de los trasplantes de sistema nervioso central (SNC) de mamífero dependen principalmente de tres factores, los cuales son: 1) Colocación del trasplante; 2) Edad del sujeto donador y 3) Edad del sujeto receptor (Das y col., 1980).

1) Colocación del trasplante. La rápida y eficiente vascularización del trasplante es el principal requisito para su supervivencia (figura 1). Esta condición puede asegurarse de las siguientes formas: colocando el trasplante en una cavidad en contacto con los plexos coroideos (Stenevi y col, 1976); en una cavidad en la que se indujo una capa vascular por proliferación de la pia (Bjorklund y Stenevi, 1979) o en el interior de los ventrículos cerebrales donde se nutre a partir del líquido cefalorraquídeo (Perlow y col, 1979). En este último caso se observó que la invasión vascular al trasplante ocurrió dentro de los tres días siguientes al trasplante, y que los vasos se originaban de los capilares portales de la eminencia media del sujeto receptor (Scott, 1984). Las técnicas anteriores han demostrado su utilidad cuando el tejido se transplanta en forma de bloque. La principal desventaja de las dos primeras técnicas es que es necesario aspirar el parénquima cerebral, por lo que sólo puede utilizarse en regiones superficiales del cerebro.

Cuando el trasplante se dirige hacia las cavidades ventriculares, el tejido sobrevive, pero su crecimiento se ve limitado. En estos casos, sólo se logran conexiones extensas con

el cerebro del sujeto receptor cuando se daña el epéndimo y así el trasplante puede fusionarse con el tejido adyacente. También es posible transplantar una suspensión de células disociadas y en este caso puede realizarse el trasplante hacia las regiones profundas del cerebro. La colocación de las células en un área específica es muy precisa, y la destrucción del cerebro receptor es mínima. Además, no es necesaria la presencia de un lecho vascular abundante y se puede determinar acertadamente el número de células transplantadas (Bjorklund y col., 1980, Schmidt y col., 1981).

2) Edad del sujeto donador. El crecimiento y duración de las células del trasplante dependen de la edad del sujeto donador. El tejido obtenido de ratas de 15 días de gestación muestra mayor crecimiento después de transplantado, que cuando el tejido se obtiene de ratas de 21 días. Esto puede deberse a que a los 15 días de gestación el tejido se compone principalmente de células neuroepiteliales que continúan proliferando después del trasplante. A los 18 días, el tejido está formado principalmente por neuroblastos que después del trasplante se diferencian sin proliferar (Das y col, 1980; Kromer y col, 1983). Lo anterior es válido para el SNC en general, sin embargo, es necesario considerar que no todas las áreas del SNC en desarrollo maduran simultáneamente. Por lo tanto, junto con la edad gestacional es importante considerar el nivel de maduración del área que nos interesa estudiar. Cuando se emplea la técnica de suspensión de células, la edad del donador

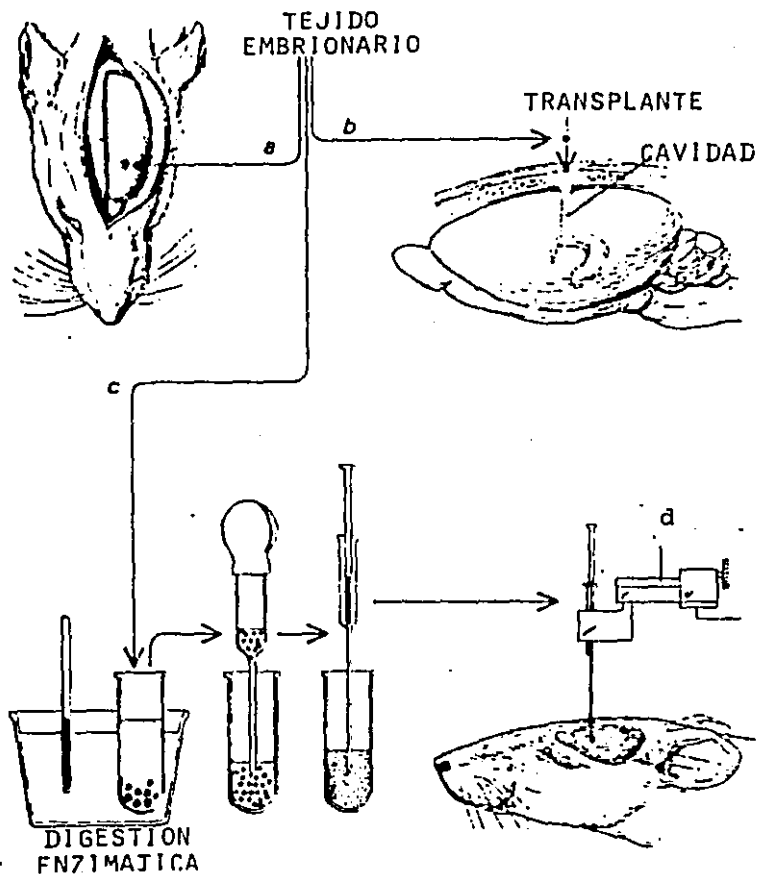


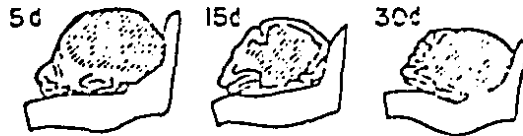
FIGURA 1. Diferentes técnicas para el trasplante. El tejido sólido puede ser implantado directamente en el tejido huésped (a) o bien, en una cavidad preparada con anterioridad (b). Los vasos sanguíneos proveen de sangre al trasplante, el cual conserva su organización interna intacta, pudiendo estimular así el crecimiento de fibras y sus conexiones. Otra alternativa es digerir el tejido embrionario con enzimas (c) y pasarlo a través de pipetas (d), las cuales pueden ser marcadas, almacenadas o manipuladas antes de ser inyectadas en el cerebro huésped. (Tomado de Fine, 1986).

es un factor muy importante en la supervivencia celular, pues células tomadas a los 15 días de gestación tienen un índice de supervivencia mayor que cuando se toman a los 18 días de gestación (Das y col., 1980) (figura 2) .

3) Edad del sujeto receptor. Si bien la supervivencia de las células transplantadas no se afecta por la edad del sujeto receptor, la integración de las células del trasplante al tejido receptor y su crecimiento dependen hasta cierto punto de la edad de este último. Si el trasplante se lleva a cabo dentro de los primeros días posnatales, el crecimiento es mayor (Hallas y col., 1980). Esto podría deberse a que en dicho periodo del desarrollo posnatal el proceso de diferenciación y maduración de las células del cerebro receptor continúa, y en estas condiciones el cerebro receptor acepta con mayor facilidad células exógenas con propiedades similares (Das y Altman, 1971). Por otra parte, el cráneo de la rata sigue creciendo y brinda un mayor espacio para el crecimiento del trasplante (Das y Hallas, 1978).

A

Tejido embrionario de 15 días

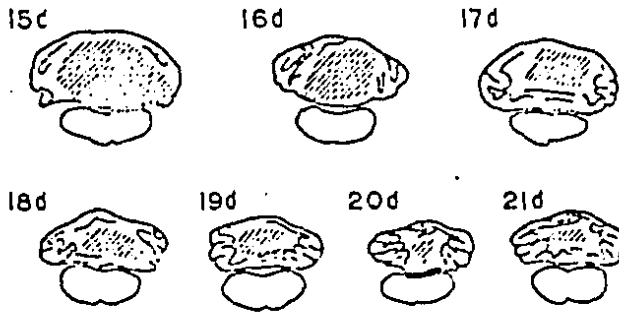


Tejido embrionario de 18 días



B

Cerebelo de ratos de 10 días de edad



▨ TRANSPLANTE DE NEOCORTEZA

⊖ CEREBELO DEL RECEPTOR

FIGURA 2. Relación entre edad del donador y del receptor en el crecimiento del trasplante. A) Crecimiento de tejido embrionario de 15 y 18 días de gestación transplantado a ratas de 5, 15 y 30 días de edad. La edad del receptor no influye en el crecimiento del trasplante. B) Crecimiento de tejido embrionario de diferentes días de gestación transplantado a ratas de 10 días de edad. A menor edad del donador mayor crecimiento del trasplante. (Tomado de Das y col. 1980).

III. ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Si bien el rechazo del tejido es uno de los mayores problemas cuando se transplantan órganos y tejidos a la periferia, esto no ocurre cuando se transplantan al cerebro. Por esta razón, se considera que el cerebro es un sitio inmunológicamente privilegiado (Barker y Billingham, 1977; Raju y Grogan, 1977).

Los estudios que intentan explicar las causas que rigen a este fenómeno, no responden totalmente a las preguntas que se plantean. En 1914, Ebeling reportó que en ratones, los alotransplantes de un carcinoma particular fueron más exitosos en el cerebro que en el espacio subcutáneo (Ebeling, 1914), información confirmada posteriormente con un sarcoma en ratas, (Roffo, 1917) y confirmada y extendida con xenotransplantes por otros autores (Shirai, 1921; Murphy y Sturm, 1923). Este tipo de hallazgos, relacionándolos con el hecho de que el cerebro carece de vasos linfáticos convencionales , han sido usados por algunos investigadores para explicar el aparente estado privilegiado de este órgano, considerando al tejido transplantado como una interrupción en la vía aferente de la respuesta inmune al no poder abandonar los linfocitos o los antígenos el trasplante. Se ha sugerido que los antígenos asociados a cualquier tipo de transplantes no se exponen al sistema inmune cuando se transplantan a sitios considerados privilegiados, como lo es el cerebro (Wikstrand y Bigner, 1980). Se ha reportado que el trasplante de tejido nervioso al cerebro es incapaz de inducir sensibilización del sistema inmune del sujeto receptor; sin

embargo, cuando dicho sistema es sensibilizado previamente por transplantes de piel, se produce rechazo inmediato de transplantes de tejido nervioso al cerebro (Freed, 1983). Estos resultados indican que a pesar de que el sistema inmune es capaz de provocar rechazo de los transplantes colocados en el sistema nervioso, no es capaz de identificar los antígenos de los transplantes colocados en ese sitio, lo cual apoya fuertemente la hipótesis de Wikstrand y Bigner.

Además de la carencia del drenaje linfático, dos propiedades del tejido cerebral pueden explicar la relativa hospitalidad que brinda este órgano:

a) La exclusiva circulación cerebral caracterizada por la barrera hematoencefálica, la cual se atribuye a la presencia de uniones cerradas entre las membranas plasmáticas de las células endoteliales y a una relativa insuficiencia de las vesículas de transporte de estas células (Bloom and Fawcett, 1975; Peters, 1976). Es razonable pensar que la barrera anatómica y/o la capa formada por las terminales de la neuroglia de las paredes capilares, restringe la diapédesis y limite la infiltración linfocítica y el desarrollo de la respuesta inflamatoria del cerebro. Sin embargo, todas las técnicas de trasplante que se usan actualmente implican lesión de la barrera y a pesar de ello, los transplantes sobreviven adecuadamente (Rosenstein, 1987)

b) La otra propiedad es que el tejido cerebral puede contener ingredientes químicos que se opongan al tránsito normal de leucocitos en el parénquima, reduciendo las probabilidades de una sensibilización periférica (Barker y Billingham, 1977).

Focas son al parecer las limitaciones del cerebro para aceptar trasplantes: Se ha realizado el trasplante de tejido nervioso entre animales de diferentes camadas e incluso de distintas cepas con éxito (Bjorklund y col, 1982). A la fecha no existen reportes de rechazo de ninguna de las áreas estudiadas. El trasplante entre sujetos de diferentes especies es menos exitoso: en la literatura se encuentran reportes de períodos máximos de supervivencia de 6 meses (Low y col, 1982; Dunnett y col, 1982). En estos trabajos se ha sugerido que las células que migran más allá de la barrera hematoencefálica escapan al rechazo (Bjorklund y col, 1982).

El tratamiento con inmunosupresores incrementa la supervivencia del trasplante, como lo han demostrado estudios en que se administra ciclosporina A a ratas que reciben trasplantes de corteza cerebral de ratón (Inoue y col, 1985 a, 1985 b). Se ha reportado además que neuronas del septum de ratón inyectadas en suspensión al giro dentado de ratas con denervación colinérgica del hipocampo, restablecen la laminación característica de la distribución de acetilcolinesterasa, mejoran la ejecución en la prueba de laberinto, y elevan la actividad de la colinacetiltransferasa (Daniloff y col, 1983, 1984).

Otro factor que podría contribuir al fenómeno es la escasez relativa de macrófagos fijos en el sistema nervioso; sin embargo, la evidencia que lo apoya es muy indirecta. Se ha observado que las células endócrinas del páncreas purificadas sobreviven mucho mejor cuando se transplantan al cerebro de ratas diabéticas que las células de islotes pancreáticos no purificadas. Los autores sugieren que cuando los trasplantes

contienen células no endócrinas, principalmente contaminadas por nódulos linfáticos, éstas son rechazadas (Tze y Tai, 1983; 1984; Mcevoy y Leung, 1983).

IV. AVANCES RECIENTES

a) Aspectos Morfológicos.

La mayor parte de los experimentos recientes sugieren que existe una diferencia considerable entre distintos tipos de neuronas para reaccionar al daño; de hecho, la mayoría de los sistemas no mielinizados poseen una gran capacidad regenerativa mientras que los sistemas mielinizados muestran una regeneración muy pobre. En base a que la mayoría de las conexiones en el sistema nervioso central son amielínicas o poco mielinizadas, los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos han sido modelos de gran utilidad para estudiar la capacidad regenerativa neuronal.

Para estudiar este tipo de fenómenos se emplean varias técnicas que incluyen lesiones mecánicas o electrolyticas o bien lesiones por medio de neurotoxinas.

Cuando se corta un axón de una neurona central monoaminérgica, su transmisor se acumula rápidamente en el cabo proximal. Durante los siguientes dos días el axón aparece tosco e hinchado, sin indicios de brotes. Los primeros signos de la producción de brotes son observados en los axones bulbo-espinales hasta los dos o tres días de la axotomía (Ejorklund y col, 1971). Durante la primera semana se muestran acumulaciones de aminas por métodos histoquímicos, que son rodeadas por estructuras finamente varicosadas. A las dos o tres semanas, las acumulaciones son reducidas y sólo permanecen algunos axones con un incremento en el contenido de las aminas. Así mismo, existe un gran incremento

en el número de brotes fluorescentes a lo largo del borde proximal que permanecen durante varios meses después de la lesión y llegan a ser permanentes (Katzman y col, 1971). Los nuevos brotes crecen dentro de la necrosis de la lesión así como también dentro del tejido nervioso que la rodea.

Los brotes que inicialmente crecen dentro de la necrosis, generalmente desaparecen y se produce una cicatriz. Cuando las lesiones son pequeñas, los brotes pueden crecer a través de la cicatriz.

La introducción de neurotoxinas abrió la posibilidad de estudiar la regeneración axonal sin la barrera mecánica que implica la formación de cicatrices o barreras gliales. La axotomía química es selectiva para grupos neuronales; en especial se ha estudiado el sistema monoaminérgico, con toxinas tales como la 6-hidroxidopamina, la 5,6-hidroxitriptamina y la 5,7-dihidroxitriptamina.

Estas técnicas han permitido mostrar que las neuronas centrales monoaminérgicas se regeneran de una manera bastante adecuada. Un sistema muy estudiado ha sido el sistema serotoninérgico. El sistema serotoninérgico ascendente (originado en el núcleo del rafe mesencefálico y pontino), desarrolla los brotes a lo largo del haz medial del cerebro anterior en el mesencéfalo rostral y en el hipotálamo caudal. El sistema serotoninérgico bulbo-espinal descendente comienza su regeneración en la unión bulbo-espinal.

Los primeros brotes de crecimiento ocurren a los cuatro o cinco días posteriores a la inyección, creciendo rápidamente y

cubriendo amplias áreas de las zonas que normalmente inerva. Las zonas cercanas como el hipotálamo y el tallo cerebral, alcanzan sus concentraciones normales de serotonina aproximadamente a los tres o seis meses. Las áreas distantes del sistema nervioso central alcanzan una recuperación parcial hasta los seis u ocho meses (Bjorklund y Stenevi, 1979).

Otro de los aspectos interesantes de este fenómeno es el desarrollo de conexiones hechas por neuronas transplantadas, tanto centrales como periféricas. Las neuronas tomadas de ganglios simpáticos pueden sobrevivir aún cuando se tomen de adultos, pero cuando se trata de transplantar tejido cerebral, las neuronas pueden ser tomadas de fetos o animales muy jóvenes. Das y col (1980), estudió el crecimiento de transplantes obtenidos de fetos desde 15 hasta 21 días, observando que mientras los transplantes tomados de embriones de 15 días tenían un incremento de tamaño de 21 veces, los transplantes de 21 días crecían sólo dos veces.

Es necesario mencionar que debe existir una rápida y eficiente revascularización del tejido que rodea al transplante para asegurar su supervivencia.

Se han utilizado diversos grupos neuronales para transplantarlos. Lund y Hausheka (1976), transplantaron fragmentos de colículo superior de rata recién nacida, recibiendo éstos vías aferentes visuales del huésped. Das y col (1978), transplantaron tejido cortical de embriones de ratas a cerebelo y cerebro anterior, encontrando que los transplantes sobrevivieron tanto como los animales y que éstos no presentaban conducta anormal o patología cerebral.

Continuando con este tipo de experimentos, Oblinger y Das (1982), analizaron las conexiones que se habían desarrollado entre el tejido transplantado y el huésped. Ellos colocaron tejido neocortical obtenido de embriones de 17 días de gestación dentro del cerebelo intacto de ratas adultas. El tejido transplantado obtuvo un incremento de ocho veces su volumen reemplazando partes del hemisferio cerebelar como el vermis y el lóbulo paramediano, reteniendo las características citoarquitectónicas y celulares de la neocorteza. Los estudios de degeneración anterógrada y de trazo retrógrado revelaron que los trasplantes habían recibido conexiones eferentes de los sistemas de proyección ponto-olivo- y espinocerebelar, así como del locus coeruleus y núcleo reticular lateral. Las aferencias observadas fueron con el tejido cerebelar profundo ipsilateral. Los trasplantes desarrollaron numerosas conexiones entre sí. Es de notar que aún cuando los trasplantes sean puestos sobre el tejido y le produzcan lesiones por compresión, las pruebas conductuales no muestran gran alteración.

El tejido cortical embrionario no sólo ha sido transplantado a cerebelo o a cerebro, sino también a médula espinal. Hallas (1982), transplantó corteza cerebral de embriones de 17 días de gestación a la médula espinal de animales que habían recibido un corte en ésta, así como a animales sin lesión. A los 90 días los trasplantes llenaron el área lesionada, sin formación de cicatriz. En los animales sin lesión, el trasplante creció empujando a la médula huésped o creciendo a lo largo de ésta. Histológicamente, el tejido transplantado contenía neuronas

piramidales y estrelladas completamente diferenciadas y sus axones formaban haces que atravesaban la médula. En los animales lesionados que fueron transplantedos fué observada una recuperación de movimientos gruesos de las extremidades.

b) Aspectos Funcionales.

Existen otros trabajos donde además de estudiar la morfología, analizan el grado de recuperación funcional. Dentro de este aspecto, el sistema más estudiado ha sido el monoaminérgico cerebral.

Bjorklund (1979 a), transplantó tejido embrionario de la región del locus coeruleus a ratas cuyas aferencias adrenérgicas al hipocampo habían sido destruidas con 6-hidroxidopamina (6-OHDA). La formación hipocámpal fué inervada a los tres a seis meses posteriores a la operación. En los experimentos electrofisiológicos, la estimulación eléctrica causó una inhibición de la actividad espontánea de las células del hipocampo, de manera muy similar a la observada en una rata intacta. En el mismo año (Bjorklund, 1979 b), transplantó neuronas fetales de sustancia nigra en una cavidad de corteza parietal de ratas que habían sufrido destrucción unilateral de sustancia nigra por inyección de 6-OHDA. Estas ratas mostraron una mejoría gradual - que no llegó a ser total - de la conducta de giro posterior a la aplicación de amfetamina. Freed (1980), redujo deficiencias motoras consistentes en conducta rotatoria posterior a la aplicación de apomorfina en ratas con lesión unilateral de sustancia nigra, por medio de transplantes de sustancia nigra fetal.

También han sido mejoradas deficiencias endocrinológicas. Gash (1980), transplantó hipotálamo de feto de 17 días a ratas

Brattelboro. Estas ratas carecen congénitamente de neuronas productoras de vasopresina. Los trasplantes fueron capaces de mejorar la diabetes insípida de estos animales. Al realizar las pruebas de inmunocitoquímica, fué identificada la vasopresina en las células transplantadas.

En otro estudio, el trasplante del Área preóptica al III ventrículo fué capaz de revertir el hipogonadismo congénito causado por deficiencia congénita del factor liberador de gonadotrofinas en ratones mutantes. El efecto es mediado por un aumento en la concentración del factor liberador de gonadotrofinas inducido por el trasplante, con lo cual se estimula la síntesis de hormona folículo estimulante y luteinizante (Gibson y col, 1982 y 1984 a). Además, el trasplante es capaz de revertir la infertilidad que caracteriza a estos animales. (Gibson y col, 1984 b).

Ya en experimentos posteriores, Schmidt (1982), encontró que el trasplante de sustancia nigra fetal restablecía las concentraciones de dopamina en ratas con lesión del núcleo caudado a un promedio de 13.6% del normal. En el mismo experimento, la relación de ácido 3,4-dihidroxifenilacético/dopamina, así como la utilización de (14 C) deoxiglucosa eran equivalentes para el trasplante y la sustancia nigra intacta.

La formación hipocampal es necesaria para la correcta ejecución de una serie de pruebas de laberinto que evalúan la memoria espacial de las ratas. Low (1982), en la primera de una serie de este tipo de estudios, proporcionó pruebas de que el trasplante septal que hizo a ratas con lesiones que abarcaban a

las fibras septohipocámpales, permitían la recuperación parcial en la realización de las pruebas de laberinto radial de ocho brazos . En los estudios de electrofisiología que realizó, la estimulación del trasplante produjo una respuesta monofásica en la capa de células granulares desdentadas. En el segundo estudio, Dunnett (1982) utilizó un laberinto en "T" y comparó el efecto de tres tipos de trasplantes: locus coeruleus y septales sólidos en una cavidad del fimbria-fornix, así como suspensiones de células septales embrionarias en el hipocampo. Las ratas que recibieron trasplantes septales fueron capaces de realizar la prueba al mismo nivel de eficiencia que los animales control, mientras que los que recibieron trasplantes de locus coeruleus tuvieron un desempeño similar al de los animales lesionados. Esto sugiere que los trasplantes que proveen una reinervación colinérgica, pero no adrenérgica, son capaces de producir una recuperación en el aprendizaje de esta prueba. Este hallazgo es apoyado por el hecho de haber encontrado una significativa correlación entre el aprendizaje y la reinervación del hipocampo positiva a colinesterasa en las ratas transplantadas.

En el tercer estudio, consistente en encontrar una plataforma sumergida en agua, las ratas con trasplantes septales, de locus coeruleus o del rafé, tuvieron tiempos de nado semejantes a los animales lesionados. Estos tres estudios demuestran la capacidad de los trasplantes septales para disminuir ciertos componentes del aprendizaje que surgen en una lesión del fimbria-fornix, mientras que trasplantes no colinérgicos no tuvieron efectos benéficos. Es evidente que los

transplantes septales fueron incapaces de quitar otras deficiencias. Está descrito, sin embargo, que los transplantes de locus coeruleus reducen en un 50% la hiperactividad de ratas con lesiones hipocampales. Las diferencias en las características de estas recuperaciones conductuales, sugieren contribuciones funcionales distintas a poblaciones de fibras aferentes.

Otro parámetro estudiado ha sido el ciclo circadiano. Drucker y col (1984), determinó el patrón de ingesta de agua en ratas que habían sido acostumbradas a un ciclo luz-obscuridad de 12 horas cada uno. Posteriormente lesionó el núcleo supraquiasmático perdiéndose este ritmo. A las ratas que perdieron el ritmo les realizaron un transplante del área supraquiasmática de fetos de 17 días. Los resultados de su experimento muestran que la alteración del ritmo observada posterior a la lesión del núcleo, es corregida al transplantarse el área supraquiasmática fetal (figura 3). Simultáneamente un grupo japonés publicó observaciones similares referentes al ritmo de actividad locomotora en ratas (Sawaki y col, 1984).

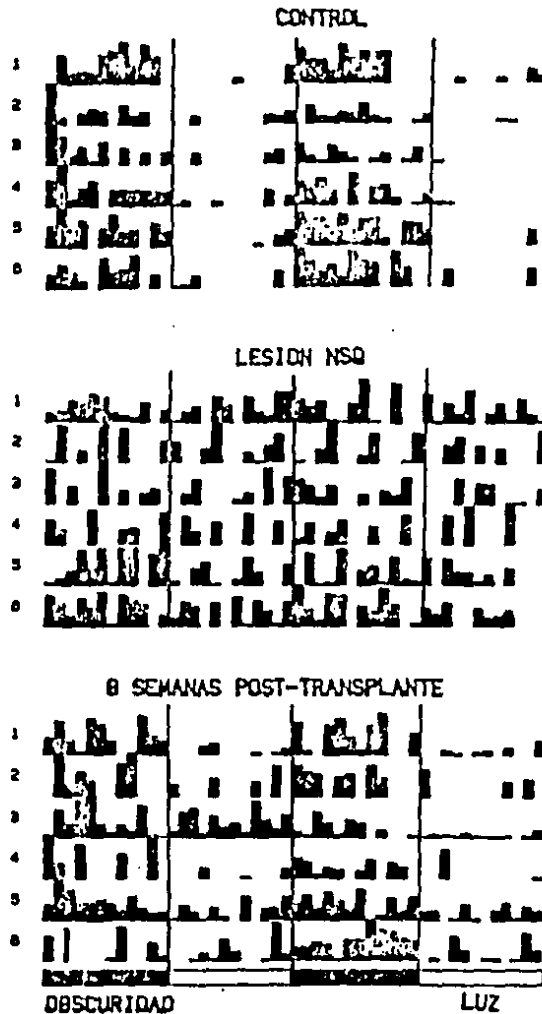


FIGURA 3. Histogramas de frecuencia de ingesta de agua a lo largo de un periodo de 48 hs. Los sujetos se encontraban en un programa de iluminación de 12 hs de luz y 12 hs de oscuridad. La distribución temporal de la ingesta de agua en un grupo de ratas control (arriba) presenta un claro patrón circadiano. La lesión del núcleo supraquiasmático (NSQ) desorganiza el patrón temporal y la ingesta del agua se distribuye homocómicamente a lo largo del día (centro). El trasplante del área supraquiasmática fetal (abajo) restablece la distribución de ingesta de agua a un patrón temporal similar al control. (Tomado de Drucker-Colin et al, 1984).

c) Aspectos Electrofisiológicos

Existen varios estudios electrofisiológicos que confirman las conexiones funcionales que son establecidas entre el trasplante y el huésped. La estimulación eléctrica de implantes del locus coeruleus (Ejorklund, 1979) y septales (Low, 1982) que inervaban al hipocampo huésped, dieron evidencias del establecimiento de una inhibición normal y conexiones sinápticas excitatorias respectivamente, con neuronas en el hipocampo huésped.

Segal (1981) reportó, en animales con trasplantes "puente" de hipocampo embrionario, puesto en una cavidad en la fimbria hipocámpal, respuestas evocadas sensibles a la atropina de las neuronas del implante, así como en el hipocampo huésped reinervado, después de la estimulación del septum medial. Esto sugiere que las neuronas colinérgicas septo-hipocámpales regeneradas, inervaron el implante hipocámpal y el hipocampo huésped a través del tejido formado por el "puente", formando conexiones funcionales con neuronas en las áreas reinervadas. Harvey (1982), reportó evidencias electrofisiológicas acerca de la formación de contactos funcionales sinápticos entre neuronas aferentes corticales y neuronas tectales transplantadas en ratas durante el período neonatal (figura 4).



FIGURA 4. Registro en transplantes tectales ortodrómicamente aclivados después de la estimulación eléctrica en la corteza cerebral huésped. A cuatro barridos; B cinco barridos; C registro en colículo inferior del huésped ortodrómicamente activado después de la estimulación cortical (cuatro barridos). Barra vertical = 100uV; Barra horizontal = 2 mseg. La deflexión negativa se grafica hacia arriba (tomado de Harvey y col, 1982).

d) Potenciales Provocados del Tallo Cerebral

Pocos son los estudios electrofisiológicos que confirman las conexiones funcionales establecidas entre el trasplante y el huésped. Una manera objetiva de evaluar estas conexiones es a través de la obtención de potenciales provocados. Los potenciales provocados se generan en respuesta a la estimulación sensorial en la vía correspondiente como una secuencia de hechos eléctricos pequeños que comprenden los potenciales del receptor, el potencial de acción del nervio y potenciales sinápticos.

Estos fenómenos eléctricos pequeños pueden ser registrados desde el cuero cabelludo intacto del hombre y desde las áreas cutáneas que recubren las apófisis espinosas y los nervios periféricos.

Los potenciales provocados constituyen un medio no invasivo de gran valor para evaluar la función sensorial y neural en todo el sistema nervioso.

Además, puesto que las vías sensoriales cursan paralelas a las vías motoras y pasan muy próximas a las áreas encefálicas vinculadas con los procesos vegetativos, de conciencias y cognitivos, los potenciales provocados a menudo representan un recurso importante, aunque indirecto, para verificar y localizar la disfunción neurológica dentro de los sistemas no sensoriales.

Los potenciales evocados constituyen desde los comienzos de la electrofisiología un hallazgo de particular interés para el

estudio de la función sensorial . En la década del 50, con la llegada de los computadores, los potenciales provocados se introducen como un firme instrumento para el estudio de los campos sensoriales. En la década del 70, el descubrimiento de los potenciales de campo "alejado" (auditivos del tallo cerebral y somatosensitivos de latencia corta), la introducción de complejas técnicas de estimulación y la producción de sistemas de computación analógica digital provocaron un renacimiento en el estudio sistemático de los sistemas sensoriales, desde el receptor hasta la corteza cerebral.

Los presuntos generadores de estos potenciales provocados sensoriales van desde los elementos receptores (por ejemplo los microfónicos cocleares) hasta las áreas corticales primarias o de nivel superior, según las técnicas de estimulación y de registro empleadas.

Los estímulos comúnmente utilizados para generar potenciales provocados sensoriales son clicks o tonos, destellos de luz modulada o sin modular y choques de estímulos eléctricos o vibrotáctiles. Cada uno de estos estímulos activa la vía sensorial para la cual es el adecuado.

Las diferentes variables de registro comprenden la posición del electrodo (es decir, sobre los nervios periféricos o sobre el cuero cabelludo), filtros, amplificaciones diversas, edad, tipo de estímulo, tasa estimuladora, impedancia, etc. Con el uso juicioso de las distintas posibilidades puede ser evaluada una porción substancial de los sistemas sensoriales humanos mediante las técnicas de los potenciales provocados. Con propósitos heurísticos estos potenciales pueden ser clasificados

en "endógenos" y "exógenos" (Donchin, 1975) .Los componentes exógenos más tempranos aparecen dentro de los primeros milisegundos del comienzo del estímulo, de acuerdo con la modalidad de éste y de la técnica del registro, y constituyen una secuencia de ondas que se extienden por 100 a 200 msq.

Las amplitudes y latencias de los potenciales están definidas sobre todo por las características físicas del estímulo, a los cuales son sumamente sensibles, y se presume que reflejan el ascenso de la información del estímulo a lo largo de las vías sensoriales. Ejemplos típicos de tales potenciales provocados son la respuesta auditiva del tronco cerebral, los potenciales somatosensoriales de latencia breve y el potencial cortical visual.

En la última década, la tendencia predominante en el estudio de los potenciales provocados ha sido el desarrollo de las aplicaciones clínicas de sus componentes exógenos . Las razones para ello son las siguientes:

- a) Los potenciales endógenos proveen medidas directas de las función de las vía sensorial
- b) proporcionan un medio de localizar el nivel de la disfunción
- c) se trata de técnicas no invasivas
- d) son independientes de la respuesta conductual, facilitando de este modo la evaluación de los pacientes que presentan dificultades en su evaluación por otras técnicas.

Mientras que la evaluación de la función del sistema

nervioso central por los componentes del potencial evocado exógeno han probado de un modo repetido su valor, las respuestas que suministran están limitadas por las preguntas que se hacen sobre ellos.

En el caso de los potenciales exógenos estamos tomando muestras de una porción limitada del sistema nervioso. Si pensamos en términos de nivel anatómico o en términos más funcionales, hay una actividad neural considerable que no es evidenciada por los componentes exógenos. Esta actividad neural que no está relacionada con los potenciales exógenos es también susceptible a una alteración por enfermedades neurológicas, pero afortunadamente, es abordable mediante el estudio de los componentes del potencial provocado endógeno.

Los potenciales provocados auditivos son potenciales de latencia corta generados por estímulos acústicos, registrados por medio de electrodos localizados a una distancia de algunos centímetros del tejido activo y promediados mediante una computadora. Estas respuestas fueron primeramente reconocidas en gatos (Jewett, 1970) y pronto reportadas en humanos. La actividad eléctrica de la cual se aísla el potencial es registrada con electrodos colocados sobre la piel. Estos electrodos registran la señal "deseada" y también la no deseada, tal como el EEG, el ECG y el EMG, los cuales son considerados como "ruido".

Con el objeto de estudiar la señal, ésta debe aislarse del ruido, esto es, la relación señal-ruido debe ser mejorada. Esto puede lograrse de varias maneras, una de las cuales es elegir el estímulo sensorial que excitará sincrónicamente a un máximo número de elementos neurales.

Otra manera es reducir el ruido registrado. Para ello, se conectan los electrodos a un preamplificador diferencial, el cual amplifica y deriva la diferencia de potencial entre dos electrodos de registro, de modo que la actividad eléctrica que es común y sincrónica, tal como el ECG, será cancelada.

El filtrado electrónico de la actividad eléctrica también ayuda a separar a la señal del ruido, cuando hay una diferencia en el espectro de frecuencia entre ambos. Normalmente, los filtros se colocan entre 30 y 3000 Hz. De esta manera, se rechaza la mayor parte de la actividad EEG.

La estrategia final implica la promediación de la señal, que constituye la presentación de un estímulo sensorial repetitivo y la promediación de la actividad eléctrica que sigue a cada estímulo por medio de un promediador de señales.

El estímulo auditivo que provoca el grado máximo de sincronía de las fibras nerviosas auditivas es un click repetitivo (10-20/seg) generado por un pulso electrónico cuadrado breve (50-100 useg) aplicado a un audífono. El click resultante tiene una duración de menos de 1 mseg.

Los electrodos de registro se colocan sobre la región mastoidea y sobre el vértex del cuero cabelludo, utilizando el oído opuesto como tierra.

Si se usa un promediador de señales con 256 puntos y se coloca en 40 useg por punto, aumentará la actividad eléctrica temporalmente unida al estímulo acústico que aparece dentro de los 10, 24 useg de "ventana" o período que sigue al estímulo click y cancelará la actividad eléctrica que aparece de un modo

esporádico con respecto al estímulo.

Cuando estos instrumentos y sus controles se incorporan al sistema de registro, la respuesta a los clicks de alrededor de 70 db por encima del umbral normal, está constituida por 6 a 8 ondas positivas en el vértex con una amplitud de poco menos de 1 uV.

La primera onda tiene una latencia de 1.3 a 1.5 mseg y las ondas siguientes están a un intervalo de alrededor de 1 mseg. La primera onda es un potencial de acción compuesto del nervio auditivo, como resultado del hecho de que muchas fibras nerviosas descargan sus impulsos de un modo sincrónico en respuesta al estímulo.

La respuesta auditiva del tallo cerebral consecutiva a la primera onda representa la activación subsiguiente por la salva de impulsos de las fibras nerviosas de las neuronas en la vía auditiva del tallo cerebral. Cada onda del tallo cerebral es un potencial de acción compuesto por neuronas de esta estructura, las cuales generan sus impulsos sincrónicamente en ese punto.

Aunque no hay unanimidad con respecto a los generadores exactos de cada una, en la aplicación clínica de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral se puede asumir que el componente principal de cada onda representa la actividad secuencial de la vía auditiva del tronco cerebral ascendente: la segunda onda generada por axones en el tronco cerebral inferior y ondas más tardías en el tronco cerebral superior.

Es interesante destacar que, a pesar de las sinapsis en la vía, las neuronas auditivas del tronco cerebral son aún capaces de responder sincrónicamente a los estímulos click.

La forma exacta de los potenciales provocados auditivos es una función de la posición del paso alto del filtro registrador. Cuando los filtros pasan frecuencias por encima de los 10 Hz (dejan el paso de mucho ruido de frecuencia baja y requieren más promediación, del orden de varios miles de clicks), los picos del potencial se ven superpuestos sobre una onda lenta positiva del vértex con una duración de alrededor de 4 mseg. Una posición de paso alto del filtro, de 100 Hz, elimina esa onda lenta.

Este resultado demuestra que cuando la banda de frecuencias del filtro registrador es estrechada con la finalidad de eliminar algunos de los ruidos de frecuencias bajas, también puede conducir a la pérdida de algunos componentes de la respuesta de frecuencia baja.

Los orígenes de los componentes del potencial provocado auditivo no son conocidos en detalle. Sin embargo existen evidencias de que la primera onda del complejo es el potencial de acción compuesto del nervio auditivo. Aunque los primeros trabajos de registro y lesión intracraneales asignaron la onda 2 a los núcleos cocleares, los estudios realizados en seres humanos revelan que la onda 2 puede ser generada por la porción intracraneal del VIII par (Møller A. y Jannetta F. 1982).

La onda 3 es asignada por la mayor parte de los investigadores al complejo de la oliva superior. Las ondas 4 y 5 son generadas en el nivel de la protuberancia superior o el mesencéfalo inferior, aunque no está claro si la estructura o estructuras exactas son el lemnisco lateral o el colículo

inferior. Algunos estudios sugieren que las estructuras periféricas al colículo inferior juegan un papel importante para la generación del potencial 4 y el colículo inferior, particularmente en su parte lateroventral es esencial para la generación del potencial 5.

Los centros mencionados son encontrados en todos los mamíferos y los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral han sido registrados en al menos 5 órdenes de mamíferos, así como en otros vertebrados no mamíferos (figura 5).

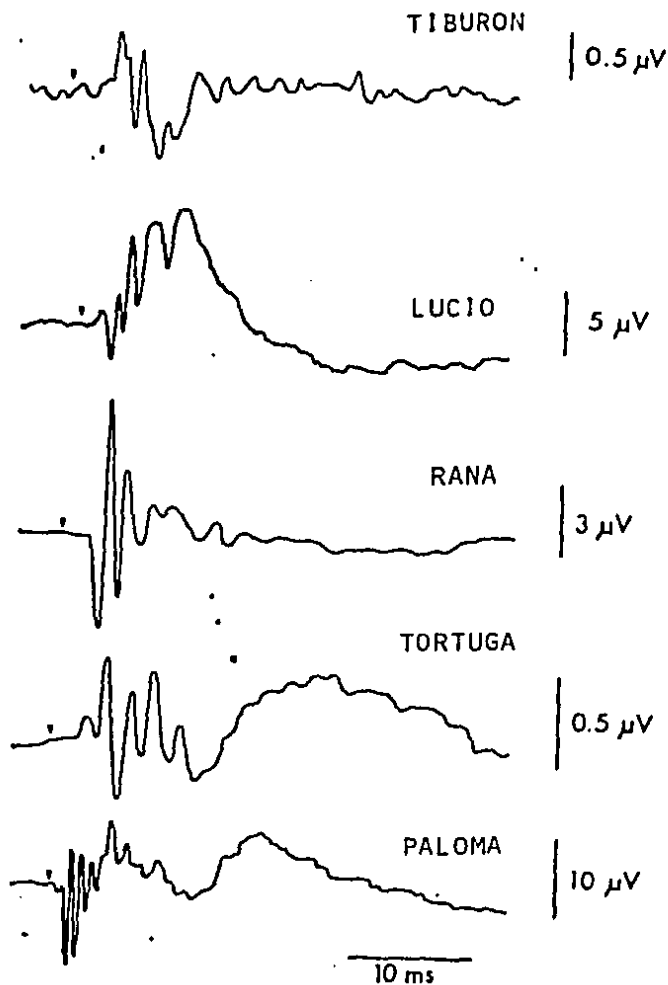


FIGURA 5. Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral en especies representativas de 5 clases de vertebrados: elasmobranquios, peces óseos, batracios, reptiles y aves. Las puntas de flecha marcan el principio del monitoreo. (tomado de Corwin J., y col., 1982).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trabajos presentados anteriormente nos permiten asumir que es posible transplantar tejido nervioso fetal al SNC de adultos, diferenciándose y estableciendo conexiones con el tejido huésped, posibilitando la interacción con él.

Por otro lado, es evidente que los potenciales provocados constituyen un método útil para el estudio de las vías auditivas por las siguientes características:

- a) Proveen medidas directas de las funciones de las vías sensoriales
- b) Proporcionan un medio de localizar el nivel de la disfunción
- c) Se trata de técnicas no invasivas
- d) Son independientes de la respuesta conductual
- e) Los resultados se pueden almacenar y graficar dando la posibilidad de hacer seguimientos y comparaciones de estos eventos electrofisiológicos.

Con estos datos, se planteó como problema a resolver el siguiente:

Es posible regenerar el potencial provocado auditivo del tallo cerebral mediante el trasplante de tejido fetal homólogo, en ratas con lesión del colículo inferior ?

3. OBJETIVOS DE TRABAJO E HIPOTESIS

En nuestro laboratorio nos interesamos en evaluar la capacidad del tejido nervioso transplantado para llevar a una recuperación funcional. Se escogió a la vía auditiva como modelo, ya que la destrucción de una parte de esta vía se identifica en el potencial provocado auditivo del tallo cerebral (PPATC) y proporciona así una correlación electrofisiológica. De esta forma, se estableció la siguiente hipótesis:

El trasplante de tejido cerebral fetas es capaz de producir la recuperación del PPATC en animales con lesión del colículo inferior.

Para comprobarla, se trazaron los siguientes objetivos:

Objetivos generales:

- I. Determinar si la lesión del colículo inferior produce una alteración en el PPATC.
- II. Determinar si el trasplante de tejido cerebral fetal es capaz de reconstituir el PPATC.

Objetivos específicos:

En ratas con lesión del colículo inferior sin trasplante:

- I. Alterar la morfología del PEATC por medio de una lesión electrolítica.
- II. Determinar si la alteración producida es permanente.

En ratas con lesión del colículo y con trasplante:

- I. Alterar la morfología del PEATC por medio de una lesión electrolítica.

II. Determinar si el trasplante es capaz de inducir la recuperación de la morfología del PEATC

III. Demostrar que el tejido transplantado es capaz de sobrevivir a lo largo del estudio.

4. MATERIAL Y METODOS

Sujetos: Se utilizaron 11 ratas Wistar machos, de 190-210 g, los cuales sirvieron como sujetos receptores. Ratas hembras se emplearon también para aportar los fetos de 17 días de edad gestacional que sirvieron como donadores del tejido a transplantar.

Diseño experimental. Los sujetos receptores se dividieron en dos grupos: A los del grupo I, sólo se lesionó el colículo inferior y a los del grupo II, además de la lesión, se les transplantó la región homóloga obtenida de fetos de 17 días.

A todas ellas, una vez anestesiadas con hidrato de cloral (400 mg Kg), se les montó en un aparato estereotáxico con la barra de los incisivos en 0, el cual tenía las barras auriculares huecas. Posteriormente, les fueron colocados tres electrodos de aguja calibre 25 subcutáneamente (Greenberg y col, 1981.) sobre la nariz (referencia), sobre el electrodo occipital (activo) y en la cola (tierra). El electrodo de referencia fué colocado perpendicularmente a la línea media y el electrodo activo lateral y paralelamente a la línea media, en la región más posterior del cráneo.

Las ratas fueron estimuladas con señales de tipo "click" con una duración de .1 msec a una frecuencia de 10 Hz producidas por un generador de estímulos, el cual mandaba la señal tanto a la barra auricular del estereotáxico por medio de un audifono, como a una computadora Apple.

Los potenciales provocados fueron amplificados en un

poligrafo Grass con filtros de 100 Hz y 3 K y promediados por medio de la computadora. El promedio fué hecho de las señales producidas dentro de los primeros 20 mseg posteriores al estímulo, siendo promediados 1024 estímulos .

Una vez tomado el registro testigo, previo aseo de la zona, se les realizó una incisión sobre la línea media en la piel del cráneo y una trepanación para el paso del electrodo de lesión. Este electrodo estaba formado por una barra de acero inoxidable , aislada en su totalidad, excepto a una distancia de 0.5 mm de la punta.

La colocación del electrodo en el sitio deseado en el interior del cerebro se hizo con el aparato estereotáxico. Las coordenadas empleadas fueron AP= -8.3; L= \pm 1.5; V= 5.5 con respecto a bregma.

La lesión electrolítica de los colículos se realizó bilateralmente mediante el electrodo de acero inoxidable, a través del cual se pasaron 2 mA de corriente directa durante 90 seg. Con el fin de tener un control de la lesión, se tomaron registros del potencial evocado con el electrodo en el sitio de la lesión, antes y después de pasar la corriente. Ya efectuada la lesión, se procedió a cerrar la herida y a realizar un nuevo registro del potencial con los electrodos subcutáneos para obtener el registro correspondiente a la lesión. Tanto en el grupo I como en el grupo II, se corroboró la alteración en la morfología del potencial producido por la lesión dos semanas después de efectuada ésta. Transcurrido ese tiempo, a los sujetos del grupo II se les realizó el transplante, procediendo de la

siguiente manera: Para obtener los fetos de 17 días, las ratas hembras Wistar en edad de procreación se colocaron durante una noche con machos adultos en proporción de 4:1. Transcurrido ese lapso se retiró al macho y a las hembras en las que se encontraron espermatozoides en la vagina, se consideraron en el día 1 de gestación.

El tejido a transplantar se obtuvo de fetos de 17 días de edad gestacional. Las ratas preñadas en este período se anestesiaron con hidrato de cloral (400 mg/kg) y se procedió a exponer el útero mediante una laparatomía. Los fetos se extrajeron en el momento del transplante.

El cerebro se extrajo del feto y se colocó sobre su cara dorsal en una caja de Petri con solución salina fisiológica a temperatura ambiente. Bajo microscopio de disección se localizaron el cerebelo y la porción más posterior de los lóbulos cerebrales, y se realizó un corte formando un bloque de aproximadamente 1 mm³ conteniendo al colículo inferior, el cual se inyectó en 100 ul de solución salina en la cavidad formada por la lesión ya descrita.

La inyección del tejido se realizó a través de una aguja calibre 18, colocada estereotáxicamente en el sitio de la lesión. El tiempo transcurrido entre la incisión del útero y la inyección del tejido fué de aproximadamente 2 minutos.

En ambos grupos, se permitió un período de recuperación de dos semanas posteriores a la lesión, al cabo del cual se les volvió a tomar un registro, otro a las cuatro y otro más a las ocho semanas de haber efectuado el transplante. En ambos grupos se corroboró la alteración del potencial producida por la lesión.

Histología: Una vez concluido el experimento, se anestesió al sujeto con pentobarbital sódico, después de lo cual se procedió a la perfusión transcardiaca de 100 ml de solución salina fisiológica seguidos de 200 ml de solución de formol al 10 %. Posteriormente, el bloque se fijó en formalina 10 días, se incluyó en parafina y se obtuvieron cortes de 10 um de espesor. Estos se tiñeron por el método de Kluver-Barrera (1953). Esta tinción permite visualizar las características de los cuerpos celulares y las fibras mielinizadas.

5. RESULTADOS

DESCRIPCION DE LOS FPATC EN ANIMALES INTACTOS

La forma característica de los potenciales se encuentra ilustrada en la fig. 11. La respuesta consiste en una serie de 7-8 ondas rápidas superpuestas en una onda lenta, las cuales fueron llamadas "ondas rápidas" y "ondas lentas" del potencial evocado de tallo cerebral (FPATC) respectivamente.

Los picos positivos fueron nombrados potenciales 1,2,3,4,5,6,7 y 8 de acuerdo a su secuencia temporal de aparición. Las ondas que aparecieron de una manera constante fueron la 1,3,4,5,6 y la 8, siendo inconstantes la 2 (1 de 11 animales) y la 7 (5 de 11 animales). Cada pico se encuentra separado del siguiente aproximadamente 1 msq. Las latencias medias y sus errores standard de estos potenciales para ambos grupos se encuentran indicados en las tablas I y II.

Con el objeto de conocer los voltajes de las ondas rápidas y sus desviaciones, se situó uno de los cursores de la computadora en el punto de origen y el otro se llevó hasta el pico de la onda a medir, obteniéndose así los 7-8 voltajes correspondientes a las ondas rápidas y un valor más correspondiente a la onda lenta atribuida al colículo inferior (Funai y Funasaka,1983), para cuya medición se tomó el punto más inferior del valle posterior a la onda 6 y el pico de la onda rápida 8 (figura 8). Los voltajes así obtenidos con sus

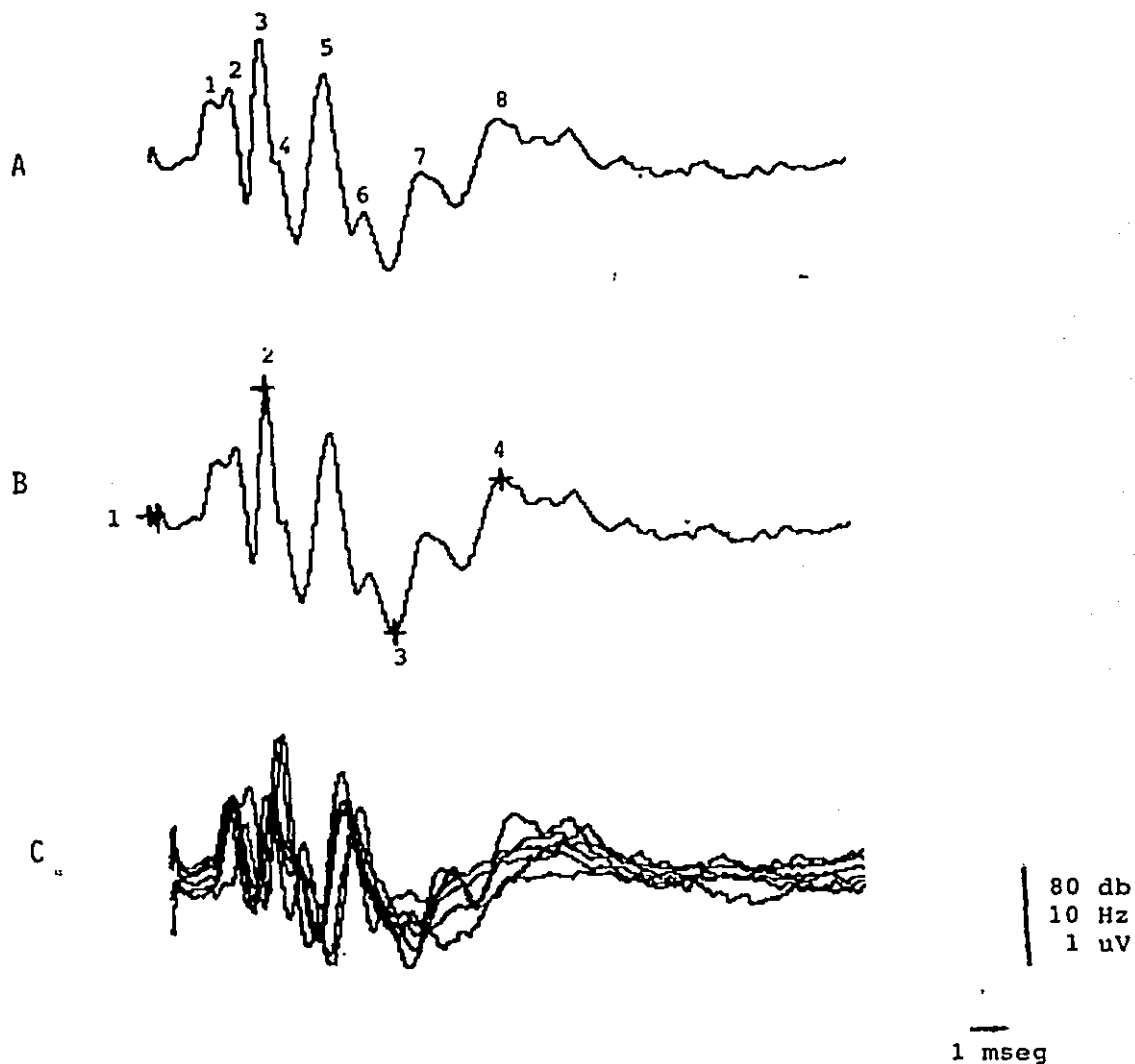


FIGURA 6. Potencia) Provocado Auditivo del Tallo cerebral. A) Secuencia de ondas rápidas numeradas del 1 al 8. Los últimos componentes (6,7 y 8) se encuentran dentro de una larga onda lenta. B) Medición de los voltajes de las ondas 1 a la 8 se situó un cursor en el origen (1) y otro en la onda a medir (2). Para la onda lenta, se situó un cursor en el pico negativo posterior a la onda 6 (3) y otro en el pico de la onda 8 (4). C) Potenciales de 5 ratas sobrepuestos.

TABLA 1

LATENCIAS EN MILLISEGUNDOS \pm E.S. DE LA MEDIA DE LAS ONDAS DEL PPATC DE 5 RATAS LESIONADAS ELECTROLITICAMENTE EN EL COLICULO INFERIOR, A LAS CUALES NO SE LES TRANSPLANTO EL TEJIDO HOMOLOGO. SE MUESTRAN LAS LATENCIAS DE LOS REGISTROS TESTIGO, LESION, 4 Y 8 SEMANAS DE RECUPERACION.

REGISTRO	ONDAS DEL POTENCIAL PROVOCADO								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Onda Lenta
TESTIGO	1.88 \pm .11	0	2.9 \pm .08	3.8 \pm .03	5.1 \pm .08	6.2 \pm .20	7.9 \pm .16	10.08 \pm .19	6.63 \pm .12
LESION	2.02 \pm .10	0	3.32 \pm .13	4.16 \pm .19	5.72 \pm .26	7.73 \pm .24	0	0	8.08 \pm .43
4 SEMANAS	1.86 \pm .09	0	3.13 \pm .16	3.83 \pm .23	5.33 \pm .25	6.22 \pm .12	7.19	8.89	5.56 \pm .03
8 SEMANAS	1.85 \pm .10	0	3.13 \pm .18	3.8 \pm .26	5.2 \pm .29	6.1 \pm .09	7.27	9.36	5.26

TABLA 2

LATENCIAS EN MILLISEGUNDOS \pm E.S. DE LA MEDIA DE LAS ONDAS DEL PPATC DE DE 6 RATAS
 LESIONADAS ELECTROLITICAMENTE EN EL COLICULO INFERIOR A LAS CUALES NO SE LES
 TRANSPLANTO EL TEJIDO HOMOLOGO. SE MUESTRAN LAS LATENCIAS DE LOS
 REGISTROS TESTIGO, LESION, 4 Y 8 SEMANAS DE RECUPERACION

REGISTRO	ONDAS DEL POTENCIAL PROVOCADO								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Onda Lenta
TESTIGO	1.95 \pm .07	0	3.04 \pm .07	3.79 \pm .10	5.06 \pm .08	6.63 \pm .23	7.87 \pm .14	11.1 \pm .28	6.30 \pm .20
LESION	2.31 \pm .13	0	3.6 \pm .17	4.39 \pm .18	5.85 \pm .25	7.46 \pm .55	0	0	6.03
4 SEMANAS	1.95 \pm .09	2.16	3.1 \pm .12	3.85 \pm .19	5.1 \pm .21	6.33 \pm .17	7.79 \pm .17	9.55 \pm .27	6.32 \pm .24
8 SEMANAS	1.90 \pm .06	0	3.01 \pm .07	3.79 \pm .15	4.89 \pm .15	6.3 \pm .22	7.62 \pm .17	9.77 \pm .21	6.05 \pm .19

TABLA 3

VOLTAJES EN MICROVOLTS \pm E.S. DE LA MEDIA DE LAS ONDAS DEL PPATC DE 5 RATAS
 LESIONADAS ELECTROLITICAMENTE EN EL COLICULO INFERIOR, A LAS CUALES NO SE
 LES TRANSPLANTO EL TEJIDO HOMOLOGO. SE MUESTRAN LOS VOLTAJES DE LOS REGISTROS
 TESTIGO, LESION, 4 Y 8 SEMANAS DE RECUPERACION.

REGISTRO	ONDAS DEL POTENCIAL PROVOCADO								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Onda Lenta
TESTIGO	.64 \pm .16	0	.82 \pm .08	.33 \pm .13	.47 \pm .14	.16 \pm .07	.21 \pm .06	.26 \pm .12	.76 \pm .14
LESION	.55 \pm .16	0	.52 \pm .10	.35 \pm .14	.31 \pm .08	.01 \pm .006	0	.32 \pm .12	.25
4 SEMANAS	.99 \pm .17	0	.87 \pm .11	.41 \pm .13	.22 \pm .06	.12 \pm .03	.09	.24	.34 \pm .02
8 SEMANAS	1.13 \pm .12	0	1.08 \pm .10	.55 \pm .12	.13 \pm .06	.21 \pm .10	.06	.18	.32 \pm .006

TABLA 4

VOLTAJES EN MICROVOLTS \pm E.S. DE LA MEDIA DE LAS ONDAS DEL PPATC DE 5 RATAS LESIONADAS ELECTROLITICAMENTE EN EL COLICULO INFERIOR, A LAS CUALES SE LES TRANSPLANTO EL TEJIDO HOMOLOGO. SE MUESTRAN LOS VOLTAJES DE LOS REGISTROS TESTIGO, LESION, 4 Y 8 SEMANAS DE RECUPERACION

REGISTRO	ONDAS DEL POTENCIAL PROVOCADO								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Onda Lenta
TESTIGO	.79 \pm .14	0	.94 \pm .12	.3 \pm .13	.73 \pm .10	.28 \pm .15	.28 \pm .08	.43 \pm .14	.86 \pm .13
LESION	.60 \pm .15	0	.75 \pm .13	.21 \pm .04	.47 \pm .13	.02 \pm .0014	0	0	.44 \pm .06
4 SEMANAS	.97 \pm .37	.19	.83 \pm .15	.35 \pm .08	.37 \pm .14	.21 \pm .04	.15 \pm .05	.34 \pm .07	.74 \pm .18
8 SEMANAS	1.0 \pm .13	0	1.05 \pm .15	.29 \pm .17	.53 \pm .11	.34 \pm .05	.18 \pm .04	.44 \pm .13	1.1 \pm .28

errores para ambos grupos de sujetos se encuentran en las tablas 3 y 4. En la figura 7 se muestra, para resaltar la consistencia de los resultados, los FPATC en forma seriada de los 11 animales.

El potencial evocado del núcleo central del colículo inferior consistió de 1-2 ondas positivas seguidas de una larga onda negativa mostrada en la figura 8.

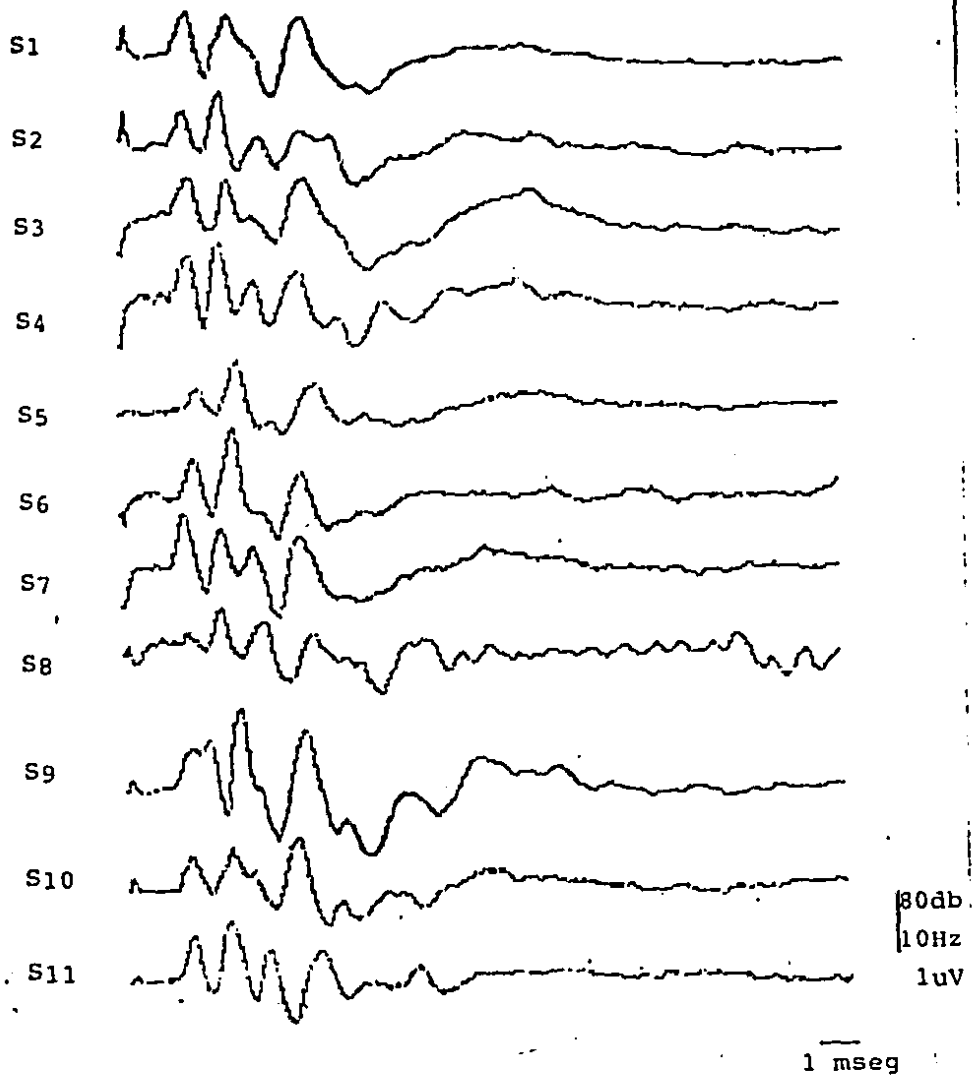
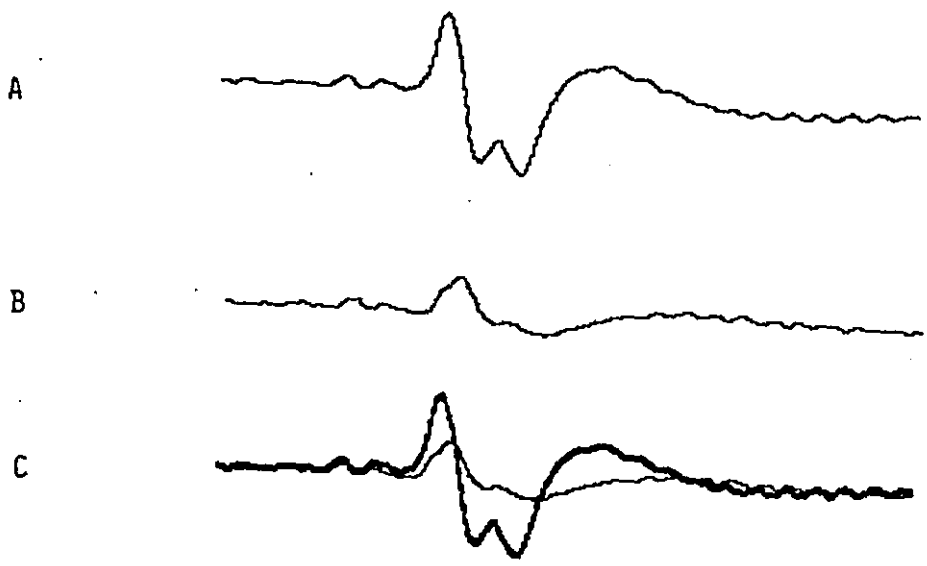


Figura 7. Potenciales evocados control de 11 animales. En todos ellos las características ya descritas en el texto.



80 db
10 Hz
5 uV

1 msec

Figura 6 . PFATC obtenido por registro intracolicular. Testigo (A) y lesión (B). La onda lenta que se observa en el registro testigo desaparece después de la lesión (C)

EFFECTO DE LA DESTRUCCION DEL COLICULO INFERIOR SOBRE EL FPATC

Para constatar el efecto del paso de la corriente de lesión sobre el FPATC en el colículo inferior, se dejó el electrodo de acero inoxidable en el sitio de la lesión durante un tiempo de 10 minutos después de la aplicación de la corriente eléctrica. Al cabo de este tiempo, se procedió a realizar un nuevo registro. De una manera constante, los FEATC eran inconstantes durante los 5 a 10 minutos posteriores a la destrucción del colículo, descartándose estos registros del estudio.

Como se puede observar en la figura 8, el paso de la corriente de lesión en el colículo produjo la desaparición de la onda negativa que se observa en el registro intracolicular en todos los casos, con una prolongación de las latencias de las ondas rápidas que la acompañaban.

Una vez obtenido este registro, se retiró el electrodo y se suturó la piel del cráneo procediendo entonces a la obtención del FPATC con los electrodos de aguja subcutáneos.

Como se puede observar en la figura 10, el paso de la corriente produjo en el FPATC una reducción en el voltaje de las ondas rápidas 5 y 6 y la desaparición de las ondas rápidas 7 y 8 en todos los casos. ($p < .05$). Con respecto a la onda lenta, se puede observar también la desaparición en 8 de los 11 animales estudiados y la reducción a un 32 % de la amplitud original en 3 de los 11 casos.

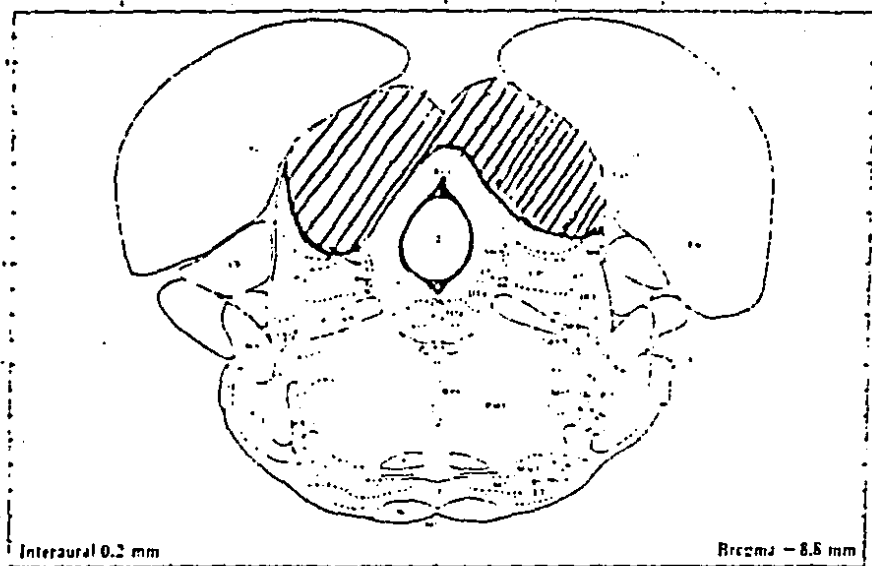
Al comparar las latencias de las ondas rápidas, se

corroborar que la lesión produce una prolongación de las latencias a partir de la onda 3. Con el fin de comparar de una manera más objetiva los efectos de la lesión sobre el PEATC, en la figura 10 se muestra el PEATC antes y después del paso de la corriente.

En la verificación histológica del sitio de la lesión se pudo constatar que el tamaño de las lesiones electrolíticas fué similar en todos los casos y variaba ligeramente en cuanto a su posición. En todos los casos, la lesión se extendía en el sentido anteroposterior desde un nivel ligeramente rostral al cerebelo hasta el núcleo del rafe dorsal, abarcando la región lateroventral del colículo inferior así como al núcleo central de esta estructura. En el sentido lateral, la lesión se extendía de colículo a colículo, abarcando la comisura intercolicular y parte de la sustancia gris periacueductal (fig 9).

Para la siguiente parte del estudio, un grupo de animales (n=6) se transplantó de acuerdo a lo descrito en material y métodos, y otro (n=5) se le permitió su evolución sin ninguna otra maniobra, registrando con los electrodos de aguja a las 4 y 8 semanas posteriores al trasplante o lesión, según fuera el caso. En los animales sin trasplante se pudo constatar que los efectos de la lesión, con excepción de la prolongación de las latencias de las ondas rápidas, se conservaron durante el tiempo que duró el estudio.

Para verificar la estabilidad de los efectos de la lesión, en la figura 10 se comparan los PEATC típicos obtenidos en el registro control, lesión y a las 4 y 8 semanas posteriores.



A



B

1 msec

FIGURA 9. Región que abarca la lesión electrolítica. Se ilustra el potencial evocado correspondiente. Control en línea gruesa.

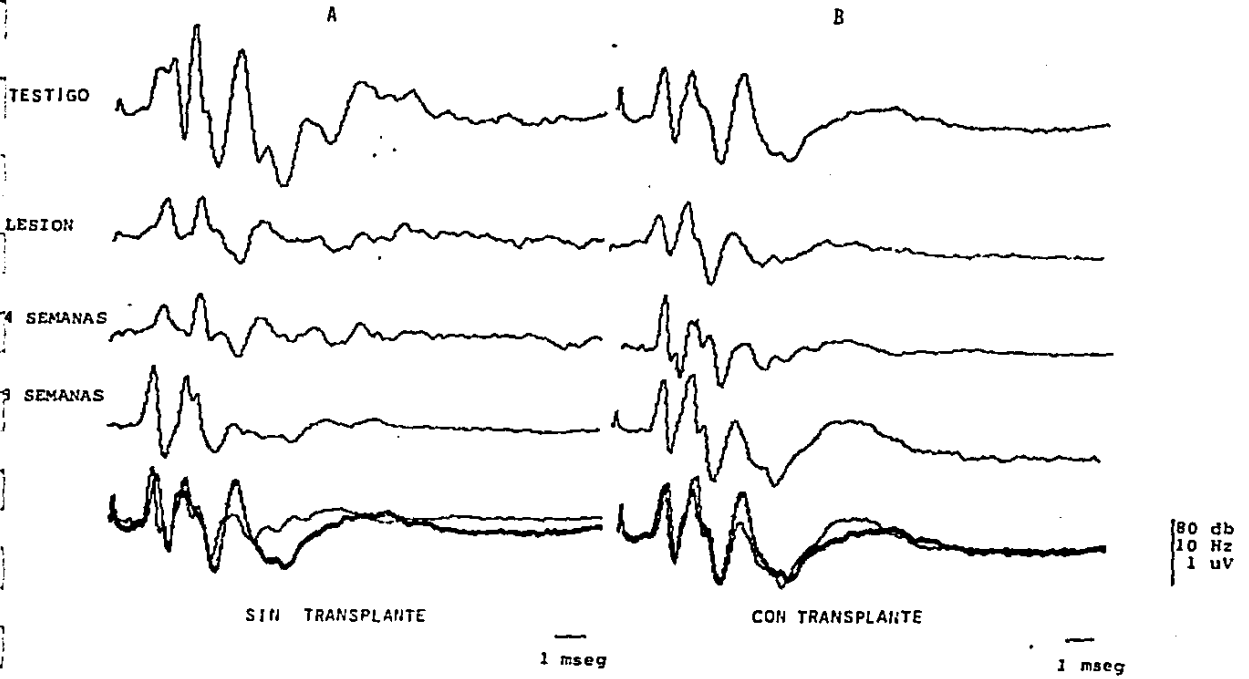


Figura 10. Esquema que ilustra la evolución del PFATC a lo largo del experimento en sujetos sin transplante (A) y con él (B). La última gráfica compara el registro testigo (línea gruesa) con el obtenido a las 8 semanas.

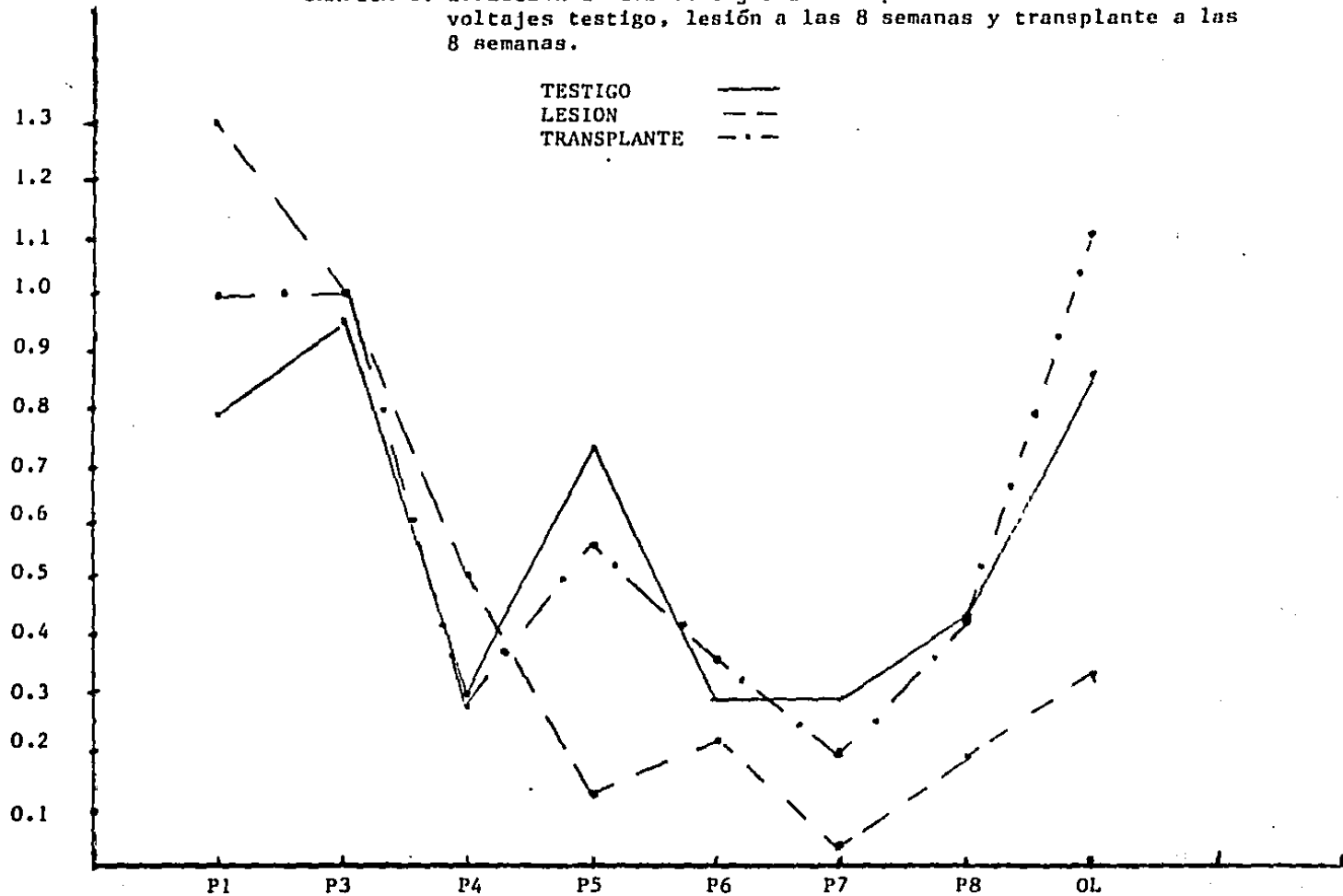
EFFECTO DEL TRANSPLANTE DEL COLICULO INFERIOR FETAL AL SITIO DE LA LESION

El transplante de coliculo inferior fetal, indujo la recuperación de los cambios producidos por el paso de la corriente de lesión sobre todos los parámetros que fueron alterados y que ya han sido descritos.

Además del regreso de las latencias de las ondas rápidas a sus valores originales a las 4 semanas de realizado el transplante, se aprecia claramente en el PFATC una recuperación morfológica de las ondas rápidas claramente en todos aquellos animales que recibieron el transplante. La onda 6 reaparece en todos los casos mostrando una recuperación del 72 % con respecto al registro control, no siendo ya estadísticamente significativa esta diferencia. La onda 7 se aprecia en 4 de los 5 animales que originalmente se había hecho presente y muestra una recuperación del 55 % y la onda 8 se encuentra en todos los animales con una recuperación en su amplitud del 72 %, no siendo significativas estas diferencias con respecto al registro control (figura 10, gráfica 1 y tabla 4).

A las 8 semanas de haber realizado el transplante es más clara ya la recuperación. La onda 6 se encuentra presente en todos los casos y su amplitud es reconstituida en su totalidad. La onda 7 se vuelve a apreciar en todos los casos en que se había hecho presente con una recuperación del 62 %. La onda 8 recupera su amplitud en un 100 % al igual que la onda lenta atribuida al

GRAFICA 1. Evolución de los voltajes de los potenciales. Se muestran los voltajes testigo, lesión a las 8 semanas y transplante a las 8 semanas.



núcleo central del colículo .

En el análisis histológico fué posible identificar el trasplante como una masa de tejido adherida a la pared del sitio ocupado originalmente por el colículo. Con ligeras diferencias en su colocación, todos los trasplantes sobrevivieron y se les localizó con la sustancia gris periacueductal, la comisura intercolicular, el lemnisco lateral y la corteza (fig 11).

Con la tinción usada se observaron abundantes neuronas dentro del trasplante, así como fibras que iban de un lado a otro sin que fuera posible, por la técnica empleada, demostrar conexiones entre el tejido transplantado y el cerebro receptor (fig 12 a)

Por otro lado, es también posible observar gliosis reactiva en el cerebro del hospedero asociada a las lesiones electrolíticas. La interfase trasplante-hospedero estaba constituida por una zona de glia entre ambos tejidos (fig 12 b).

La población glial en el tejido transplantado era similar en cuanto a densidad a la observada en las áreas homólogas en el animal intacto.

Las neuronas dentro del trasplante eran de forma ovoide o esférica con tamaños que variaban entre 15 a 30 μ m. La citoarquitectura del trasplante era similar entre los animales encontrándose los siguientes patrones:

a) áreas de glia en los bordes de los trasplantes las cuales se encontraban en las zonas del trasplante que contactaban con la comisura intercolicular, con el núcleo trigeminal mesencefálico y el lemnisco lateral. El espesor de estas áreas era variable y se observaba también en los niveles en

los que el trasplante se dirigia hacia los hemisferios cerebrales (fig 13a)

b) arreglos de neuronas ovoides de tamaño medio localizadas a distintos niveles del trasplante, similares en toda su extensión, siendo este tipo celular el más abundante (fig 13 b).

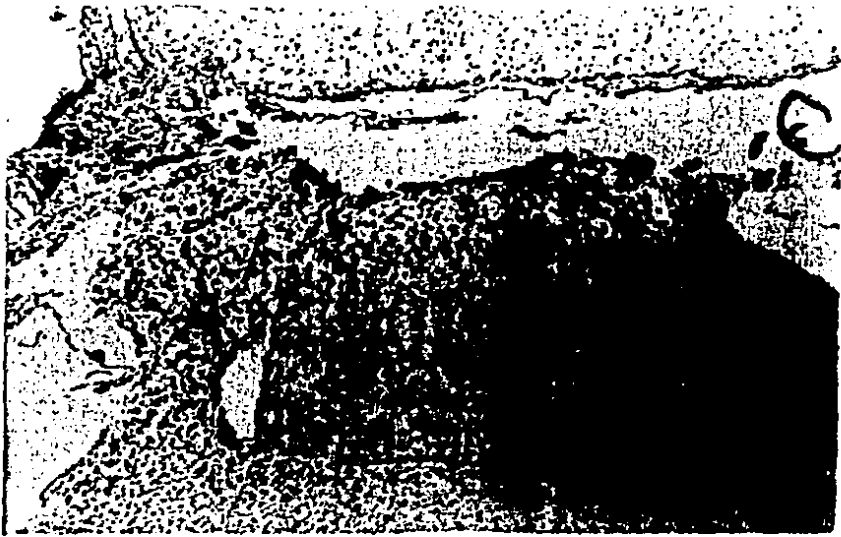


FIGURA 11. Fotografías de cortes histológicos de los trasplantes. Estos se observan como masas de tejido adheridos a las zonas subyacentes limitadas por una interfase. (aumento a 10X).

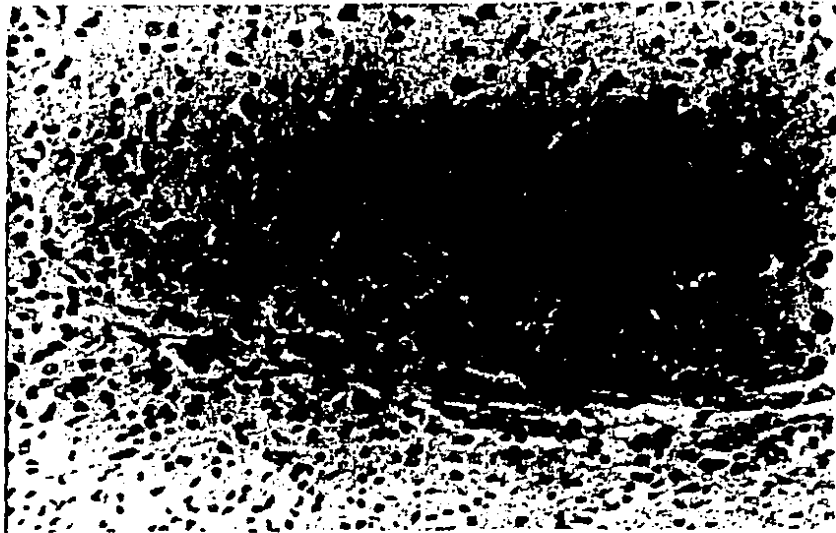
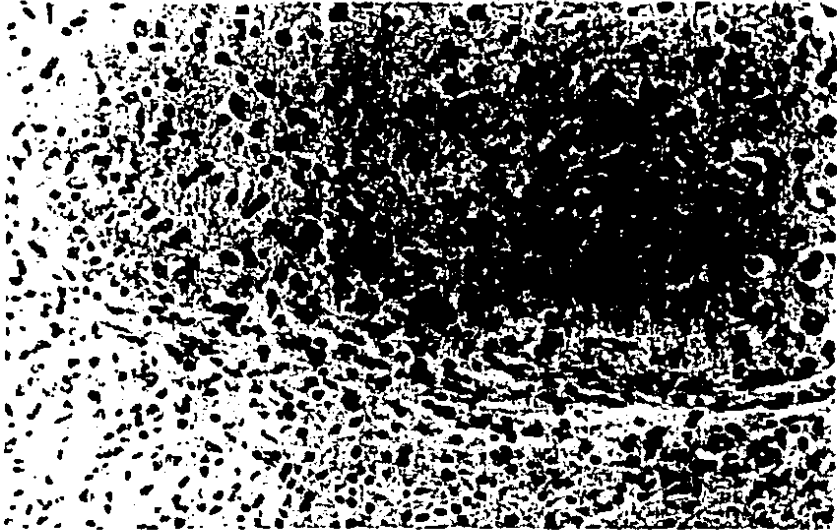


FIGURA 11. FIGURA 12. A) microfotografía a 40 X de uno de los transplantes donde se observan neuronas y algunas fibras. B) zona de interfase trasplante-hospedero, indicada por una flecha.



FIGURA 13 a). Fotografía donde se observa la gliosis reactiva rodeando el trasplante y b) muestra el tipo celular más observado en los trasplantes.

6. DISCUSION

En el presente estudio, se encontró que las lesiones prolongan las latencias de las ondas rápidas, regresando a su valor normal posteriormente, sugiriendo un efecto agudo. Este efecto se atribuye a un cambio en la temperatura local o corporal posterior a la lesión (Jones y col, 1960). También se observó la desaparición de las ondas rápidas 6,7 y 8, así como la desaparición o reducción a un 32 % de la onda lenta de una manera permanente. La verificación histológica de la lesión indicó que ésta abarcaba tanto la región lateroventral como el núcleo central del colículo. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Funai y Furasaka (1983), quienes observaron un marcado cambio en la onda lenta del PPATC debido a la destrucción del núcleo central del colículo inferior, permaneciendo las ondas rápidas sin cambio hasta la onda 5. Cuando la destrucción involucró la parte lateroventral del colículo, las ondas rápidas mostraron un marcado cambio en la amplitud, sugiriendo que el núcleo central juega un papel más importante para la generación de la onda lenta que para la generación de las ondas rápidas. Los resultados aquí obtenidos parecen confirmar dichas observaciones. Sin embargo, contrastan con los obtenidos por Achor y Starr, en 1980, los cuales reportaron que en los registros crónicos no obtuvieron efectos crónicos sobre el PPATC de 3 gatos lesionados. Se encuentra una diferencia importante entre los dos estudios: ellos sólo lesionaron unilateralmente, mientras que en este

estudio se lesionó bilateralmente y, como ellos mismos comprobaron, las lesiones discretas tienen poco o ningún efecto sobre el PPATC.

Las lesiones sobre el tallo cerebral tienen efectos complejos sobre el PPATC; entre otros podemos mencionar a los siguientes (Achor y Starr, 1980 b):

a) la lesión en una sola estructura del tallo cerebral puede afectar a un solo componente del PEATC pero más típicamente el efecto es sobre varios componentes.

b) el efecto predominante de lesiones del tallo sobre el PPATC es una disminución de las amplitudes de los componentes con ligeros incrementos en sus latencias. Efectos opuestos son raros.

Estas aseveraciones se cumplieron en el presente estudio: la lesión del colículo produjo cambios en al menos 3 ondas rápidas y el efecto más consistente fué la disminución de las amplitudes de los potenciales, ya que las latencias, aunque levemente incrementadas, regresaron a la normalidad.

Estos efectos pueden estar mediados a través de al menos 4 mecanismos (Achor y Starr, 1980):

a) la estructura mencionada puede ser el sitio de generación del componente

b) la lesión puede dañar fibras que pasan a través del área lesionada y terminar en un generador localizado en otro sitio

c) la lesión puede causar alteraciones fisiológicas debidas a cambios de circulación que pueden repercutir en sitios remotos al lugar de la lesión

d) la lesión puede producir una alteración en la función de los restantes elementos.

Aunque estas alternativas limitan la utilidad de este método, existen estudios que nos permiten pensar que para este estudio, el colículo inferior puede ser el sitio de generación del componente. Por ejemplo, Funai y Furusaka (1983) registrando intracolicularmente encontraron que el potencial provocado del colículo inferior consiste en una o dos ondas positivas seguidas de una larga onda negativa, estando la mayor negatividad en la porción medial del núcleo central del colículo. En el sitio latero ventral la forma del potencial provocado fué distinta: una larga onda positiva correspondía a la onda negativa observada en el núcleo central. La lesión produjo una disminución en amplitud de la onda negativa del potencial evocado así como un incremento en la onda positiva indicando que la onda negativa se origina en el núcleo central. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en este estudio, en el cual también se obtuvo una disminución en la amplitud de la onda negativa observada en el registro intracolicular posterior a la lesión (figura 8).

Cuando el trasplante es aplicado, se observa una recuperación en la amplitud de las ondas 6,7 y 8 al igual que la onda lenta.

La reaparición de las ondas rápidas y lentas del PEATC en los animales transplantados por alguna causa que no sea la acción del trasplante, puede deberse a alguno de los siguientes procesos:

I. Efectos agudos sobre la temperatura local

II. Lesiones incompletas del colículo inferior.

Estos aspectos se discutirán a continuación por separado.

I. Efectos agudos sobre la temperatura local. Es un hecho establecido que los cambios en la temperatura local o sistémica pueden alterar los intervalos entre los potenciales, así como las latencias absolutas en gatos (Jones y col., 1977) en ratas, (Schorn y col., 1977) y en humanos (Stockard y col., 1978). El cambio mínimo en la temperatura para producir una alteración significativa no ha sido establecido aún; sin embargo no debe ser menor a ± 1 C en gatos. No obstante, el cambio en la temperatura parece afectar únicamente a las latencias, no así a las amplitudes (Jones y col., 1980). En el presente estudio, es notorio que tanto los animales con lesión sin trasplante, como aquellos que sí lo recibieron, las latencias sufrieron una prolongación significativa desde la onda rápida 3 regresando posteriormente en ambos grupos a su valor original. Es razonable sugerir que si la desaparición de las amplitudes de las ondas del FRATC fueran consecuencias de cambios agudos en la temperatura y no de la lesión, las amplitudes regresarían a sus valores originales como lo hacen las latencias en ambos grupos de animales, lo cual no sucede.

II. Lesión incompleta del colículo inferior. Debido a que en los animales transplantados no es posible demostrar de una manera contundente la destrucción completa del colículo, se consideró que con las evidencias que se muestran a continuación es posible descartar esta posibilidad.

a). A causa del tamaño del colículo, es difícil producir una lesión que lo abarque en su totalidad. Cuando las lesiones

en esta estructura son reducidas o muy discretas, el cambio en el PPATC es mínimo (Funai y Furasaka, 1983. Achor y Starr, 1980 b). Las lesiones unilaterales del núcleo central del colículo son seguidas por un decremento de sólo un 50% en la amplitud del componente 5 del potencial en los estudios agudos.

En los estudios crónicos, cuando es destruido el colículo inferior de un lado, aún cuando toque el lemnisco lateral no se observan alteraciones permanentes en los componentes del PPATC. Inclusive, los cambios agudos observados en el gato, estuvieron disminuidos o ausentes en registros crónicos, (Achor y Starr, 1980) demostrándose así que las estructuras deben estar completamente destruidas para que se pierda la amplitud de las ondas del PPATC.

De no existir destrucción completa en nuestros animales, el registro lesión de éstos no mostrarían diferencias con el control. En nuestros resultados las alteraciones son marcadas y la histología muestra una gran área de destrucción.

b) En un caso en el cual no se identificó el trasplante se pudo comprobar que no se presentó recuperación en ninguno de los parámetros estudiados en el curso del experimento.

Los datos aquí presentados indican que para que se observe la recuperación del PEATC es necesaria la presencia del trasplante del colículo inferior al área lesionada. No es la primera vez que se reporta algún estudio electrofisiológico sobre la actividad de las neuronas transplantadas. Segal y col (1981) transplantando hipocampo fetal lograron registrar a los potenciales evocados que se obtuvieron en el tejido transplantado en respuesta a la estimulación septal, semejantes a aquellos que

existen en la rata intacta. Harvey y col (1982), también proporcionaron evidencias electrofisiológicas de la formación de contactos sinápticos entre aferencias corticales del huésped y neuronas tectales transplantadas en ratas durante el período neonatal.

Es razonable suponer que la recuperación funcional en este tipo de estudios es debido a una conexión de las neuronas transplantadas con el huésped. En los estudios realizados por otros autores (Harvey, 1982; Lund, 1982) se muestra que la reinervación del trasplante hacia el receptor sigue patrones específicos, de tal forma que existe una alta correlación en cuanto al área que inervaría el tejido transplantado si se dejara "in situ" y la que realiza cuando es transplantado (Bjorklund y Stenevi, 1984).

Así, es razonable pensar que las neuronas del colículo inferior transplantado reinervaron las zonas que normalmente se encuentran conectadas produciendo así la restauración del potencial evocado. Esto último podría ser comprobado de disponerse de las técnicas histológicas apropiadas.

CONCLUSIONES

a) el trasplante del colículo inferior fetal es capaz no sólo de integrarse al tejido huésped, sino de inducir una recuperación del FEATC.

b) como resultado de la lesión electrolítica se producen dos tipos de alteraciones en la morfología del FEATC: temporales y permanentes.

c) la alteración temporal consiste en una prolongación de las latencias de las ondas rápidas, desde la onda 3 en adelante

d) las alteraciones permanentes consisten en:

-- la desaparición de las ondas rápidas 6, 7 y 8 o una disminución importante en su amplitud original

-- desaparición o disminución importante en la amplitud original de la onda lenta

REFERENCIAS

- Achor, J. and Starr, A. Auditory brain stem responses in the cat. II. Effects of lesions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 48:174-190, 1980.
- Altobelli, R.: Inesti cerebrali. *Gazz. Int. Med. Chir.* 17: 25-34, 1914.
- Alvarado, R. and Sotelo, C.: Differentiation of cerebellar angle heterotopically transplanted to adult rat brain: A light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 212:247-267, 1982.
- Barker, C.F., Billingham, R.E.: Immunologically privileged sites. *Adv. Immunol.* 25: 1-54, 1977.
- Benfey, M. and Aguayo, A.: Extensive elongation of axons from rat brain into peripheral nerve grafts. *Nature* 296: 150-152, 1982.
- Bernstein, J.J. and M.E. Bernstein: Axonal regeneration and formation of synapses proximal to the site of lesion following hemisection of the rat spinal cord. *Exp. Neurol.* 30: 336-351, 1971.
- Berry, N. and A.C. Riches.: An immunological approach to regeneration in the central nervous system. *Br. Med. Bull.* 30: 135-141, 1974.
- Bhargava, V.K. and McKean, Ch.M.: Role of 5-hydroxytryptamine in the modulation of acoustic brainstem (Far-field) potentials. *Neuropharm.* 16: 447-449, 1977.
- Bjorklund, A., B. Johansson, U. Stenevi, and N. A Svengaard: Development and growth of axonal sprouts from noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurones in the rat spinal cord. *Brain Res.* 31: 21-33, 1971.
- Bjorklund, A., Schmidt, R.H., Stenevi, U.: Functional reinnervation of the neostriatum in the adult rat by use of intraparenchymal grafting of dissociated cell suspensions from the substantia nigra. *Cell. Tissue Res.* 212: 39-45, 1980.
- Bjorklund, A., Stenevi, U.: Reformation of the severed septohippocampal cholinergic pathway in the adult rat by transplanted septal neurons. *Cell Tissue Res.* 185: 289-302, 1977.

- Bjorklund, A., Segal, M. and Stenevi, U.: Functional reinnervation of rat hippocampus by locus ceruleus implants. *Brain Res.* 170: 409-426, 1979 a.
- Bjorklund, A. and Stenevi, U.: Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplant. *Brain Research* 177: 555-560, 1979 b.
- Bjorklund, A. and Stenevi, U.: Reconstruction of brain circuitries by neural transplants. *Trends Neurosci.* 2: 301-306, 1979 c.
- Bjorklund, A. and Stenevi, U.: Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurons in the mammalian central nervous system. *Physiological Reviews* 59: 62-100, 1979 d.
- Bjorklund, A. and Stenevi, U.: Intracerebral neural implants: Neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries. *Ann. Rev. Neurosci.* 7: 279-308, 1984.
- Bjorklund, A., Stenevi, U., Dunnett, S.B., Gage, F.H.: Cross-species neural grafting in a rat model of Parkinson's disease. *Nature* 298: 652-654, 1982.
- Bloom, W. and Fawcett, D.W. (1975) "A Textbook of Histology". Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.
- Bogac, J., et al. Los Potenciales evocados en el hombre, ed. "El Ateneo", Pedro Garcia, S.A. Argentina, 1985.
- Buchwald, J.S., and Huang, Ch.M.: Far-field acoustic response: Origins in the cat. *Science* 189: 382-384, 1975.
- Cajal, S.R. Degeneration and Regeneration of the Nervous System London: Oxford Univ. Press, 1928.
- Clark, W.E. LeG. The problem of neuronal regeneration in the central nervous system. I. The influence of spinal ganglia and nerve fragments grafted in the brain. *J. Anat.* 77: 20-48, 1942.
- Clark, W.E. LeG. The problem of neuronal regeneration in the central nervous system. II. The insertion of peripheral nerve stumps into the brain. *J. Anat.* 77: 251-257, 1943.
- Corwin, J.T., Bullock, T.H. and Schweitzer, J. The auditory brain stem response in five vertebrate classes. *Electroenceph clin Neurophysiol* 54: 639-641, 1982.
- Daniloff, J.K., Low, W.C., Bodony, R.P. and Wells, J. Cross species neural transplants of embryonic septal nuclei to the hippocampal formations of adult rats. *Anat. Rec.* 14: 49a, 1983.

- Das, G.D. and Altman, J.: Transplanted precursors of nerve cells: Their fate in the cerebellum of young rats. *Science*, 173: 637-638, 1971.
- Das, G. and Hallas, B.: Transplantation of brain tissue in the brain of adult rats. *Experientia* 34: 1304-1306, 1978.
- Das, G.D., Hallas, B.H. and Das, K.G.: Transplantation of brain tissue in brain of rat: I. Growth characteristics of neocortical transplants of different ages. *Amer. J. of Anat.*: 158: 135-145, 1980.
- Das, G., Ross, D.T.: Stereotaxic techniques for transplantation of neural tissues in the brain of adult rats. *Experientia*, 38: 848-851, 1982.
- Del Conte, G. Einpflanzungen von embryonalem Gewebe ins Gehirn *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 42: 193-202, 1907.
- Dorfman, L.J.: Sensory evoked potentials: Clinical applications in medicine. *Ann. Rev.* 34: 473-489, 1983.
- Donchin, F.: Brain electrical correlates of pattern recognition. En Inbor (ed): *Signal analysis and pattern recognition in Biomedical Engineering*, Wiley, N. York, 1975.
- Drucker-Colin, R., Aquilar, R., Garcia, F., Fernández, F. y Bermúdez, F. Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: diurnal rhythm recovery of lesioned rats. *Brain Res* 311: 353-357, 1984.
- Dunn, E. H.: Primary and secondary findings in a series of attempts to transplant cerebral cortex in albino rat. *J. of Comp. Neurol.* 29: 565-582, 1917.
- Dunnet, S., et al: Grafts of embryonic substantia nigra reinnervating the ventrolateral striatum ameliorate sensorimotor impairments and akinesia in rats with 6-OHDA lesions in the nigrostriatal pathway. *Brain Res* 229: 209-217, 1981.
- Dunnet, S., et al: Hippocampal deafferentiation: transplant derived reinnervation and functional recovery. *Scand J of Psychol Suppl.* 1: 104-111, 1982.
- Dunnet, S., et al: Septal transplants restore maze learning in rats with Fornix-fimbria lesion. *Brain Res* 25: 335-348, 1982.
- Dunnet, S., Bjorklund, Å. and Stenevi V.: Dopamine-rich transplant in experimental parkinsonism. *Trends (July)* 266:269, 1983.
- Dyer, R.S.: The use of sensory evoked potentials in toxicology. *Fund. Appl. Toxicol.* 5: 24-40, 1985.

- Ebeling, E.: Z. Krebsforsch. 14: 151, 1914.
- Feringa, E.R., G.G. Gurden, W. Strodel, W. Chandler and J. Knake: Descending spinal motor tract regeneration after spinal cord transection. Neurology 23: 599-608, 1973.
- Feringa, E.R., R.D. Johnson and J.S. Wendt: Spinal cord regeneration in rats after immunosuppressive treatment. Arch. Neurol. Chicago 32: 676-683, 1975.
- Fine, A.: Transplantation in the Central Nervous System. Scientific American 255: 42-50, 1986.
- Fishmann, P.S.: Neural transplantation. Scientific gains and clinical perspectives. Neurology 36: 389-392, 1986.
- Freed, W., Perlow, M.J., Karoam, F., Seiger, A., Olson, L., Hoffer, B.J. and Wyatt, R.J.: Restoration of dopaminergic function by grafting of fetal rat substantia nigra to caudate nucleus: Long term behavioral, biochemical and histochemical studies. Annals of Neurology 8: 510-519, 1980.
- Freed, W.J., De Medinaceli, L. and Wyatt, R.J.: Promoting functional plasticity in the damaged Nervous System. Science, 227: 1544-1552, 1985.
- Funai, H., Funasaka, S.: Experimental study on the effect of inferior colliculus lesions upon auditory brain stem response. Audiology 22: 9-19, 1983.
- Gash, D., et al: Functional development of grafted vasopressin neurons. Science, 210: 1367-1369, 1980.
- Gash, D.: Neural transplants in Mammals. A Historical overview. in: Neural Transplants: Development and Function. (Ed. by R. Sladek and D. Gash), Plenum New York, 1984, pp. 1-12.
- Gibson, M.J., Krieger, D.T., Perlow, M.J., Davies, T., Zimmerman, E., Ferin, M. y Charlton, H.: Hypothalamic brain transplants reverse hypogonadism in male mutant mice with gonadotropin-releasing hormone deficiency. Transactions of the Association of American Physicians, 95: 188-195, 1982.
- Gibson, M.J., Charlton, H.H., Perlow, M.J., Zimmerman, E.A., Davies, T.F. and Krieger, D.T.: Preoptic area brain grafts in hypogonadal (hpn) female mice abolish effects at congenital hypothalamic gonadotropin-release hormone (GnRH) deficiency. Endocrinology 114: 1938-1940, 1984.
- Gibson, M.J., Krueger, D.T., Charlton, H.M., Zimmerman, E.A., Silverman, A.J. and Perlow, M.J.: Mating and pregnancy can occur in genetically hypogonadal mice with

- preoptic area brain grafts. *Science* 220: 949-951, 1984.
- Gleen, P.: Studies of cortical regeneration with special reference to cerebral implants. in: *Regeneration in the central nervous system*. Ed. W.F. Windle, Springfield: Thomas. pp. 94-111, 1955.
 - Goodman, D., et al: Sprouting of optic tract projections in the brain stem of the rat. *J. Comp. Neurol.* 127: 71-88, 1967.
 - Greenberg, R.P., Stablein, D.M. and Becker, D.F.: Noninvasive localization of brain-stem lesion in the cat with multimodality evoked potentials. *J. Neurosurg.* 54: 740-750, 1981.
 - Guth, P.S. and Melamed, E: Neurotransmission in the auditory system: A primer for pharmacologists. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 383-412, 1982.
 - Hallas, B.H., Das, G.D. and Das, K.G.: Transplantation of brain tissue in the brain of rat. II. Growth characteristics of neocortical transplants in host of different ages. *Amer J of Anat.* 150: 147-159, 1980.
 - Hallas, B., et al: Transplantation into the mammalian adult spinal cord. *Experientia* 38: 699-701, 1982.
 - Harvey, A.R., Golden, G.I., Lund, R.D., Transplantation of tectal tissue in rats. *Exp. Brain Res.* 47: 437-445, 1982.
 - Inoue, H., Kohsaka, S., Yoshida, K., Ohtami, M., Toya, S. and Tsukada, Y.: Cyclosporin A enhances the survivality of mouse cerebral cortex grafted into the third ventricle of rat brain. *Neurosci Lett* 54: 85-90, 1985.
 - Inoue, H., Kohsaka, S., Yoshida, K., Ohtami, M., Toya, S. and Tsukada, Y.: Immunohistochemical studies on mouse cerebral cortex grafted into the third ventricle of rats treated with cyclosporin A. *Neuroscience Letters* 57: 289-294, 1985.
 - Jewett, D.L.: Volume conducted potentials as response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 20: 609-618, 1970.
 - Jewett, D.L., Romano, M.N.: Neonatal development of auditory system potentials averaged from the scalp of rat and cat. *Brain Res.* 36: 101-115, 1972.
 - Jones, T.A., Schom, V., Sin, G., Stockard, J., Rossiter, V. and Bickford, R.G.: Effects of local and systemic cooling on brain stem auditory responses. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 43: 469, 1977.

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

- Jones, T.A., Stockard, J.J. and Weidner, W.J.: The effects of temperature and acute alcohol intoxication of brain stem auditory evoked potentials in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 49: 23-30, 1980.
- Katzman, R., A. Bjorklund, C. Doman, U. Stenevi and K. A. West.: Evidence for regenerative axon sprouting of central catecholamines neurons in the rat mesencephalon following electrolytic lesions. *Brain Res.* 25: 579-596, 1971.
- Kluver, H. and Barrera, E.: A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J. Neuropathol. Exptl. Neurol.* 12: 400-403, 1953.
- Kromer, L.F., Bjorklund, A. and Stenevi U.: Intracerebral implants: a technique for studying neuronal interactions. *Science* 204: 1117-1119, 1979.
- Kromer, L., Bjorklund, A. y Stenevi, U.: Intracerebral embryonic neural implants in the adult rat brain. I. Growth and mature organization of brainstem, cerebellar and hippocampal implants. *J Comp Neurol* 218: 433-459, 1983.
- Labbe, R. et al: Fetal brain transplants: reduction of cognitive deficits in rats with frontal cortex lesions. *Science* 221: 470-472, 1983.
- LeGros, Clark, W.E.: Neuronal differentiation in implanted fetal cortical tissue. *J. Neural Psychiatr.* 3: 263-284, 1940.
- Leu, A. and Sohmer, H. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (electrocochleography). *Arch. Klin exp. Ohr, Nas, u. Kehlk, Heilk* 201: 79-90, 1972.
- Low, W.C., Lewis, P.R., Bunch, S.T., Dunnett, S.B., Thomas, S.R., Iversen, S.D., Bjorklund, A. y Stenevi, U.: Function recovery following neural transplantation of embryonic septal nuclei in adult rats with septohippocampal lesions. *Nature* 300: 260-262, 1982.
- Lund, R.D. and Hauscka, S.D.: Transplanted neural tissue develops connection with host rat brain. *Science* 193: 583-585, 1976.
- Madrazo, I., Drucker-Colin, R., Diaz, U., Torres, C. and Berea, N. Open microsurgical autograph of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson disease. *New Eng. J. Med.* 316: 831-834, 1987.
- Marinascò, M. y Minea, J.: Changements morphologiques des cellules nerveuses survivant a la transplantation des

- ganglions nerveux. C.R. Acad. Sci. 144: 656-658, 1907.
- May, R.M.: Régénération cérébrale provoquée par la greffe intraoculaire simultanée de tissu cérébral de nouveau-né et de nerf sciatique chez la souris. Bull. Biol. Fr. Belg. 79: 151, 1945.
 - May, R.M.: Connexions entre des cellules cérébrales et des muscles de la cuisse dans leur greffe brephoplastique intraoculaire simultanée chez la souris. Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 38: 145, 1949.
 - May, R.M.: La Greffe brephoplastique intraoculaire simultanée de tissu cérébral et de thymus vivant ou mort chez la souris. Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 41: 237, 1952.
 - May, R.M.: La greffe brephoplastique intraoculaire du cervelet chez la souris. Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 43: 42, 1954.
 - May, R.M. Cerebral transplantation in mammals. Transplant. Bull. 2: 62, 1955.
 - May, R.M. The possibilities of brephoplastic transplants. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64: 937, 1957.
 - May, R.M. and Barres, M.C. La greffe brephoplastique de tissu cerebral sous la capsule du rein chez la souris, C.R. Acad. Sci. 254: 2839, 1962.
 - McEvoy, R.C. and Leung, P.E.: Transplantation of fetal rat islets into the cerebral ventricles of a lloxan-diabetic rats. Diabetes 32: 852-856, 1983.
 - Moller, A.R. and Jannetta, P.J.: Evoked potentials from the inferior colliculus in man. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 53: 612-620, 1982.
 - Murphy, J.B. and Sturm, E. J. Exp. Med. 38: 183-197, 1923.
 - Nishino, H., et al: The formation of new neuronal circuit between transplanted nigral dopamine neurons and non-immunoreactive axon terminals in the host rat caudate nucleus. Neurosci. Lett. 64: 13-16, 1986.
 - Normes, H., Bjorklund, A., Stenevi, U.: Reinnervation of the denervated adult spinal cord of rats by intraspinal transplants of embryonic brainstem neurons. Cell Tissue Res. 230: 15-36, 1983.
 - Oblinger, M. et al: Connectivity of neural transplant in adult rats: analysis of afferents and efferents of

- neocortical transplants in the cerebellar hemisphere. *Brain Res.* 249: 31-49, 1982.
- Olson, C. y Malmfors. Growth characteristics of adrenergic nerves in the adult rat. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 438: 1-112, 1970.
 - Olson, L., Sieger, A., Freedman, R. y Hoffer, B. Chromaffine cells can innervate brain tissue: Evidence from intraocular double grafts. *Exp Neurol* 70: 414-426, 1980.
 - Perlow, M.J. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science* 204: 643-647, 1979.
 - Peters, A., Palay, S. and Webster, H. de F.: The fine structure of the nervous system. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.
 - Raju, S. y Grogan, J.B.: Immunologic study of the brain as a privileged site. *Transplant Proc.* 9: 1187-1191, 1977.
 - Ranson, S.W.: Transplantation of the spinal ganglion, with observations on the significance of the complex types of spinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.* 24: 547-558, 1914.
 - Roffo, A.H. *Rev. Univ. Buenos Aires* 35: 249, 1917.
 - Rosenstein, J.H.: Neocortical transplants in the mammalian brain. Lack a blood-brain barrier to macromolecules. *Science* 235: 772-774, 1987.
 - Rosenstein, J.H. and Brightman, M.W.: Regeneration and myelination in autonomic ganglia transplanted to intact brain surfaces. *J. Neurocytol.* 8: 359-379, 1979.
 - Saltykow, S.: Versuche uber genimplantation, zugleich ein beitrag zur kenntriss der vorgange an der zelligen gehirnelementes. *Arch. Psychiatr. Nervenky* 40: 329-388, 1905.
 - Sawaki, Y., Nihonmatsu, I. and Kawamura, H. Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nuclei into rats with complete bilateral suprachiasmatic lesions. *Neurosci. Res.* 1: 67-72, 1984.
 - Schmidt, R.H., Bjorklund, A. and Stenevi, U.: Intracerebral grafting of dissociated CNS tissue suspensions: A new approach for neuronal transplantation to deep brain sites. *Brain Res.* 218: 347-356, 1981.
 - Schmidt, R., Inguar, M., Lindvall, O., Stenevi, U. and Bjorklund, A.: Functional activity of substantia nigra grafts reinnervating the striatum: neurotransmitter metabolism and (¹⁴C)-2-deoxy-d-glucose autoradiography. *J. Neurochem.* 38: 737-748, 1982.

- Schorn, U., Lennon, U. and Bickford, R.G. Temperature effect on the brainstem auditory evoked responses (BAERs) of the rat. *Proc. San Diego biomed. Symp.* 16: 313, 1977.
- Scott, D.E. Fetal hypothalamic transplants: Neuronal and neurovascular interrelationships. *Neuroscience Letters* 51: 93-98, 1984.
- Segal, M., Stenevi, U., Bjorklund, A.: Reformation in adult rats of functional septohippocampal connections by septal neurons regenerating across an embryonic hippocampal tissue bridge. *Neurosci. Lett.* 27: 7-12, 1981.
- Shirai, Y. *Jpn. Med. World* 1: 14, 1921.
- Stenevi, U., Bjorklund, A. y Suendgaard, N.: Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain. Techniques and conditions for survival. *Brain Res.* 114: 1-20, 1976.
- Stockard, J.J., Sharbrough, F.W. and Tinker, J.A. Effects of hypothermia on the human brainstem auditory response. *Ann. Neurol.* 314: 368-370, 1978.
- Thompson, W.G. Successful brain grafting. *N.Y. Med. J.* 51: 701-702, 1890.
- Tidd, C.W. The transplantation of spinal ganglia in the white rat. A study of the morphological changes in surviving cells. *J. Comp. Neurol.* 55: 531-54, 1932.
- Tze, W.J. and Tai, J. Successful intracerebral allotransplantation of purified pancreatic endocrine cells in diabetic rat. *Diabetes* 32: 1185, 1983.
- Tze, W.J. and Tai, J.: Intracerebral allotransplantation of purified pancreatic endocrine cells and pancreatic islets in diabetic rats. *Transplantation* 38(2): 107-111, 1984.
- Wallace, R., et al: Behavioral effects of CNS transplants in the rat. *Brain Res.* 243: 133-139, 1982.
- Wenzel, J. y Barthier. Zur regeneration des cortex cerebri bei mus musculus. II. Morphologische befunde regenerativer vorgange nach replantation eines cortex-abschnittes. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 81: 32-70, 1969.
- Wikstrand, C.J. and Bigner, D.D.: Immunobiologic aspects of the brain and human gliomas. *Am. J. Pathol.* 98: 517-567, 1980.
- Willis, R.A.: Experiments on the intracerebral implantation of embryo tissue in rats. *Proc. R. Soc. B. Ser.* 117: 400-412, 1935.