

LA MALALTIA DE PARKINSON. UN EXEMPLE DE L'EVOLUCIÓ DELS CONEIXEMENTS MÈDICS

J. M. Grau Veciana

Catedràtic de Neurologia. Universitat Autònoma de Barcelona
Director del Servei de Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

He escollit aquest tema per al meu discurs d'entrada com a membre corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya pel meu interès, de fa anys, per aquesta malaltia i perquè crec que realment resulta un veritable model de desenvolupament del coneixement i del progrés mèdics. Els progressos fets des de la seva descripció inicial fins avui són, al meu entendre, força representatius de l'evolució dels coneixements mèdics en els dos últims segles. Dividiré la meua exposició en les següents parts: la identificació clínica de la malaltia, la seva caracterització histopatològica, l'inici dels descobriments bioquímics, els progressos terapèutics i les aportacions de la genètica molecular.

LA IDENTIFICACIÓ CLÍNICA DE LA MALALTIA

L'any 1817, un metge general anglès, James Parkinson, va descriure, en només sis casos, la malaltia que avui porta el seu nom, amb una denominació força descriptiva de dos fets clínics cardinals dels malalts parkinsonians: *paralisis agitans*, és a dir, dificultats per al moviment i tremolor. La publicació original, fou editada per Neely i Jones a Londres¹, i posteriorment reeditada en facsimil el 1978². Si l'estudiem podem comprovar que gairebé tots els símptomes avui coneguts de la malaltia ja varen ésser descrits. En canvi, només un signe important, la rigidesa, hi manca, i també la possibilitat de trastorns cognitius, que va ésser descrita amb posterioritat. No és estranya l'omissió d'aquest darrer símptoma, si tenim en compte l'escassa esperança de vida dels malalts parkinsonians de l'època. En la seva descripció inicial, Parkinson plantejava la hipòtesi de la topografia espinal i bulbar de les lesions del sistema nerviós, justament per l'absència, segons ell, d'alteracions intel·lectuals i de la capacitat de judici.

A la primera meitat del segle XIX les aportacions clíniques, després de l'original, van ser poc rellevants³. En canvi, a la segona meitat del segle les aportacions dels neuròlegs francesos van ser importants. Al 1861, Trousseau⁴ va enriquir el coneixement de la malaltia de Parkinson en descriure amb detall la rigidesa, els trastorns posturals i l'afectació tardana de les funcions cognitives. En relació amb aquest últim punt, ell parlava de trastorns de la memòria i deteriorament intel·lectual. També va parlar de la bradicinèsia, com un alentiment dels moviments repetitius. Al 1880 i 1892, Charcot^{5,6} va millorar la descripció clínica en diferenciar el tremolor de repòs parkinsonià del tremolor intencional. També va referir-

se amb detall a la rigidesa muscular, als canvis posturals, a les alteracions de la marxa i als trastorns de l'equilibri i de l'escriptura.

La primera "ruptura" de la unitat nosològica de la malaltia de Parkinson va produir-se amb la descripció a Europa de l'encefalitis letàrgica de Von Economo⁷. En aquesta malaltia es va descriure l'aparició de símptomes parkinsonians, setmanes o mesos després del seu inici, i l'afectació del *locus niger*, entre d'altres estructures, en aquests casos de parkinsonisme postencefàlic. Apareix així el concepte de parkinsonisme, referit als símptomes parkinsonians secundaris a una causa concreta i coneguda, en aquest cas teòricament infecciosa, i diferent de la malaltia de Parkinson o parkinsonisme essencial.

Al 1929, Critchley⁸ descriu el que ell denomina "parkinsonisme arterioscleròtic", en referència a la possibilitat que lesions vasculars dels ganglis basals i del mesencèfal donessin símptomes molt semblants als de la malaltia de Parkinson, tot assenyalant-ne les diferències. D'aquesta forma, en aquell moment els parkinsonismes es dividien en: genuí o idiopàtic, postencefàlic i vascular.

En els anys que van seguir i fins avui ha anat configurant-se el panorama actual de les síndromes parkinsonianes. El 1961, Adams, Van Bogaert i Van der Eecheen⁹ van descriure una malaltia, l'anomenada degeneració estrionigral, en la qual les lesions són diferents a les de la malaltia de Parkinson amb unes manifestacions clíniques que poden ser semblants. El 1964, Steele, Richardson i Olzsewski¹⁰, amb la paràlisi supranuclear progressiva, van seguir enriquint el conjunt d'entitats clíniques d'aquest grup patològic. Podem veure a la taula I, la situació actual de les síndromes parkinsonianes. El grup de parkinsonismes secundaris està integrat pels produïts per una causa coneguda. El grup de parkinsonismes anomenats "plus" inclou malalties en què els símptomes parkinsonians són un element més dins d'una simptomatologia neurològica més complexa.

CARACTERITZACIÓ NEUROPATOLÒGICA

Després de la descripció clínica, la caracterització patològica no va produir-se fins els darrers anys del segle XIX i primers del segle XX. Probablement va ser Brissaud¹¹ a 1895 el primer en assenyalat la importància de la lesió de la substància negra en la patogènia de la malaltia de Parkinson. En tot cas hi ha que dir que va ser Tretiakoff al 1919¹² el que va definir amb claredat el seu paper en la malaltia. La lesió elemental més

Taula I
Classificació etiològica de les síndromes parkinsonianes

A.	Parkinsonisme idiopàtic o malaltia de Parkinson
B.	Parkinsonismes secundaris o simptomàtics
	Farmacològic
	Tòxic
	Postencefàlic i postvacunal
	Postraumàtic
	Vascular
	Hidrocefàlia
	Lesions ocupants d'espai
	Trastorns metabòlics
	Malalties causades per prions
C.	Parkinsonismes associats a malalties neurodegeneratives
	Paràlisi supranuclear progressiva
	Atròfies multisistèmiques
	Degeneració corticobasal ganglionària
	Malaltia amb cossos de Lewy difusos
	Complex esclerosi lateral amiotròfica-parkinsonisme-demència de Guam
	Malaltia d'Alzheimer amb parkinsonisme
	Malaltia de Huntington
	Síndrome de Hallervorden-Spatz
	Malaltia de Machado-Joseph
	Atròfies pal·lidals primàries
	Parkinsonisme amb amiotròfia
	Distonia-parkinsonisme
	Parkinsonisme amb demència, autosòmic dominant, associat a degeneració pal·lidopontonigral
D.	Altres
	Síndrome hemiparkinsonisme-hemiatròfia
	Calcinosi estriopal·lidodentada bilateral
	Parkinsonisme psicogen

característica, els cossos de Lewy, van ésser descrits per aquest autor l'any 1912¹³. En anys recents, s'ha pogut pensar que aquesta lesió podia tenir valor identificatiu, de forma que la malaltia de Parkinson potser hauria de dir-se malaltia dels cossos de Lewy. Però això no està encara gens clar.

Els cossos de Lewy són inclusions intracel·lulars molt típiques, encara que no exclusives, de la malaltia de Parkinson. S'han descrit a la malaltia d'Alzheimer, a la malaltia amb cossos de Lewy difusos, a la síndrome de Meige, a la senilitat, a l'atròfia multisistèmica, a la paràlisi supranuclear progressiva, a la degeneració corticobasal, a la malaltia de Hallervorden-Spatz, a l'atàxia-telangièctasi i a la panencefalitis esclerosant subaguda, entre d'altres. Estan formats per proteïnes fibril·lars d'uns 10-20 nm de diàmetre. Es tenyeixen amb anticossos contra filaments fosforilats i ubiquitina. Reaccionen dèbilment amb anticossos anti- τ i antitubulina.

Taula II
Principals propietats dels receptors dopaminèrgics

	D1 (D1A)	D2 (D2A)	D3 (D2B)	D4 (D2C)	D5 (D1B)
Gen					
Seqüència	446 aa	414 aa (curt)	400 aa	387 aa	477 aa 443 aa (llarg)
Introns	no	sí (6)	sí (5)	sí (3)	no
Localització	5q31-q34	11q22-q23	3q13.3	11 p	4p 16.3
Homologia	vs d1: 100% vs d2: 44%	vs d1: 44% vs d2: 100%	vs d1: 41% vs d2: 75%	vs d1: 41% vs d2: 53%	vs d1: 80% vs d2: 46%
Adenililciclase	estímul	inhibició	?	?	Estímul
Localització predominant	Neostriat S. negra Còrtex	Neostriat Còrtex frontal	Paleoestriat Hipocamp	Bulbar	Hipotàlem
Afinitat per dopamina	Micromolar	Micromolar	Nanomolar	Submicromolar	Submicromolar
Agonista característic	SKF-38393 Fenoldopam	Bromocriptina Apomorfina	Quinpirola	?	SKF-38393
Antagonista característic	SCH-23390	Haloperidol	UH-232	Clozapina	SCH-23390

Treballs posteriors van acabar de definir la topografia de les lesions, que, a més de la *pars compacta* de la substància negra, afecten també el *locus coeruleus*, el nucli dorsal del vague, a la substància reticular, la regió retrorúbica i el nucli pal·lid. Les lesions del còrtex cerebral no són massa importants en els casos sense demència. Hi ha increment de la lipofuscina en les neurones del còrtex cerebral i pèrdua d'immunoreactivitat per sinaptofisina en les capes plexiformes de l'hipocamp i en la capa molecular del *girus dentatus*¹⁴.

En els darrers anys s'ha dedicat una especial atenció als malalts parkinsonians amb demència i s'ha vist que podem trobar tres tipus de situacions neuropatològiques¹⁵. En alguns casos poc freqüents, la demència pot explicar-se per l'existència de pèrdua neuronal i gliosi en les regions parahipocàmiques, en l'hipocamp i en l'amígdala. Altres vegades hi ha les lesions característiques pròpies de la malaltia d'Alzheimer. En un tercer grup, es tracta de la malaltia amb cossos de Lewy difusos. També hi ha els casos, molt infreqüents, del complex parkinsonisme-demència familiar de l'illa de Guam o esporàdic, del parkinsonisme postencefàlic i del parkinsonisme idiopàtic amb degeneració neurofibril·lar.

ELS DESCOBRIMENTS BIOQUÍMICS

En començar la segona meitat del segle XX, a finals dels anys cinquanta, es va començar a conèixer la bioquímica de la malaltia de Parkinson, gràcies, principalment, als treballs fonamentals del grup de Carlsson^{16,17}, premi Nobel de Fisiologia i Medicina l'any passat, que van evidenciar, en animals d'experimentació, la importància de la dopamina en el control motor. L'any 1960, Ehringer i Hornykiewicz¹⁸ descriuen que en l'estriat de malalts parkinsonians les concentracions de dopamina són molt inferiors a les normals. Aquest fet important en el coneixement de la malaltia de Parkinson va tenir molt ràpidament, només un any després, una important repercussió terapèutica^{19,20}, com ja es veurà més endavant.

La dada neuropatològica més significativa en la malaltia de Parkinson és la desaparició de les neurones dopaminèrgi-

ques de la substància negra. La dopamina és sintetitzada en aquestes neurones i alliberada per les seves terminacions axòniques estriades²¹. A més d'aquesta síntesi intracel·lular en neurones dopaminèrgiques, segurament hi ha també un percentatge de síntesi en cèl·lules no dopaminèrgiques que podria arribar a ser de l'ordre del 10-20 % del total²². Un descobriment important va ser la comprovació del fet que existeixen dos tipus de receptor dopaminèrgic: els receptors D1, lligats a l'activació de l'adenilciclasa, i els D2, no lligats a aquest sistema enzimàtic^{23,24}. A més d'aquests dos tipus de receptor s'han descrit altres tres subtipus de receptor dopaminèrgic, els D3, D4 i D5²⁵⁻²⁷. Estructuralment, els cinc subtipus de receptor comparteixen el mateix model de receptor lligat a proteïna G, amb set dominis transmembrana. A la taula II poden veure's les característiques conegudes d'aquests subtipus de receptors²⁸. Els subtipus 1 i 5 tenen moltes similituds i també les tenen els 2, 3 i 4, per aquest motiu s'ha dit que en la pràctica hi hauria dos tipus bàsics de receptors dopaminèrgics: els D1, que englobarien també els D5, i els D2, que englobarien els D2, D3 i D4 antics. La majoria de receptors D1 i D2 estriatals són postsinàptics, encara que hi ha una petita proporció d'autoreceptors presinàptics. A la substància negra els receptors D1 es troben en localització presinàptica en neurones peptidèrgiques o gabaèrgiques procedents de l'estriat. Els receptors D2 són autoreceptors somatodendrítics²⁹.

En la malaltia de Parkinson, a causa de la degeneració de les neurones de la *pars compacta* de la substància negra, s'observa en l'estriat una disminució molt important de la concentració de dopamina i una reducció de l'activitat dels sistemes enzimàtics de síntesi, dopadescarboxilasa i tirosinahidroxilasa. Els metabòlits de la dopamina, àcids homovanílic i dihidroxifenilacètic, també estan disminuïts, però menys que la dopamina, la qual cosa es considera indicativa de la preservació dels sistemes que degraden la dopamina, monoaminoxidasas i catecol-O-metiltransferasa, i de la probable hiperfunció de les neurones dopaminèrgiques que resten³⁰.

Les tècniques de SPECT i PET, en vida del malalt, i les tècniques de marcatge radiomètric en teixit nerviós, *post mortem*, han permès estudiar l'estat dels receptors D1 i D2 en la malaltia de Parkinson. En fases inicials de la malaltia, en malalts no tractats amb L-dopa o agonistes dopaminèrgics, s'ha observat, en estudis *post mortem*, un increment dels receptors D1 i D2 de l'estriat³¹. Aquesta troballa s'ha confirmat *in vivo*, amb estudis amb PET, en el cas dels receptors D2, però no pel que fa referència als D1^{32,33}. En malalts que han rebut tractament amb L-dopa els nivells de receptors D1 i D2 són normals i van caient a mesura que la malaltia empitjora^{34,35}. Les dades disponibles amb referència als subtipus D3, D4 i D5 són menys consistents pel fet que la seva caracterització és molt recent.

El sistema dopaminèrgic no és l'únic afectat en la malaltia de Parkinson, que, per tant, no pot considerar-se una malaltia amb afectació selectiva d'aquest sistema. Si ens referim en

primer lloc al sistema colinèrgic, en el cervell humà hi ha dos grups principals de neurones colinèrgiques: les neurones colinèrgiques intrínseques estriatals, que representen menys de l'1 % del total, i les neurones dels nuclis del prosencèfal basal i la substància innominada que es projecten sobre el neocòrtex, l'hipocamp i el còrtex entorinal. Les primeres participen en el control motor i connecten amb les neurones dopaminèrgiques nigroestriatals, que tenen sobre elles una acció inhibidora; les segones tenen funcions mnemòniques i cognitives. En els pacients parkinsonians sense demència, l'activitat de l'enzim colinaacetiltransferasa (CAT) és normal en l'estriat³⁶. Fa relativament poc que s'ha demostrat l'existència d'un increment de l'activitat colinèrgica estriatal consecutiva a la disminució de la inhibició dopaminèrgica³⁶. En els pacients parkinsonians amb demència hi ha una disminució de la CAT i de la síntesi d'acetilcolina a l'escorça cerebral, que és proporcional a la gravetat de l'afectació cognitiva^{36,38}.

Els receptors colinèrgics no han estat tan ben estudiats com els dopaminèrgics per l'absència de radiolligands específics per a tots els cinc subtipus identificats. Sembla que els receptors muscarínics es conserven en l'estriat i en el neocòrtex. En canvi, hi ha una disminució dels receptors muscarínics no-M1 de l'hipocamp³⁶.

Pel que fa al sistema noradrenèrgic, se sap que el *locus coeruleus*, origen principal de tota la innervació noradrenèrgica, degenera en la malaltia de Parkinson^{21,39}. A conseqüència d'aquesta lesió s'observa una disminució dels seus metabòlits, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, del sistema enzimàtic de síntesi, dopamina- β -hidroxilasa, i dels receptors adrenèrgics α_2 ^{40,41}. Els receptors β -adrenèrgics estan preservats o incrementats, segurament per una hipersensibilitat postsinàptica³⁰. Es desconeix la traducció clínica d'aquests fets, però podrien estar relacionats amb l'afectació cognitiva⁴².

Els nuclis principals de la *innervació serotoninèrgica* són el nucli del rafe del tronc cerebral. S'han observat disminucions de la serotonina i del seu metabòlit principal, l'àcid 5-hidroxindolacètic en regions com el còrtex, l'hipocamp i els ganglis basals. En canvi, les concentracions són normals a l'amígdala, la substància negra i el còrtex entorinal. És possible que aquestes anomalies siguin importants per explicar la depressió, present en molts malalts parkinsonians⁴³.

Les modificacions descrites del sistema gabaèrgic són poc importants en la malaltia de Parkinson, malgrat la importància d'aquest sistema de neurotransmissió en els ganglis basals. S'han trobat increments de l'activitat gabaèrgica en el putamen i en el pàl·lid en estudis *post mortem* de malalts parkinsonians^{44,45}, encara que es desconeix el significat exacte d'aquestes anomalies.

Les concentracions de *neuropèptids* en l'estriat de malalts amb malaltia de Parkinson es troben baixes respecte a controls normals, especialment en la substància negra i en el pàl·lid, però no es coneix la relació entre aquestes anomalies i la clínica dels malalts o els tractaments emprats.

ELS PROGRESSOS TERAPÈUTICS

El primer tractament de la malaltia de Parkinson va ser introduït per Charcot⁵⁶ i consistia en la utilització dels alcaloides de la belladona, per les seves propietats anticolinèrgiques. De fet va ser l'únic tractament farmacològic disponible fins l'aparició el 1946 dels anticolinèrgics sintètics, introduïts per Sigvald⁴⁶ i que, amb moltes limitacions, encara s'utilitzen actualment.

Com ja he dit, el descobriment del paper de la dopamina en el funcionament dels ganglis basals^{16,17} i de la gran disminució de la seva concentració en l'estriat en la malaltia de Parkinson¹⁸ van portar als primers assaigs terapèutics amb levodopa, el seu precursor immediat, que, a diferència de la dopamina, sí que passa la barrera hematoencefàlica^{19,20}. L'èxit d'aquests primers treballs va ser confirmat posteriorment^{47,48} i va representar un dels fets més notables de la neurofarmacologia del segle XX, per la gran repercussió social que va tenir. Els que vàrem tenir la sort de viure l'extraordinària millora que va significar per als malalts, sotmesos fins llavors gairebé a la cruel evolució natural de la malaltia de Parkinson, en som testimonis. Posteriorment, la introducció dels inhibidors perifèrics de les descarboxilases, la benserazida i la carbidopa, van millorar la farmacocinètica de la levodopa fent-la més manejable i suprimint efectes secundaris^{49,50}. Una alternativa potencialment útil són les formes d'alliberament perllongat, d'introducció més recent, així com altres formes galèniques d'administració.

Després de l'eufòria inicial, l'ampliació de la nostra experiència i el pas del temps ens van ensenyar les complicacions tardanes del tractament perllongat amb levodopa: fluctuacions motores, discinèsies, efectes secundaris psiquiàtrics, pèrdua d'eficàcia. Aquestes complicacions i aquests problemes, descrits ja fa molts anys, no han estat solucionats més que de forma parcial i persisteixen actualment.

La introducció amb èxit de la levodopa no va representar un fre per als progressos de la terapèutica farmacològica de la malaltia de Parkinson. Van continuar les investigacions per trobar noves possibilitats de tractament. El 1969 va observar-se, casualment, que l'amantadina, un fàrmac antigripal, era útil per al tractament de la malaltia de Parkinson⁵¹. El seu paper com a antagonista dels receptors NMDA del glutamat, conegut actualment, podria ser el responsable del seu mecanisme d'acció⁵². Actualment es considera que pot ser un fàrmac útil com a fàrmac auxiliar o de segon ordre en alguns moments evolutius de la malaltia⁵³.

Els problemes del tractament perllongat amb levodopa van estimular la recerca de nous fàrmacs i un dels grups que es va explorar és el dels agonistes dopaminèrgics, és a dir, substàncies estimulants dels receptors dopaminèrgics que no requereixen, com la levodopa, cap pas enzimàtic intracel·lular per a actuar. Amb això vol obviar-se un dels motius per a la pèrdua d'eficàcia de la levodopa, que és la pèrdua progressiva de neurones dopaminèrgiques. El primer fàrmac d'aquest grup conegut com antiparkinsonià és l'apo-

morfina⁵⁴. Posteriorment s'han introduït la bromocriptina⁵⁵, la lisurida⁵⁶, la pergolida⁵⁷, el ropinirole⁵⁸ i el pramipexol⁵⁹, per citar només els comercialitzats entre nosaltres. Aquests fàrmacs constitueixen una bona aportació al tractament de la malaltia de Parkinson. Les seves principals indicacions són: tractament inicial de la malaltia, tractament de manteniment juntament amb la levodopa i tractament de fases avançades i amb complicacions, juntament amb levodopa. L'apomorfina és un poderós agonista dopaminèrgic però amb dos problemes pràctics: els vòmits com a efecte secundari i la seva vida mitjana curta. El primer problema s'ha solucionat gairebé del tot amb la coadministració de domperidona. El segon limita la seva utilitat a situacions concretes en què es necessiti una estimulació dopaminèrgica intensa i ràpida, encara que sigui de curta durada. Una alternativa reservada a situacions especials pot ser la perfusió contínua per via endovenosa.

Les dues vies principals de degradació de la dopamina són les monoaminoxidasas i la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Teòricament, el bloqueig d'aquestes dues vies ha de comportar un increment de la disponibilitat de dopamina i per tant ha de tenir un efecte antiparkinsonià. La selegilina és un fàrmac inhibidor selectiu i irreversible de la monoaminoxidasa tipus B i també se li han atribuït diverses accions farmacològiques: inhibició dels receptors dopaminèrgics presinàptics, bloqueig de la recaptació de dopamina, reducció de la formació de peròxids derivats de la desaminació oxidativa de la dopamina, bloqueig de la toxicitat del MPTP i bloqueig de l'apoptosi^{60,61}. Aquest conjunt d'accions l'han definit com un neuroprotector, a més del seu possible efecte antiparkinsonià directe. S'ha vist que pot ser útil en fases inicials de la malaltia i com a tractament coadjuvant de la levodopa, per a reduir-ne les dosis i per a tractar, transitòriament, l'acinesia de final de dosi.

Hi ha comercialitzats dos fàrmacs inhibidors de la COMT, tolcapona⁶² i entacapona⁶³. El primer va demostrar la seva eficàcia, juntament amb levodopa, en el tractament de les complicacions motores simples o d'empitjorament "final de dosi"⁶⁴. Malauradament, la seva toxicitat hepàtica, encara que poc freqüent, va motivar que l'Agència Europea del Medicament ordenés la seva retirada del mercat, ja que es van notificar tres casos d'hepatitis fulminant. L'entacapone s'ha mostrat útil en malalts amb fluctuacions motores del tipus de l'empitjorament de "final de dosi"; incrementa el temps d'on respecte al d'off.

Els nombrosos problemes que apareixen en els malalts parkinsonians al cap del temps, i per als quals no es disposa de solucions del tot efectives, han estat la causa del ressorgir dels procediments quirúrgics per al tractament de la malaltia de Parkinson. La cirurgia sobre estructures cerebrals fonades ja havia estat utilitzada molts anys abans de l'aparició de la levodopa. Al final dels anys trenta, Meyers⁶⁵ va iniciar la cirurgia de la nansa lenticular, i va publicar millores del tremolor i de la rigidesa. Ell feia un abordatge transventricular. A la dècada

dels cinquanta, Fenelon⁶⁶ i Guiot⁶⁷ van introduir la tècnica de l'abordatge subfrontal per a arribar a la nansa lenticular. En els mateixos anys, Cooper⁶⁸, de forma accidental, va observar millores de la malaltia de Parkinson amb la lligadura de l'artèria coroïdal anterior encara que aquesta tècnica no va prosperar per les seves elevades mortalitat i morbiditat. La cirurgia estereotàctica va ésser iniciada en l'home el 1947 per Spiegel i els seus col·laboradors⁶⁹ i va consolidar-se als anys cinquanta. En aquells anys el tàlem va ser la diana preferida i va mantenir-se així fins a l'arribada de la levodopa⁷⁰. La introducció de la levodopa va significar, amb el seu èxit espectacular, la quasi desaparició dels tractaments quirúrgics de la malaltia de Parkinson.

En l'actualitat, el tractament quirúrgic ha tornat a aplicar-se per diversos motius. En primer lloc, com ja he dit, a conseqüència dels greus problemes de la levodopateràpia a llarg termini. En segon lloc, pels considerables avenços realitzats en diferents camps de les neurociències, neuroanatomia, neurofisiologia, neuroquímica, neurocirurgia, que han permès una cirurgia molt més racional, més precisa i menys iatrogènica. A més, el canvi de la mentalitat mèdica ha comportat un millor control de les indicacions i dels resultats de la cirurgia.

Per resumir la situació actual pot dir-se que^{71,72}: la cirurgia de la malaltia de Parkinson ha de fer-se amb registre electrofisiològic intraoperatori; la talamotomia només està indicada en casos excepcionals; la pal·lidotomia està indicada en el cas de discinèsies invalidants i asimètriques i només es fa unilateralment; l'estimulació talàmica s'aplica en els malalts amb el tremolor de llarga duració com a símptoma predominant o gairebé únic; l'estimulació subtalàmica està indicada en malalts amb fases d'off invalidants i probablement és la tècnica amb millor futur de les emprades actualment; l'estimulació pal·lidal sembla una bona tècnica en malalts amb discinèsies greus.

En les malalties neurològiques anomenades degeneratives, i la malaltia de Parkinson n'és una, es planteja, en els darrers anys, la suplència de les cèl·lules perdudes amb trasplantaments cel·lulars que compensin les mancances produïdes⁷³. La idea és vella però la possibilitat de realitzar-la és relativament recent. A partir d'estudis fets en animals d'experimentació, s'ha arribat a la convicció que és possible aconseguir la supervivència funcional de cèl·lules dopaminèrgiques fetals implantades en el teixit cerebral i també de cèl·lules emparentades de procedència autòloga perifèrica, com les de la medulla suprarenal o del cos carotídi. També s'han estudiat els efectes beneficiosos d'un grup de substàncies anomenades factors neurotròfics, utilitzades soles o juntament amb els implantaments cel·lulars. L'èxit d'aquests estudis ha afavorit la seva aplicació humana, però hem de considerar-la encara en el terreny experimental i evitar conclusions prematures. Aquesta consideració evitarà, a més, que puguin repetir-se experiències poc afortunades com la dels autotrasplantaments de medulla suprarenal.

APORTACIONS DE LA GENÈTICA MOLECULAR

La hipòtesi genètica sempre ha estat considerada com una de les possibles a l'hora d'estudiar l'etiologia de la malaltia de Parkinson. Malgrat algunes opinions favorables⁷⁴, encara que posteriorment molt criticades, a l'existència de factors hereditaris, la idea preponderant fins fa relativament pocs anys era la de l'absència de factors genètics. Aquesta idea es fonamentava en estudis poblacionals i en un treball clàssic de concordança en bessons univitel·lins i bivitell·lins⁷⁵. La introducció de noves tècniques, com la tomografia d'emissió de positrons, ha permès estudiar millor els malalts asimptomàtics⁷⁶ o presimptomàtics i reconsiderar els treballs citats, de manera que hem assistit en els últims anys a una revalorització del paper dels factors genètics.

En la malaltia de Parkinson s'ha demostrat l'existència d'una agregació familiar, és a dir, d'una freqüència de presentació de la malaltia més elevada de l'esperada entre els familiars dels malalts. Aquest fet s'interpreta com a indicatiu de l'existència de factors genètics de predisposició, del tipus d'una herència poligènica. D'altra banda s'ha observat l'existència de famílies afectades de malaltia de Parkinson amb patrons autosòmics dominant i recessiu^{77,78}. Aquestes observacions de parkinsonisme familiar són poc freqüents; representen menys del 5 % de la totalitat de parkinsonians, però el seu estudi té un gran interès pel que pot significar d'aproximació al coneixement de la malaltia de Parkinson. En les descripcions de transmissió autosòmica recessiva, la família més coneguda és d'origen italià amb membres afectats a Amèrica del Nord i Itàlia, fet que exclou la participació de factors ambientals. S'ha identificat el gen responsable de la malaltia en el braç llarg del cromosoma 4 (4q21-22) i recentment s'ha demostrat que correspon al gen de la α -sinucleïna, que codifica una proteïna presinàptica que probablement està relacionada amb la plasticitat neuronal^{79,80}. Encara no es coneixen prou bé les conseqüències que poden tenir en el sistema nerviós les mutacions trobades en el gen de la α -sinucleïna. És molt interessant assenyalar que en la malaltia d'Alzheimer s'ha trobat que una proteïna de 35 aminoàcids, derivada de la sinucleïna, és un dels principals constituents de les plaques senils. A més, la sinucleïna té molts llocs d'unió per β -amiloide i s'expressa intensament en els llocs on les plaques senils són abundants. Aquests fets suggereixen l'existència de relacions entre les malalties de Parkinson i d'Alzheimer, com de fet ja s'havia dit, amb dades clíniques i neuropatològiques⁸¹.

Les mutacions descrites del gen de la proteïna parkina o gen Park-2 són responsables de la majoria de parkinsonismes familiars coneguts fins ara. Tenen una transmissió autosòmica recessiva. El gen es troba en el cromosoma 6 (6q25.2-q27), té 12 exons i codifica una proteïna de 465 aminoàcids⁸².

Hi ha moltes famílies amb malaltia de Parkinson en les quals no s'ha trobat cap mutació dels gens de la sinucleïna o de la parkina. En elles s'han estudiat diferents gens relacionats amb el metabolisme de la dopamina sense trobar cap anomalia⁸³.

També s'han d'esmentar, per acabar, les mutacions descrites en el cas de parkinsonismes familiars units a demència. Hi ha publicada una família afectada d'una mutació en el gen de la proteïna precursora de l'amiloide, amb demència i parkinsonisme i amb cossos de Lewy difusos en l'examen neuropatològic⁸⁴. Nosaltres també hem observat una família espanyola semblant de la qual no disposem, fins ara, de l'estudi genètic. En les demències frontotemporals, lligades al cromosoma 17, és freqüent l'associació d'una demència amb un parkinsonisme i amb l'existència de dipòsits patològics de proteïna tau en els ganglis basals i en l'escorça frontal i temporal⁸⁵. Finalment, vull dir que aquesta revisió no té la pretensió d'ésser exhaustiva, sinó, com ja he dit, de cridar l'atenció sobre alguns dels formidables progressos fets per les neurociències en el camp d'una malaltia neurològica tan clàssica com de permanent actualitat.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Londres: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Edició facsimil. Merck Sharp & Dohm, 1971.
- Barraquer L, Martí MJ, Gil D, Barraquer ML. Evolució històrica del coneixement de la enfermedad de Parkinson. En: Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Cap.2 pp 15-23. Madrid: Luzán S, S.A. Ed., 1997.
- Trousseau A. Tremblement senile et paralysie agitante. En: Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Baillière, 1981.
- Charcot JM. De la paralysie agitante. Leçons sur les maladies du système nerveux, recueillies et publiées par Bourneville. Paris, 1880; i: 155-188.
- Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites a la Salpêtrière. En: Delahaye et Lecrosnier. Paris, 1892.
- Bogaert L van, Théodorides M, Constantin von Economo. The Man and the Scientist. Viena: Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, 1979.
- Crichtley M. Arteriosclerotic Parkinsonism. Brain 1929;52:23-83.
- Adams R, Van Bogaert L, Van der Eeche H. Dégénérescences nigroestriées et cerebello-nigro-estriées. Psychiat Neurol 1961;142:219-59.
- Steele JC, Richardson JC, Olszewsky J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964;10:333-59.
- Brisaud R. Pathogénie des symptômes de la maladie de Parkinson. Leçons sur les maladies nerveuses recueillies et publiées par H. Meige. Paris 1985; i: 469-87.
- Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sommering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Thèse, Paris, 1919.
- Lewy FH. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch Z Nervenheilk 1912;50:50-5.
- Ferrer I. Neuropatología de las enfermedades de los ganglios basales. En: Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, ed. Tratado de los trastornos del movimiento, cap. VII. Madrid: IM & C, 1998;125-44.
- Gaspar P, Gray F. Dementia in Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. Acta Neuropathol 1984;64:43-52.
- Carlsson A, Lindquist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature 1957;180:1200.
- Carlsson A, Lindquist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of [³H]-hydroxytyramine in brain. Science 1958;127:471.
- Chringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen System. Wien Klin Wochenschr 1960;38:1236-9.
- Barbeau A, Murphy GF, Sourkes TL. Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. Science 1961;133:1706-7.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4-dioxyphenylalanine (L-Dopa) Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien Klin Wochenschr 1961;73:787-8.
- Jellinger K. The pathology of parkinsonism. En: Marsden CD, Fahn S, ed. Movement Disorders 2. Londres: Butterworths, 1987; p. 124-65.
- Melamed E, Hefti F, Wurtman RJ. Nonaminergic striatal neurons convert exogenous L-dopa to dopamine in parkinsonism. Ann Neurol 1980;8:559-63.
- Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors of dopamine. Nature 1979;277:93 6.
- Seeman P. Brain dopamine receptors. Pharmacol Rev 1980; 32: 229-313.
- Sokoloff P, Giros B, Martres M, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₄) as a target for neuroleptics. Nature 1990;347:146-51.
- Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₄ with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 1991;350:614-9.
- Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₃ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. Nature 1991;350:614-9.
- Surmier DJ, Reiner A, Levine MS, Aiano MA. Are neostriatal dopamine receptors colocalized? Trends Neurosci 1993;16:299-305.
- Robertson HA. Dopamine receptors interactions: some implications for the treatment of Parkinson's disease. Trends Neurosci 1992;15:201-6.
- Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M. Biochemistry of Neurotransmitters in Parkinson's Disease. En: Marsden CD, Fahn S, ed. Movement Disorders 2. Londres: Butterworth, 1987; p. 166-230.
- Palacios JM, Landwehrmeyer B, Mengod G. Brain dopamine receptors: characterization, distribution and alteration in disease. En: Jankovic J, Tolosa E, ed. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; p. 35-54.
- Rinne JO, Laihinen A, Nagren K, Ruottinen H, Ruotsalainen U, Rinne UK. PET demonstrates different behaviour of striatal dopamine D-1 and D-2 receptors in early Parkinson's disease. J Neurosci Res 1990;27:494-9.
- Guttman M, Seeman P, Reynolds GP, Riederer P, Jellinger K, Tourtelotte WW. Dopamine D₂ receptor density remains constant in treated Parkinson's disease. Ann Neurol 1986;19:487-92.
- Ahlskog JE, Richelson E, Nelson A, Kelly PJ, Okasaki H, Tyce GM, et al. Reduced D₂ dopamine and muscarinic cholinergic receptor densities in caudate specimens from fluctuating parkinsonian patients. Ann Neurol 1991;30:185-91.
- Reches A, Wagner R, Jackson-Lewis V, Yablonskaya-Aites E, Fahn S. Chronic levodopa or pergolide administration induces down-regulation of dopamine receptors in denervated striatum. Neurology 1984;34:1208-12.
- Rodríguez-Puertas R, Pazos A, Pascual J. Cholinergic markers in degenerative parkinsonism: autoradiographic demonstration of high-affinity choline uptake carrier hyperactivity. Brain Res 1994;636:327-32.
- Kish SJ, Chang LJ, Mirchandani L, Shannack K, Hornykiewicz O. Progressive supranuclear palsy: relationship between extrapyramidal disturbances, dementia, and brain neurotransmitter markers. Ann Neurol 1985;18:530-6.
- Ruberg M, Javoy-Agid F, Hirsch E, Scatton B, L'Heureux R, Hauw JJ et al. Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. Ann Neurol 1985;18:523-9.
- Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M, Pillon B, Dubois B, Duyckaerts C et al. Progressive supranuclear palsy: Anatomoclinical and biochemical considerations. Adv Neurol 1986;45:191-206.
- Cash R, Ruberg M, Raisman R, Agid Y. Adrenergic receptors in Parkinson's disease. Brain Res 1984;322:269-75.
- Pascual J, Berciano J, González AM, Grijalba B, Figols J, Pazos A. Autoradiographic demonstration of loss of alpha₁-receptors in progressive supranuclear palsy. Preliminary report. J Neurol Sci 1993;114:165-9.
- Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus coeruleus. Neurology 1987;37:42-6.
- McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. Neurology 1992;42:1813-4.
- Perry TL, Javoy-Agid Y, Fibiger HC. Striatal Gabaergic neuronal activity is not reduced in Parkinson's disease. J Neurochem 1983;40:1120-3.
- Kish SJ, Rajput A, Gilbert J, Rozdilski B, Chang LJ, Shannack K, Hornykiewicz O. GABA is elevated in striatal but not in extrastriatal regions in Parkinson's disease. Correlation with striatal dopaminergic loss. Ann Neurol 1986; 20:26-31.
- Sigwald J, Bovet D, Dumond J. Le traitement de la maladie de Parkinson par le chlorhydrate de diethylaminoethyl-N-thiodiphenylalanine. Rev Neurol 1946; 78:581.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino-acids and modification of parkinsonism. N Engl J Med 1967;276:374-9.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. N Engl J Med 1969;280:337-45.

49. Bartholini G, Burkard WF, Pletscher A, Bates HM. Increase cerebral catecholamines caused by 3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral decarboxylase. *Nature* 1967;215:852-3.
50. Porter CC, Watson LS, Titus DC, Tolaro JA, Byer SS. Inhibition of dopa decarboxylase by the hydrazine analog of methyl dopa. *Biochem Pharmacol* 1962;11:1067-72.
51. Schwab RS, England AC. Amantadine HCl (Simmretrel) and its relation to L-Dopa in the treatment of Parkinson's disease. *Trans Am Acad Neurol Assoc* 1969;94:85-90.
52. Lupp A, Lucking CH, Koch R, Jackisch R, Feuerstein TJ. Inhibitory effects of the anti-Parkinson drugs nementine and amantadine on N-methyl-D-aspartate evoked acetylcholine release in the rabbit caudate nucleus in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:717-24.
53. Kulisevsky J, Tolosa E. Amantadine in Parkinson's disease. En: Koller WC, Paulson G, ed. *Therapy of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 123-36.
54. Schwab RS, Amadori LV, Lettwin JY. Apomorphine in Parkinson's Disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951; 76: 251.
55. Calne DB, Plotkin C, Williams AC, Nutt JG, Neophytides A, Teychenne PF. Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* 1978;1:735-8.
56. Agnoli A, Ruggieri A, Baldassarre M, Stocchi F, Denara A, Falaschi P. Dopamine ergots in parkinsonism. En: Calne DB, Horowski R, McDonald J, Wattke W, ed. *Lisuride and other dopamine agonists: basic mechanism and endocrine and neurological effects*. New York, Raven Press, 1983; p. 404-18.
57. Lieberman AN, Goldstein M, Gopinathan G, Leibowitz M, Neophytides A, Walker R et al. Further studies with pergolide in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:1181-4.
58. Bowen WP, Coldwell MC, Hicks H. Ropinorel, a novel dopaminergic agent for the treatment of Parkinson's disease, with selectivity for cloned dopamine D-3 receptors. *Br J Pharmacol* 1993;110 (Supl): 939.
59. Shannon KM, Bennet JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724-728.
60. Chrisp P, Mammen G, Sorkin E. Selegiline, a review of its pharmacology symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1991;1:228-48.
61. Olanow W, Mytilineou C, Taton W. Current status of Selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:55-8.
62. Pollak P, Limousin P, Gervason CL, Perret JE. Prolongation of levodopa-induced "on" motor periods by Ro 40-7592, a catechol-o-methyltransferase inhibitor in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:316.
63. Ruottinen HM, Rinne K. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:283-96.
64. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuation in levodopa-treated Parkinson's disease treated patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-55.
65. Meyers R. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Research Neur and Ment Dis Proc* 1942;21:602-65.
66. Fenelon F. Bilan de quatre années de pratique d'une intervention personnelle pour maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 1953;89:580-5.
67. Guiot G, Brion S. Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale. Technique et résultats. *Rev Neurol* 1953;89:578-80.
68. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements and parkinsonism. *Psychiat Quart* 1953;27:317-9.
69. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947; 349-50.
70. Bravo GI, Cooper IS. A clinical and radiological correlation of the lesions produced by chemopallidectomy and thalamectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959;22:1-10.
71. Grupo de Estudio de los Trastornos del Movimiento. *Guías de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson*. Neurología (supl). 2000.
72. Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Rodríguez MC, Linazasoro G, Obeso J. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, ed. *Tratado sobre la enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzán Ed, 1997; pp. 387-96.
73. López Lozano JJ. Trasplantes neurales, factores tróficos y otros tratamientos experimentales en la enfermedad de Parkinson. En: Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, ed. *Tratado de los Trastornos del Movimiento*, Madrid: IM & C Madrid, 1998; p. 375-423.
74. Mjones H. Paralysis agitans: a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1949;25 (Supl 54):1-195.
75. Marttila RJ, Kaprio J, Koskenvuo M, Rinne UK. Parkinson's disease in a nationwide twin cohort. *Neurology* 1988;38:1217-9.
76. Burn JD, Mark MH, Playford DF, Maraganore DM, Zimmerman TR, Duvoisin RC et al. Parkinson's disease in twins studied with ¹⁸F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992;42:1894-900.
77. Golbe LI, Di Iorio G, Sanges G, Lazzarini AM, La Sala S, Bonavita V et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol* 1996; 40: 767-775.
78. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matusbayashi Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y, et al. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Human Genet* 1997; 60:588-96.
79. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996;274:1197-9.
80. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-7.
81. Chase TN. A gene for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997;54: 1156-1157.
82. García de Yébenes J. Genética de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2001;16:1-10.
83. Gasser T, Wszolek ZK, Troffater J, Ozelius I, Uitti RJ, Lee CS et al. Genetic linkage studies in autosomal dominant parkinsonism: evaluation of seven candidate genes. *Ann Neurol* 1994;36:387-96.
84. Plante-Bordeneuve V, Tausing D, Thomas F, Said G, Wood NW, Marsden CD et al. Evaluation of four candidate genes encoding proteins of the dopamine pathway in familial and sporadic Parkinson's disease: evidence for association of a DRD2 allele. *Ann Neurol* 1997;48:1589-93.
85. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997;41:706-15.

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. UN EJEMPLO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS MÉDICOS

Los progresos realizados en la enfermedad de Parkinson desde su descripción inicial a principios del siglo XIX hasta hoy son muy representativos de la evolución de los conocimientos médicos en los dos últimos siglos. La identificación clínica de la enfermedad se produjo en 1817 por James Parkinson, que señaló la existencia de temblor y dificultades para el movimiento. Con posterioridad, se describió la presencia de rigidez y los trastornos cognitivos, puestos de manifiesto al prolongarse la supervivencia de los enfermos. Apareció después el concepto de parkinsonismo, referido a la existencia de síntomas parkinsonianos secundarios a una causa concreta y conocida. A finales del siglo XIX se produjo la primera caracterización neuropatológica, al señalarse la importancia de la lesión de la sustancia negra en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. En 1912 se identificaron los cuerpos de Lewy, característicos pero no exclusivos de esta enfermedad. Al iniciarse la segunda mitad del siglo XX se realizaron avances en el conocimiento del sustrato bioquímico de la enfermedad: la desaparición de las neuronas dopaminérgi-

cas de la substància negra conlevava la disminució de las concentraciones de dopamina. Asimismo, se describieron los diferentes receptores dopaminérgicos. Otros sistemas afectados en la enfermedad de Parkinson son el colinérgico, el noradrenérgico y el serotoninérgico.

Estos conocimientos desembocaron en aplicaciones terapéuticas. La introducción de la levodopa representó uno de los hechos más notables de la farmacología del siglo XX. El hecho de que su uso prolongado motivara la aparición de complicaciones tardías, estimuló la investigación de nuevos fármacos (agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la catecolometyltransferasa) y la introducción de técnicas quirúrgicas (pallidotomía; estimulación talámica, subtalámica o palidial) o del trasplante de células dopaminérgicas fetales. Finalmente, las nuevas técnicas de genética molecular han permitido estudiar los casos de agregación familiar y se han identificado diversas mutaciones relacionadas con la aparición de la enfermedad.

PARKINSON'S DISEASE. AN EXAMPLE OF PROGRESS IN MEDICAL KNOWLEDGE

The advances achieved since Parkinson's disease was first described in the nineteenth century until today are highly representative of the progress of medical knowledge in the last two centuries.

The disease was clinically identified in 1817 by James Parkinson who described tremor and movement difficulties. Subsequently, rigidity and cognitive disorders, which became evident due to greater survival among patients, were described. Next came the concept of Parkinsonism, which refers to parkinsonian symptoms secondary to a specific and known cause.

The first neuropathological description appeared at the end of the nineteenth century when the importance of the substantia nigra in the pathogenesis of Parkinson's disease was noted. Lewy bodies, which are characteristic but not exclusive of the disease, were identified in 1912. At the beginning of the twentieth century, advances were made in knowledge of the biochemical substrate of the disease: disappearance of the dopaminergic neurons of the substantia nigra decreases dopamine concentrations. Likewise, the various dopaminergic receptors were described. Other systems affected by Parkinson's disease are the cholinergic, noradrenergic, and serotoninergic systems. This knowledge led to therapeutic applications. The introduction of levodopa was one of the most important pharmacological milestones of the twentieth century. The late complications produced by prolonged use of this drug stimulated research into new drugs (dopaminergic agonists,

catechol-O-methyltransferase inhibitors) and the introduction of surgical techniques (pallidotomy, thalamic, subthalamic or pallidal stimulation) and fetal dopaminergic cell transplantation.

Finally, new techniques of molecular genetics have allowed the study of cases of familial aggregation and have identified several mutations associated with this disease.

LA MALALTIA DE PARKINSON. UN EXEMPLE DE L'EVOLUCIÓ DELS CONEIXEMENTS MÈDICS.

Els progressos duts a terme en la malaltia de Parkinson des de la seva descripció inicial, a principis del segle XIX, fins avui són molt representatius de l'evolució dels coneixements mèdics en els dos últims segles.

La identificació clínica de la malaltia, la va fer el 1817 James Parkinson, que va assenyalar l'existència de tremolor i de dificultats per al moviment. Amb posterioritat, es van descriure la presència de rigidesa i els trastorns cognitius, que es van posar de manifest quan es va prolongar la supervivència dels malalts. Va aparèixer després el concepte de parkinsonisme, referit a l'existència de símptomes parkinsonians secundaris a una causa concreta i coneguda.

A finals del segle XIX es va produir la primera caracterització neuropatològica, en assenyalar-se la importància de la lesió de la substància negra en la patogènia de la malaltia de Parkinson. El 1912 es van identificar els cossos de Lewy, característics però no exclusius d'aquesta malaltia. A principis de la segona meitat del segle XX es van fer avanços en el coneixement del substrat bioquímic de la malaltia: la desaparició de les neurones dopaminérgiques de la substància negra comportava la disminució de les concentracions de dopamina. Així mateix, es van descriure els diferents receptors dopaminérgics. Altres sistemes afectats en la malaltia de Parkinson són el colinérgic, el noradrenérgic i el serotoninérgic.

Aquests coneixements van desembocar en aplicacions terapèutiques. La introducció de la levodopa va representar un dels fets més notables de la farmacologia del segle XX. El fet que el seu ús prolongat motivés l'aparició de complicacions tardanes va estimular la investigació de nous fàrmacs (agonistes dopaminérgics, inhibidors de la catecolometyltransferasa) i la introducció de tècniques quirúrgiques (pallidotomia, estimulació talàmica, subtalàmica o palidial) o del trasplant de cèl·lules dopaminérgiques fetales.

Finalment, les noves tècniques de genètica molecular han permès estudiar els casos d'agregació familiar i s'han identificat diverses mutacions relacionades amb l'aparició de la malaltia.