

**ALTERACIONES FUNCIONALES DE CIRCUITOS
REFLEJOS DEL TRONCO CEREBRAL EN PACIENTES
PARKINSONIANOS**

TESIS DOCTORAL

Francesc Valdeoriola i Serra

Dirigida por

**Dr. Josep Valls-Solé
Dr. Eduard Tolosa i Sarró**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA (BIENIO 1991-1993)

***ALTERACIONES FUNCIONALES DE CIRCUITOS REFLEJOS DEL
TRONCO CEREBRAL EN PACIENTES PARKINSONIANOS***

Tesis presentada por el doctorando

FRANCESC VALLDEORIOLA I SERRA

para la obtención del grado de Doctor en Medicina

Con el visto bueno de los directores de la Tesis Doctoral,

Dr. JOSEP VALLS-SOLÉ, Consultor del Servicio de Neurología del Hospital

Clínic de Barcelona y Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona.

Dr. EDUARD TOLOSA I SARRÓ, Jefe del Servicio de Neurología del

Hospital Clínic de Barcelona y Profesor Titular de la Universidad de Barcelona.

Barcelona, a 17 de Septiembre de 2001

ÍNDICE GENERAL

A. PARTE TEÓRICA

I. INTRODUCCIÓN

1. Contexto general

- 1.1. Enfermedades neurodegenerativas**
- 1.2. Interés de los estudios neurofisiológicos**

2. Síndromes parkinsonianos

- 2.1. Organización funcional de los ganglios basales**
- 2.2. Parkinsonismo: definición y semiología**
- 2.3. Diagnóstico diferencial del parkinsonismo: aspectos clínicos**
- 2.4. Aspectos anatomopatológicos en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos.**
- 2.5. Relación entre los ganglios basales y el tronco del encéfalo**

II. MÉTODOS DE ESTUDIO

1. El tiempo de reacción

- 1.1. Definición de tiempo de reacción**
- 1.2. Fisiopatología de la bradicinesia en el parkinsonismo**
- 1.3. Aspectos que influyen en el tiempo de reacción simple**

2. La reacción de sobresalto

- 2.1. Definición del reflejo de sobresalto**
- 2.2. Generación del reflejo de sobresalto**
- 2.3. Plasticidad del reflejo de sobresalto**
- 2.4. Reflejo audio-palpebral**
- 2.5. Influencia de la corteza cerebral en la reacción de sobresalto**
- 2.6. Alteraciones del reflejo de sobresalto en diversas patologías del sistema nervioso central**

3. Respuestas reflejas faciales a estímulos eléctricos periféricos y trigeminales

- 3.1. Parpadeo y reflejo de parpadeo**
- 3.2. El reflejo de parpadeo en pacientes con síndromes parkinsonianos**
- 3.3. Fisiología y fisiopatología del reflejo palmomentoniano**

B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I. Hipótesis de trabajo

II. Objetivos

C. PUBLICACIONES

Trabajos en los que se basa la Tesis Doctoral:

- Trabajo 1:** La respuesta de sobresalto acústico es normal en pacientes con atrofia multisistémica
- Trabajo 2:** Anomalías diferenciales de los reflejos faciales en pacientes con parálisis supranuclear progresiva
- Trabajo 3:** La habituación de la reacción de sobresalto auditivo está reducida durante la preparación para la ejecución de una tarea motora en sujetos humanos normales
- Trabajo 4:** Efectos de un estímulo de sobresalto acústico en el tiempo de reacción en diferentes síndromes parkinsonianos

Trabajos complementarios:

- Trabajo 1:** Tiempo de reacción y sobresalto acústico en sujetos humanos normales
- Trabajo 2:** Modulación por prepulso de la reacción de sobresalto y el reflejo de parpadeo en sujetos humanos normales
- Trabajo 3:** Efecto de la estimulación magnética transcraneal en el tiempo de reacción en la parálisis supranuclear progresiva

D. DISCUSIÓN GENERAL

E. CONCLUSIONES

F. TRABAJOS COMPLEMENTARIOS

G. BIBLIOGRAFÍA



AGRADECIMIENTOS

En el Juramento Hipocrático que realizamos todos los médicos se jura por Apolo, Esculapio, Higea y Panacea, que se amará a los maestros que nos enseñan el arte de la Medicina. Quiero agradecer al Dr. Josep Valls y al Dr. Eduard Tolosa el apoyo constante que he recibido en la elaboración de los trabajos que conforman esta memoria. El sentimiento de admiración que siento por los maestros que han dirigido esta Tesis Doctoral no es menor que mi amistad por ellos.

También quiero mostrar mi agradecimiento a:

A los miembros de la Unidad de Parkinson y Movimientos Anormales del Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona, muy especialmente a la Dra. Fina Martí y al Dr. José Esteban Muñoz, por su colaboración, ayuda y amistad.

A los médicos que en una época ya pasada fueron becarios de esta Unidad, el Dr. Fritz Nobbe y el Dr. José Luis Molinuevo, no sólo por su inestimable ayuda sino también porque de nuestra relación nació una gran amistad.

Al Dr. Francesc Graus, que fue uno de mis primeros maestros, y lo sigue siendo, y del que muchos neurólogos hemos aprendido a desarrollar nuestra profesión tanto científica como humanamente.

A todos los miembros del Institut Clínic de Malalties del Sistema Nerviós, médicos, enfermeras, técnicos y personal administrativo, que de una y mil formas

han prestado su concurso para que pudieran realizarse los trabajos que conforman esta Tesis Doctoral.

Por último quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, a mis padres, que con su esfuerzo enorme me dieron la posibilidad de estudiar y que con su amor infinito han arropado todos los días de mi existencia; a mi esposa, que siempre está y estará a mi lado, a mis hijas que me proporcionan la energía para seguir adelante, a mi hermana por su paciencia.

PUBLICACIONES

Esta memoria se basa en los siguientes artículos:

-Valdeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E, Nobbe F.A, Muñoz J.E, Martí J. The acoustic startle response is normal in patients with multiple system atrophy. *Movement Disorders* 1997; 12: 697-700.

-Valls-Solé J, Valdeoriola F, Tolosa E, Martí MJ. Distinctive abnormalities of facial reflexes in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain* 1997; 120; 1877-1883.

-Valls-Solé J, Valdeoriola F, Tolosa E, Nobbe F. Habituation of the auditory startle reaction is reduced during preparation for execution of a motor task in normal human subjects. *Brain Research* 1997; 751: 155-159.

-Valdeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E, Ventura PJ, Nobbe FA, Martí MJ. The effect of a startling acoustic stimulus on reaction time in patients with different parkinsonian syndromes. *Neurology* 1998;51:1315-1320.

Dedico esta Tesis Doctoral

***a mi padre y a mi madre
que son el motor de mi vida,***

***a mis “mujeres”
Laia, Laura, Irene y Andrea
que lo son todo para mi,***

***a mi hermana
Elena
que me da amor y serenidad***

***a Esther i Eduard
que me dan su amistad***

***To move things is all that mankind can do.
For such, the sole executant is muscle
whether in whispering a syllable
or in felling a forest.***

Charles Sherrington, 1924.

A. PARTE TEÓRICA

I. INTRODUCCIÓN

1. CONTEXTO GENERAL

1.1. Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades que afectan al Sistema Nervioso Central y que tienen una etiología degenerativa constituyen un importante problema médico ya que producen importantes trastornos motores y cognitivos en aquellos pacientes que las sufren. Estas enfermedades no sólo suponen un trascendental reto científico para los médicos y los investigadores sino que además constituyen un problema socioeconómico de gran magnitud. Este hecho viene dado, entre otros factores, por el incremento de su prevalencia, el cual resulta paralelo al aumento de la media de edad de la población general. Paralelamente, se ha producido un incremento notable de los gastos derivados de la atención a los pacientes, principalmente por la aparición de nuevos métodos diagnósticos y de modernos tratamientos que suponen importantes costes adicionales.

Los síndromes parkinsonianos, junto con las demencias, delinear la mayoría de aspectos clínicos y de los problemas médicos que se derivan de la enfermedades neurodegenerativas; por este motivo, el estudio de aspectos fisiopatológicos de la enfermedad de Parkinson y de otras enfermedades con menor prevalencia, pero en las que el parkinsonismo es también el síntoma fundamental, resulta de crítica importancia para conseguir avanzar en el conocimiento de las alteraciones que producen estas devastadoras enfermedades en el sistema nervioso. La esperanza de

que algún día podamos llegar a conseguir tratamientos efectivos que detengan los procesos que llevan a la neurodegeneración se sustenta exclusivamente en el conocimiento científico.

1.2. Interés de los estudios neurofisiológicos

El estudio de aspectos neurofisiológicos de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con parkinsonismo puede facilitar su reconocimiento y caracterización a través de datos complementarios a los obtenidos a través de los estudios clínicos. Del mismo modo, estas técnicas ayudan al esclarecimiento de aspectos básicos que pueden contribuir al establecimiento del diagnóstico diferencial entre las diferentes patologías y al mismo tiempo permiten indagar en la comprensión del funcionalismo del cerebro humano. En los últimos años, se ha hecho cada vez más evidente que el examen neurofisiológico del sistema nervioso central puede dar información relevante de las anomalías funcionales en pacientes con parkinsonismo. El uso combinado de diversas técnicas neurofisiológicas puede contribuir al diagnóstico, clasificación y diferenciación de enfermedades con presentación y evolución clínica similar. Además de los convencionales estudios de conducción y electromiografía de inserción, entre las estudios electrofisiológicos más usados como ayuda diagnóstica en los síndromes parkinsonianos destacan las técnicas de análisis del sistema nervioso autónomo, los potenciales evocados, la electro-oculografía o más recientemente, la estimulación cortical magnética. Se ha

puesto también de manifiesto la importancia y notable interés que se deriva del estudio de los reflejos del tronco cerebral (Tolosa y Valls-Solé, 1998). Esta parte del sistema nervioso, aunque pequeña en tamaño, es decisiva para las funciones nerviosas por su carácter de estación central de conexión entre los hemisferios cerebrales, el cerebelo y la médula espinal. Desde el tronco del encéfalo se regulan múltiples mecanismos vitales, como el sistema nervioso autónomo, la respiración o el estado de alerta y se determina la existencia de diversos sistemas reflejos. Entre ellos cabe destacar el reflejo maseterino, el reflejo de parpadeo, el de sobresalto o el audioespinal entre otros. Por todo lo dicho, se hace obvio que el estudio de este complejo engranaje neural, que residen en el tronco del encéfalo, nos puede aportar indicios que permitan avanzar en el conocimiento del cerebro humano normal y patológico.

2. Síndromes parkinsonianos

2.1. Organización funcional de los ganglios basales

Los ganglios basales son un grupo de núcleos grises situados en el diencefalo y mesencefalo, anatómicamente independientes, pero fisiológicamente relacionados (Alexander et al., 1986, Marsden, 1982). Las estructuras anatómicas que constituyen los ganglios basales son el estriado (caudado, putamen, *accumbens* y tubérculo olfatorio), el globo pálido, con su porción interna y externa, el núcleo subtalámico y la sustancia negra, con su *pars reticulata* y su *pars compacta*. La sustancia negra *reticulata* y el núcleo pálido interno son morfológica y químicamente similares, y que, por ello, van invariablemente unidos. Los ganglios basales parecen funcionar como componentes de una familia de circuitos anatómicamente segregados que tienen origen en áreas corticales específicas. El circuito motor parte del área motora suplementaria, córtex motor y premotor, áreas prefrontales y ciertas áreas corticales somatosensitivas, y pasa a través de las regiones motoras de los diferentes núcleos de los ganglios basales y del complejo ventrolateral del tálamo. Las proyecciones desde las áreas del córtex cerebral que originan el circuito motor se dirigen al putamen, que es la parte del estriado implicada en el control motor. Esta vía corticoestriatal utiliza el ácido glutámico como neurotransmisor y es excitadora. Desde el putamen parten eferencias que terminan en ambos segmentos del globo

pálido y en la sustancia negra *reticulata*, y que utilizan el ácido gamma-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor inhibitorio. La desigual distribución de péptidos en estas vías eferentes ha permitido definir la existencia de dos vías diferentes estriopálidas. Una de ellas proyecta en el pálido externo y contiene GABA como neurotransmisor y encefalina como neuromodulador, y es conocida como vía indirecta. La otra, una vía monosináptica llamada vía directa, proyecta en el complejo pálido interno/sustancia negra *reticulata*, y utiliza GABA como neurotransmisor, y la sustancia P y dinorfina como neuromoduladores. Ambas vías confluyen finalmente y regulan la actividad del complejo pálido interno/sustancia negra *reticulata*, que constituye la principal eferencia del complejo estriato-palidal. La vía directa ejerce una acción inhibitoria sobre el complejo pálido interno/sustancia negra *reticulata*, y utiliza el GABA como neurotransmisor. En la vía indirecta, el estriado se proyecta sobre el segmento externo del globo pálido y éste sobre el subtálamo, que finalmente actúa sobre el complejo pálido interno/sustancia negra *reticulata*. Los núcleos eferentes, conectan con el tálamo premotor, que se tiene una función excitadora sobre la corteza motora, y con los núcleos mesencefálicos, que se proyectan hacia la médula espinal. Las proyecciones del pálido interno sobre el tálamo ejercen una función inhibitoria, impidiendo por tanto la activación cortical. En sujetos sanos, la liberación de dopamina sobre el estriado, provoca la activación de la vía directa, que inhibe el complejo pálido/sustancia negra *reticulata* y por tanto activa la corteza premotora al desinhibir al tálamo. Por otra parte, la activación dopaminérgica de la vía indirecta reduce la actividad inhibitoria del pálido interno,

con lo que se facilita la realización del movimiento. Este sistema actúa de manera paralela sobre las proyecciones tálamo-corticales que en definitiva modulan la excitabilidad de las áreas motoras corticales. En el parkinsonismo, al existir un déficit de dopamina, la vía directa no se activa, con lo cual no se produce la inhibición fisiológica del pálido interno. Además, tampoco se inhibe la vía indirecta, existiendo por ello una activación excesiva del subtálamo y por tanto del pálido interno (Young y Penney, 1993; Rodríguez, 1998). El resultado neto en el parkinsonismo es la producción de una hiperactividad patológica del pálido interno, un aumento de la inhibición talámica y en definitiva una falta de activación de la corteza premotora, que produce los síntomas de la enfermedad. Este esquema funcional del sistema motor de los ganglios basales se acepta de manera generalizada si bien es un tanto simplista y deja algunos hechos sin explicación (Marsden y Obeso, 1994).

2.2. Parkinsonismo: definición clínica y semiología

El término parkinsonismo se aplica a los síndromes neurológicos en los cuales un paciente puede exhibir alguna combinación de los siguientes síntomas: temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales. Los pacientes con estas características clínicas padecen probablemente una disfunción del sistema dopaminérgico nigro-estriatal. En pacientes en los que sólo uno de estos

síntomas cardinales está presente, la existencia de una disfunción dopaminérgica es menos evidente. Algunos pacientes con parkinsonismo presentan además otros síntomas de origen neurológico como la congelación de la marcha, la micrografía, la postura en flexión del tronco, la disartria, la disfagia, los trastornos olfatorios, distonía, parestesias, rampas, dolor, etc. también son frecuentes las alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo que producen trastornos como el estreñimiento, la hiperhidrosis, la impotencia sexual, urgencia miccional o incontinencia. Otros síntomas tienen, sin embargo, un origen no neurológico. Pueden ser musculoesqueléticos, como cifoescoliosis, deformidades o contracciones; dermatológicos, como el eczema seborreico; y psíquicos, como la ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño o la disminución libido.

El temblor parkinsoniano se define simplemente como aquel que se encuentra presente en un paciente con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. La forma más común es el temblor de reposo, aunque casi siempre se halla asociado a diversos grados de temblor postural o cinético. Además se describe un tipo de temblor predominantemente de reposo pero que se presenta de forma monosintomática, es decir, que no se acompaña de otros síntomas de la enfermedad de Parkinson después de al menos dos años desde el inicio de los síntomas. Algunos estudios han demostrado, sin embargo, que este tipo de temblor es también producido por alteraciones en los niveles estriatales de dopamina. La frecuencia típica es de 4-9 Hz. El temblor en reposo se produce por contracción alternante de músculos antagonistas.

La rigidez consiste en el incremento del tono durante el movimiento pasivo de una extremidad. La rigidez puede ser sostenida durante todo el desplazamiento de la extremidad o durante la duración completa del movimiento, es la llamada rigidez en tubo de plomo; pero también se puede encontrar una rigidez entrecortada en diente de sierra y que no es sino manifestación clínica del temblor frecuentemente asociado a los síndromes parkinsonianos. La rigidez es generalmente más evidente en los segmentos distales de las extremidades, en las articulaciones de la muñeca y el tobillo, aunque es también claramente reconocible en segmentos intermedios como el codo o la rodilla. La exploración de la rigidez debe realizarse estando el paciente en completa relajación. La imposibilidad de relajación del paciente imposibilita una adecuada valoración de la rigidez e induce a confusión con la contracción voluntaria o con el oposicionismo frontal. En caso de obtenerse una perfecta relajación pero no evidenciarse la existencia de rigidez con la movilización pasiva de las extremidades debe solicitarse al paciente que ejecute movimientos de activación con una extremidad distinta a la que se explora, abrir y cerrar la mano o dibujar círculos en el aire, para detectar aumento en el tono muscular. Estas maniobras de activación permiten la detección de alteraciones sutiles del tono que hubieran pasado desapercibidas en reposo.

La bradicinesia se define como la lentitud en la ejecución del movimiento con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de los movimientos repetitivos. Se asocia frecuentemente con rigidez. Otros signos asociados son la disminución del volumen de la voz, que se hace monótona, la inexpresividad facial y la reducción de

la frecuencia del parpadeo. Otras expresiones de la bradicinesia son la reducción en la amplitud y tamaño de la escritura o micrografía, y la reducción de los movimientos asociados de braceo durante la deambulación. Las maniobras exploratorias de la bradicinesia requieren la visualización de la ejecución de movimientos concretos con determinadas partes del cuerpo. La exploración debe efectuarse estando enfrente del paciente, al paciente sentado confortablemente en una silla sin reposabrazos y con una altura adecuada a su estatura que le permita una completa relajación de las piernas. Las más habitualmente utilizadas comprenden la apertura y cierre del puño, la prono-supinación de la muñeca, el golpeteo con los dedos de la mano en una superficie, el contar los dedos oponiendo el pulgar al resto de dedos de la mano y la maniobra de Miller-Fisher que consiste en oponer y separar el pulpejo del dedo pulgar al del dedo índice consiguiendo una máxima amplitud del movimiento. Todas estas maniobras examinan la bradicinesia en extremidades superiores a nivel distal. En extremidades inferiores se solicita al paciente que golpee el suelo con la planta del pie intentando levantarlo al menos un palmo. Más distalmente se examina la capacidad de golpeteo en el suelo con la punta de los dedos o con el talón dejando la parte opuesta del pie fija. En todas estas maniobras debe evaluarse no sólo la rapidez de ejecución del movimiento sino también la amplitud y la ritmicidad de éste. En ocasiones el único signo sugestivo de bradicinesia es la pérdida precoz del ritmo del movimiento y la fatiga temprana. Cabe distinguir la bradicinesia o lentitud del movimiento de la acinesia o dificultad para dar comienzo a un movimiento determinado.

La estabilidad postural se encuentra afectada en la mayoría de pacientes parkinsonianos tras varios años de evolución de la enfermedad. La forma más habitual de demostrar una alteración en los reflejos posturales consiste en disponer al paciente en bipedestación delante del explorador, instruyéndole para que se mantenga firme y manteniendo el equilibrio con las piernas discretamente separadas. Seguidamente se procede a empujar desde atrás al paciente de manera súbita. Se observa entonces la habilidad del paciente para mantener la bipedestación sin problemas o bien la necesidad de efectuar corrección postural dando algunos pasos hacia atrás. En el caso de que los reflejos posturales se encuentren muy afectados o ausentes el paciente caerá hacia atrás por lo que debemos estar bien dispuestos para su sujeción. En la exploración del equilibrio se debe observar, además de los reflejos de enderezamiento, las reacciones de sostén, es decir los mecanismos por los cuales el paciente es capaz de mantener la postura de bipedestación y cómo el paciente se levanta de la silla (Nutt et al., 1993; Nutt, 1998). Ello nos da idea de la activación de la musculatura antigravitatoria. Estas reacciones suponen ajustes del posicionamiento del centro de gravedad y de la contracción de músculos agonistas y antagonistas. Estos reflejos sostén no se alteran sino en fases tardías de la enfermedad de Parkinson pero pueden estar muy afectadas en fases iniciales de otros síndromes rígido-acinéticos (Tolosa et al., 1994). También es de utilidad la observación de la existencia de reacciones anticipatorias y de rescate. Las reacciones posturales anticipatorias se dan en múltiples situaciones de la vida normal, y consisten en ajustes de la fuerza de contracción muscular y del centro de gravedad

que tienen lugar en previsión de una acción que se va a ejecutar de inmediato, como por ejemplo coger un peso importante. Gracias a estos reflejos, el organismo se reequilibra y se impide la caída. Las reacciones de rescate se producen cuando irremediablemente se ha perdido la estabilidad y el paciente cae como consecuencia de ello. En ese caso, de forma refleja, se adoptan posturas que permitan proteger áreas importantes del cuerpo o se disponen elementos de protección como cubrir la cara con las manos. En muchos pacientes con enfermedades que cursan con parkinsonismo, se han perdido incluso las respuestas de rescate, por lo que, en caso de llegarse a producir una caída, el paciente cae sin que siquiera presente las reacciones de protección de zonas corporales que albergan órganos vitales como la cara o la cabeza. En estos pacientes es característica la forma de sentarse en una silla dejándose caer a peso, sin ningún control de la distribución de fuerzas del organismo y con evidente pérdida del control sobre el centro de gravedad. Por este motivo resultan muy frecuentes no sólo las caídas sino los traumatismos craneales y faciales en pacientes con parálisis supranuclear progresiva o atrofia multisistémica en fases avanzadas.

2.3. Diagnóstico diferencial del parkinsonismo:

aspectos clínicos

La enfermedad de Parkinson es la más frecuente de todas las dolencias que cursan con parkinsonismo. En ella se observa de forma característica un inicio asimétrico de los síntomas cardinales antes descritos con una progresión en el transcurso de los primeros años de la enfermedad a ambos lados del cuerpo. Para el diagnóstico de la enfermedad es indispensable la existencia de una buena respuesta clínica al tratamiento con levodopa que es un precursor de la dopamina, deficitaria en esta enfermedad. Los síntomas principales son el temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y pérdida de los reflejos posturales. La presencia de parkinsonismo no es definitoria de una enfermedad concreta. Aunque la enfermedad de Parkinson es la más prevalente, existen otros síndromes neurológicos en los que una de las manifestaciones clínicas más notable es el parkinsonismo. Estas enfermedades tienen una respuesta poco satisfactoria, al tratamiento y un curso clínico más rápidamente progresivo. Por lo tanto, un correcto diagnóstico clínico resulta trascendental para el paciente y sus familiares ya que de él se deriva la correcta aplicación de los recursos terapéuticos y una información precisa sobre el pronóstico de la enfermedad. No existen marcadores biológicos que aseguren el diagnóstico de estas enfermedades ni exploraciones complementarias lo suficientemente fiables para establecer un diagnóstico diferencial inequívoco. En los últimos años se han efectuado esfuerzos encaminados a conseguir métodos diagnósticos objetivos, pero el diagnóstico sigue

basándose en aspectos puramente clínicos (Tabla 1) ya que no se dispone de técnicas biológicas o de imagen de aplicación universal y con especificidad y sensibilidad suficientes (Schrag et al., 2000). No obstante, la evaluación clínica de los pacientes con parkinsonismo no siempre puede proporcionar un diagnóstico preciso (Hughes et al., 1992). Por otro lado, la enfermedad de Parkinson presenta una importante heterogeneidad en las manifestaciones clínicas que sugiere la existencia de diferentes subgrupos. El temblor y la alteración de la marcha y la inestabilidad postural podrían ser los extremos de un espectro de signos y síntomas en la enfermedad. La presencia de inestabilidad postural y alteración precoz de la marcha se ha asociado con un declive funcional y mental más pronunciado, con un inicio del parkinsonismo en edades avanzadas, con la presencia de disartria y disfagia y con una más rápida progresión que en los casos en los que el temblor es predominante (Jankovic et al., 1990). Dado que el diagnóstico clínico sigue siendo fundamental, cabe recordar algunos aspectos semiológicos diferenciales con otras enfermedades que frecuentemente cursan con parkinsonismo pero en las que existen signos asociados que hacen poner en duda el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Estas dolencias han recibido históricamente el nombre de “síndromes parkinson-plus” o parkinsonismos atípicos, que pueden corresponder a síndromes neurológicos específicos. En otras ocasiones, el parkinsonismo es secundario a otras alteraciones, como la existencia de lesiones vasculares en los ganglios basales (Tolosa y Santamaría, 1984), lesiones tumorales o efectos secundarios de fármacos (Tabla 2).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson

(Banco de Cerebros de la Sociedad para la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido)

Diagnóstico de síndrome Parkinsoniano

- Bradicinesia (lentitud en la iniciación de un movimiento voluntario con reducción progresiva de la velocidad y la amplitud de los movimientos repetidos)
- Y al menos uno de los siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo a 4-6 Hz
 - Inestabilidad postural no originada por alteraciones primarias del cerebelo, vestibulares, propioceptivas o visuales

Criterios de exclusión para la enfermedad de Parkinson

- Historia de infartos cerebrales y progresión escalonada de los síntomas parkinsonianos
- Historia de traumatismo craneal repetido
- Historia de encefalitis
- Crisis oculógiras
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- Más de un pariente afecto
- Remisión sostenida de los síntomas
- Síntomas estrictamente unilaterales después de tres años desde el inicio
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Alteraciones tempranas e importantes del sistema nervioso autónomo
- Demencia marcada y temprana con trastorno del lenguaje, las praxias o la memoria
- Signo de Babinski
- Presencia de un tumor cerebral o de hidrocefalia comunicante en el escáner craneal
- Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (si se ha excluido malabsorción)
- Exposición al MPTP

Criterios prospectivos positivos que apoyan el diagnóstico

(Se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor en reposo
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente: el lado más afecto es donde se inició la enfermedad
- Respuesta excelente (70-100%) a la levodopa
- Marcada corea inducida por levodopa
- Respuesta a la levodopa durante 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del síndrome parkinsoniano

Parkinsonismo idiopático

- Enfermedad de Parkinson

Síndromes Parkinson-plus

- Enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer
- Demencia por cuerpos de Lewy
- Atrofia multisistémica
- Parálisis supranuclear progresiva
- Lytico-Bodig (complejo de parkinson-demencia-amiotrofia de Guam)
- Atrofia palidal progresiva

Enfermedades heredodegenerativas

- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Machado-Joseph
- Enfermedad de Gerstmann-Strausler-Scheinker
- Atrofia olivopontocerebelosa familiar
- Neuroacantocitosis
- Lubag (disonía-parkinson ligada al cromosoma X)
- Ceroide-lipofucsinosis
- Síndrome de demencia talámica

Parkinsonismo secundario

- Inducido por fármacos
 - Inducido por tóxicos
 - MPTP, metanol, disulfiram, manganeso, CO.
 - Cáncer
 - Tumores cerebrales
 - Paraneoplásico
 - Origen vascular
 - Multi-infarto, enfermedad de Binswanger
 - Post-traumático
 - Hipoxia
 - Metabólico
 - Hipocalcemia, degeneración hepatocerebral crónica
 - Infecciones
 - Postencefalítico
 - Panencefalitis esclerosante subaguda
 - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras prionopatías
 - Hidrocefalia (normotensiva , no comunicante)
 - Síndrome de hemiatrofia-hemiparkinsonismo
-

Algunos de los signos clínicos más frecuentemente encontrados en estos síndromes son, el fenómeno de la extremidad ajena, inestabilidad postural inicial con caídas, signos piramidales o cerebelosos, incontinencia urinaria, impotencia, demencia con signos corticales, síndrome frontal florido, disfagia, disartria, disfonía de aparición temprana, palilalia y palilogia, estridor inspiratorio nocturno o diurno, parálisis supranuclear de los movimientos oculares, necesidad de silla de ruedas en menos de 4 años de evolución de la enfermedad, apraxia, síndrome confusional fluctuante no relacionado con fármacos, progresión rápida de la enfermedad, presencia de discinesias ausentes o atípicas en paciente con levodopa, parkinsonismo aislado de la mitad inferior del cuerpo, mioclonias, incontinencia emocional, signos corticales sensitivos, sialorrea severa temprana, blefaroespasmos no asociados a discinesia, inhibición de la apertura o cierre palpebral, parpadeo muy disminuido, anquilosis articular secundaria a la enfermedad, presencia de distonía no asociada a levodopa, antecollis o retrocollis desproporcionados, manos excesivamente frías, etc. La presencia de alguno de estos síntomas constituye una auténtica señal de alarma que debe hacer pensar en la posibilidad de que no exista una enfermedad de Parkinson sino otra enfermedad de este grupo. Además de los datos expuestos, uno de los indicios principales proviene de la respuesta del paciente a la levodopa, principal tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ya que en el resto de enfermedades suele ser pobre, incompleta, o transitoria. Este hecho proviene de que las estructuras de los ganglios basales sobre las que actúa la dopamina no se encuentran dañadas en la enfermedad de Parkinson pero sí lo están en otras enfermedades de

este grupo. Esta situación marca la calidad de vida de los pacientes dado que no se les puede ofrecer tratamiento alguno que alivie sus síntomas.

Las dos enfermedades más prevalentes pertenecientes al grupo “parkinson-plus” son la parálisis supranuclear progresiva y la atrofia multisistémica. Unos recientes criterios diagnósticos de la enfermedad se encuentran en la Tabla 3 (Tolosa et al., 1995). El parkinsonismo en la parálisis supranuclear progresiva tiene un inicio simétrico, la marcha y los reflejos posturales se alteran de manera precoz, el tronco adopta frecuentemente una postura en extensión, la frecuencia de parpadeo se halla más disminuida y la expresión facial no es hipomímica sino de “sorpresa” (Steel et al., 1964; Giménez-Roldán et al., 1994; Fénelon et al., 1993). Uno de los signos más distintivos de la enfermedad es la existencia de una marcada inestabilidad postural de aparición muy temprana en el curso de la misma y que provoca caídas frecuentes (Maher y Lees, 1986; Litvan et al., 1996). El síndrome parkinsoniano es simétrico pero la rigidez afecta más a la musculatura axial que a la de las extremidades. En ocasiones puede observarse una postura distónica de la cabeza en dorsiflexión o en hiperextensión. El dato clínico distintivo de esta enfermedad es la alteración de la supranuclear de la mirada. Pueden existir diversas anomalías de la mirada que preceden a la parálisis de la mirada conjugada vertical característica. Algunos de estos signos premonitorios son la supresión defectuosa del reflejo vestibulo-ocular, la pérdida del componente rápido del nistagmo optocinético, sacadas lentas o hipométricas la fijación ocular defectuosa con aparición de ondas cuadradas en el electrooculograma, la impersistencia de la mirada, y la dubitación ante el inicio de la

mirada vertical hacia abajo. Una vez instaurada la paresia de la mirada, ésta afecta mucho más y más precozmente a los movimientos sacádicos que a los de seguimiento, y a la mirada inferior más que a la superior. Los movimientos oculocefálicos se hallan preservados. La convergencia se encuentra limitada ausente. En fases avanzadas, se puede observar una oftalmoplejia supranuclear global. También son frecuentes las alteraciones de la motilidad palpebral, tales como retracción palpebral, blefarospasmo, apraxia de apertura o de cierre palpebral, ptosis palpebral y disminución de la frecuencia de parpadeo. Es habitual la aparición de síntomas pseudobulbares como disfagia, disartria, llanto o risa explosivos, y de un síndrome frontal, con reflejo de prensión y de succión, perseveración motora, apatía y bradifrenia. Otros síntomas menos típicos son la distonía focal o segmentaria, trastornos del sueño e incontinencia urinaria. Los aspectos semiológicos de esta enfermedad son distintivos aunque en estadios iniciales o en formas clínicas especiales puede ser difícil reconocerla. La parálisis de la mirada vertical suele aparecer a los 2-4 años de evolución. En el inicio son frecuentes síntomas inespecíficos como cansancio, inestabilidad, mareos, cambios sutiles de la personalidad, depresión mental etc. En algunos casos, considerados como variantes clínicas, los síntomas predominantes no son motores sino mentales, con demencia y síndrome frontal como elemento más importante en la evolución de la enfermedad. El síndrome frontal suele ser de tipo dorsolateral-prefrontal, con alteraciones de las funciones ejecutivas, conservación de la capacidad de reconocimiento y escasa capacidad de evocación, disminución de la fluencia verbal, de la capacidad constructiva y de la

capacidad de combinación alternante. El síndrome frontal medial con gran apatía, pérdida de iniciativa y reducción del interés general por las cosas

Tabla 3. Criterios diagnósticos para la parálisis supranuclear progresiva

(Tolosa et al., 1995)

- Inicio en la edad adulta (>40 años)
- Curso progresivo
- Parálisis supranuclear de la mirada conjugada con alteración de la mirada inferior

Más al menos dos de las siguientes manifestaciones
(si tres o más están presentes el diagnóstico es **probable**; si dos están presentes el diagnóstico es **posible**)

- Inestabilidad postural que se presenta al inicio de la enfermedad con caídas
- Brdicinesia
- Disfagia o disartria iniciales en el curso de la enfermedad
- Síndrome frontal prominente (bradifrenia, apatía, perseverancia, prensión...)
- Distonía axial prominente (el cuello o el tronco en hiperextensión)

Criterios de exclusión

- Presencia de signos de disfunción cerebelosa
 - Existencia de una polineuropatía sin explicación alternativa
 - Presencia de síntomas disautonómicos sin explicación alternativa (incontinencia inicial en el curso de la enfermedad o hipotensión postural sintomática)
 - Existencia de déficits sensitivos focales de origen cortical o primario
 - Presencia de apraxia unilateral de una extremidad o del fenómeno de la extremidad ajena
 - Parkinsonismo con respuesta a la l-dopa completa y mantenida
-

y embotamiento afectivo puede ser predominante en algunos pacientes. En algunos casos los pacientes presentan un síndrome rígido-acinético indistinguible de otros síndromes parkinsonianos. La llamada “acinesia pura” (Matsuo et al., 1991), es un síndrome en el que los pacientes sufren una alteración de los reflejos posturales, fallo aislado del inicio de la marcha y micrografía sin otros signos parkinsonianos adicionales ni otras alteraciones neurológicas. La atrofia multisistémica es una enfermedad neurodegenerativa en la que se distinguen diversas formas de presentación clínica, según predominen los síntomas cerebelosos, los síntomas parkinsonianos o los síntomas disautonómicos (Gilman et al., 1999).

La atrofia multisistémica de predominio parkinsoniano se caracteriza clínicamente por la aparición de una acinesia progresiva con inestabilidad postural, y alteraciones de la marcha que pueden ser indistinguibles de las observadas en la enfermedad de Parkinson (Fearnley y Lees 1990; Gilman, 1998; Quinn, 1989; Oertel y Quinn 1998). El temblor, aunque puede estar presente, es menos frecuente y generalmente no es exclusivamente de reposo, sino de predominio postural. En algunos casos pueden existir mioclonias reflejas (Chen et al., 1992) o mioclonias posturales y de acción en músculos distales de las manos, de baja amplitud, rápidas e irregulares, situación clínica que ha recibido el nombre de minipolimioclono (Salazar et al., 2000). El inicio de los síntomas suele ser bilateral aunque en algunos casos es marcadamente asimétrico. Una proporción de los pacientes pueden presentar algún tipo de respuesta al tratamiento con fármacos dopaminérgicos, si bien ésta es incompleta, transitoria o poco satisfactoria por término general. Son frecuentes las

discinesias como efecto secundario del tratamiento con levodopa si bien éstas predominan en la zona orofacial y adoptan una forma predominantemente distónica. Los trastornos disautonómicos se presentan en una alta proporción de pacientes durante el curso de la enfermedad, siendo el más frecuente la hipotensión ortostática que puede empeorar por la permanencia prolongada en posición en decúbito, por el calor, el ejercicio o tras la ingesta copiosa de alimentos. Los síntomas asociados a la hipotensión ortostática son muy variables, desde el estado letárgico, el mareo y la debilidad hasta el síncope. La urgencia miccional o incontinencia urinaria, y la impotencia sexual en los hombres se observan en muchos casos. La electromiografía del esfínter anal externo muestra la existencia de fenómenos sugestivos de denervación y reinervación (Quinn, 1989) aunque esta circunstancia también puede encontrarse en otras enfermedades similares clínicamente como la parálisis supranuclear progresiva (Valleoriola et al., 1995). Es frecuente la aparición de erecciones repetidas precediendo al periodo en el que se inicia la impotencia; los trastornos de la termoregulación y los desarreglos gastrointestinales, como el estreñimiento. Es frecuente el trastorno del comportamiento durante la fase REM (*“rapid eye movements”*) del sueño que puede preceder a la aparición de síntomas extrapiramidales (Plazzi, et al., 1997). En fases avanzadas, puede aparecer el síndrome de Gerhardt, estridor nocturno por paresia en abducción de las cuerdas vocales (Bannister et al., 1981) y alteración de la arquitectura del sueño (Iranzo et al., 2000). Los reflejos vivos y las respuestas plantares extensoras son habituales. Mientras que en algunos pacientes predomina el

Tabla 4. Criterios diagnósticos para la atrofia multisistémica

Adaptado de Gilman et al., 1999

I. Dominio “disfunción autonómica y urinaria”

A. Síntomas autonómicos y urinarios

1. Hipotensión ortostática (20 mm Hg en la presión sistólica/ 10 en la diastólica)
2. Incontinencia urinaria o vaciamiento vesical incompleto

B. Criterios para fallo autonómico o disfunción urinaria

Caída de la presión con el ortostatismo (30 mm Hg TA sistólica/ 15 mm Hg diastólica)
o incontinencia urinaria o ambas.

II. Dominio “parkinsonismo”

A. Síntomas parkinsonianos

1. Bradicinesia
2. Rigidez
3. Inestabilidad postural no explicable por otras causas
4. Temblor (postural, de reposo o ambos)

B. Criterios para diagnóstico de parkinsonismo

Bradicinesia más al menos uno de los ítems 2 a 4.

III. Dominio “disfunción cerebelosa”

A. Síntomas cerebelosos

1. Ataxia de la marcha
2. Disartria atáxica
3. Ataxia apendicular
4. Nistagmo sostenido evocado por la mirada

B. Criterios diagnósticos para disfunción cerebelosa

Ataxia de la marcha más al menos uno de los ítems 2 a 4.

IV. Dominio “disfunción córticoespinal”

A. Síntomas de disfunción córticoespinal

1. Respuestas plantares extensoras con hiperreflexia

B. No se utilizan los signos de disfunción corticoespinal para el diagnóstico

- **Posible:** 1 criterio (B) + 2 síntomas de dominios distintos

- **Probable:** Criterio de fallo autonómico/disfunción urinaria + parkinsonismo con pobre respuesta a l-dopa.

cuadro parkinsoniano, otros sufren una forma de la enfermedad en la que predominan las manifestaciones cerebelosas, entre las que suele ser predominante la ataxia de la marcha, la disartria y el habla monótona, escandida o bulbar. Puede existir hipotonía con fenómeno de rebote exagerado, temblor, disimetría y mioclono. Se observan trastornos oculomotores, como movimientos de seguimiento entrecortados, disimetría ocular, inestabilidad de la fijación, enlentecimiento de las sacadas, nistagmo y discreta paresia de la movilidad ocular de tipo supranuclear, que en ningún caso es completa tal como ocurre en la parálisis supranuclear progresiva. Las alteraciones oculomotoras también pueden verse en las formas clínicas en las que predomina la sintomatología parkinsoniana. Los criterios diagnósticos aceptados actualmente se definen en la Tabla 4.

La degeneración córticobasal se presenta en la sexta o séptima décadas de la vida como un síndrome parkinsoniano lentamente progresivo y marcadamente unilateral al inicio (Rebeiz et al., 1968). Las extremidades afectadas muestran diversas combinaciones de rigidez, bradicinesia, temblor mioclónico, apraxia, distonía, síndrome de la extremidad ajena, etc. Las manifestaciones clínicas pueden ser, en ocasiones, predominantemente cognitivas, presentando los pacientes alteraciones del comportamiento de tipo frontal, y alteraciones del lenguaje de origen cortical. El espectro clínico también puede incluir mioclono estímulo-sensible, signos de disfunción de la vía córticoespinal, alteraciones corticales de la sensibilidad, inestabilidad, trastorno de la marcha, parálisis pseudobulbar y alteraciones supranucleares de la mirada (Riley et al., 1990). Por tanto, es evidente

que esta dolencia comparte muchos síntomas de los observados en otras enfermedades neurodegenerativas como la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Parkinson, la atofia multisistémica, la enfermedad de Pick, la demencia fronto-temporal y la afasia primaria progresiva (Grimes et al., 1999; Kertesz et al., 2000) por lo que el diagnóstico clínico es, en general poco preciso (Litvan et al., 1997).

2.4. Aspectos anatomopatológicos en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos.

La lesión primaria en la enfermedad de Parkinson es la degeneración de las neuronas situadas en la *pars compacta* de la sustancia negra la cual recibe este nombre porque algunas neuronas de este núcleo producen melanina y le confiere una coloración oscura. En la enfermedad de Parkinson se pierden progresivamente dichas neuronas, con lo que el núcleo palidece. Las neuronas muertas son substituidas por un tejido gliótico. A medida que estas neuronas pigmentadas de la sustancia negra desaparecen, se deja de producir dopamina. Las neuronas supervivientes contienen una acumulación de material en su interior formado por componentes proteicos. Estos depósitos reciben el nombre de cuerpos de Lewy y son el resultado de la existencia de profundas alteraciones en el esqueleto celular. Los cuerpos de Lewy se marcan inmunohistoquímicamente con anticuerpos anti-

alfa-sinucleína (Spillantini et al., 1997), que es una proteína citosólica abundante en los terminales presinápticos y que interactúa con componentes de la vesícula sináptica. Los cuerpos de Lewy se encuentran preferentemente en neuronas aminérgicas como las que se hallan en la sustancia negra y en el *locus coeruleus*, pero también pueden observarse en el córtex en neuronas que poseen terminaciones dopaminérgicas y que pertenecen al sistema mesocórtico-límbico. También se localizan en el núcleo basal de Meynert, que es colinérgico, y en los núcleos del *raphe*, que son serotoninérgicos, por lo que los cuerpos de Lewy no representan una anomalía del citoesqueleto específica de ningún sistema de neurotransmisión clásico. Finalmente se encuentran cuerpos de Lewy en el núcleo motor dorsal del vago, área tegmental, núcleo pedúnculo pontino, núcleo de Edinger-Westphal, hipotálamo, columna intermediolateral de la médula, en los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y en el plexo entérico. Los cuerpos de Lewy no son patognomónicos de la enfermedad de Parkinson, pues se encuentran en otras entidades como la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la panencefalitis crónica, la ataxia-telangectasia, y la atrofia multisistémica. En tales casos, sin embargo, suelen aparecer en pequeño número y como acompañantes de las lesiones principales de cada entidad. Cuando los cuerpos de Lewy son abundantes y localizados en las estructuras apropiadas, constituyen un marcador histológico de diagnóstico neuropatológico muy fiable.

Las características anatomopatológicas de la parálisis supranuclear progresiva incluyen la presencia de los llamado ovillos neurofibrilares y filamentos del neuropilo que están presentes predominantemente en los ganglios basales y núcleos

del tronco del encéfalo en los casos típicos (Litvan et al., 1996; Hauw et al., 1994; Tolosa y Valdeoriola, 1998). Los núcleos más frecuentemente afectados son el pálido, estriado, subtálamo, sustancia negra, núcleos pontinos, núcleos oculomotores y núcleo dentado. Se ha podido demostrar bioquímica e inmunohistoquímicamente que los ovillos neurofibrilares están compuestos por una proteína llamada tau, asociada a los microtúbulos. La etiología y la patogenia de la parálisis supranuclear progresiva es desconocida, aunque recientemente se ha encuadrado en el grupo de síndromes en los que se ha identificado una disfunción de la mencionada proteína microtubular, por lo que este grupo de síndromes se ha venido en llamar “taupatías”, entre los que se incluye también la degeneración córticobasal o la demencia fronto-temporal entre otras. Aunque la enfermedad es esporádica, Se ha demostrado también recientemente una transmisión autosómica dominante de la enfermedad en una mínima proporción de casos (Brown et al., 1993, De Yébenes et al., 1995). Diversos estudios han mostrado una alteración de la proteína tau en esta enfermedad, ya que se encuentra hiperfosforilada y se favorece su depósito anormal (Spillantini y Goedert, 1998); asimismo existe una representación excesiva respecto a la población control del alelo A0 de la proteína tau en pacientes con parálisis supranuclear progresiva (Conrad et al., 1997; Oliva et al., 1998) aunque la presencia de los alelos A0-A0 no parece conferir diferencias clínicas con respecto a los pacientes que tienen otros polimorfismos (Molinuevo et al., 2000).

En la atrofia multisistémica, los rasgos anatomopatológicos distintivos son la atrofia masiva y la coloración anormal del putamen junto a la despigmentación de la sustancia negra. En los casos de predominio cerebeloso, las olivas bulbares están reducidas de tamaño, el pie de la protuberancia se hace agudo, el cuarto ventrículo se dilata y el volumen del cerebelo se reduce, especialmente a expensas de la sustancia blanca hemisférica, que puede tener un aspecto retraído. Las lesiones histológicas elementales que se encuentran en cada una de las estructuras principalmente dañadas son la reducción neuronal y la gliosis astrocitaria reactiva (Fearnley y Lees, 1990; Wenning et al., 1997). Es característica la aparición de inclusiones argirófilas en las células gliales y neuronales que se marcan también con anticuerpos anti-alfa-sinucleína. Las inclusiones gliales aparecen de forma más intensa en regiones de la protuberancia, cerebelo, pedúnculos cerebelosos, núcleos diencefálicos, cápsula interna y médula espinal. Numerosos estudios han demostrado que la proteína alfa-sinucleína es un componente mayor de estas inclusiones citoplasmáticas gliales y neuronales (Abe et al., 1992; Kato y Nakamura, 1990; Kato et al., 1991; Papp et al., 1989; Papp y Lantos, 1992; Papp y Lantos 1994). La intensidad de las lesiones es variable, depende en gran parte del tiempo de evolución de la enfermedad y viene condicionada por los diferentes subtipos observables en la clínica (Schrag et al., 1998). La pérdida neuronal suele ser muy importante en la sustancia negra, putamen, caudado, pálido y subtálamo, y de menor intensidad en núcleos pontinos, dentado y otros núcleos troncoencefálicos.

2.5. Relación entre los ganglios basales y el tronco del encéfalo

Aunque sus funciones han sido poco estudiadas, los núcleos del tronco del encéfalo, en especial los que componen la formación reticular, participan en diversos procesos que condicionan el comportamiento motor del sistema nervioso. Se sabe que el sistema de los ganglios basales proyecta hacia la corteza a través de circuitos estriato-pálido-tálamo-corticales, pero recientemente se ha reconocido que también existen importantes conexiones recíprocas con núcleos del tegmento ponto-bulbar que determinan de manera fundamental diversos aspectos motores y autonómicos. Los ganglios basales poseen dos proyecciones descendentes principales, una hacia el núcleo pedúnculo-pontino y otra hacia el colículo superior. El colículo superior, de crucial importancia en el control de los movimientos oculares, podría también ejercer una influencia en la modulación del reflejo de parpadeo a través de conexiones que desde los ganglios basales se dirigen hacia el colículo rostro-lateral y desde ahí se proyectan hacia el *raphe magnus* y finalmente hacia el núcleo sensitivo del trigémino (Basso et al., 1993; Basso et al., 1996; Basso y Evinger, 1996). Por otro lado, existe la seguridad de que el núcleo pedúnculo-pontino recibe, tanto en primates como en sub-primates, proyecciones descendentes directas procedentes de los ganglios basales. Aunque el papel que desempeñan tales conexiones es muy poco conocido se cree que son determinantes

para que los ganglios basales puedan ejercer su influencia en los mecanismos de control motor a nivel de los núcleos troncoencefálicos y cerebelosos (Parent y Hazrati, 1995). El núcleo pedúnculo pontino se localiza a nivel de la unión pontomesencefálica. Como extensión de este núcleo, el área pedúnculo pontina podría incluir el núcleo cuneiforme y grupos de neuronas colinérgicas cercanas al pedúnculo cerebeloso superior (Mesulam et al., 1984). Se reconocen dos partes fundamentales del núcleo, las *pars compacta* y la *pars dissipata*. Principalmente es un núcleo colinérgico y forma parte del sistema reticular colinérgico activador (García-Rill, 1991); sin embargo, una parte de su población neuronal especialmente a nivel de la *pars dissipata*, no es colinérgica (Reese et al., 1995). Las aferencias principales de los ganglios basales provienen del complejo sustancia negra *pars reticulata*/pálido interno y secundariamente del núcleo subtalámico y del caudado y el putamen. (Jackson y Crossman 1981; Lavoie y Parent 1994a; Lavoie y Parent 1994b; Hammond et al., 1983). Las proyecciones descendentes desde el complejo sustancia negra *reticulata*/núcleo pálido son mediadas por GABA. Las conexiones descendentes entre el subtálamo y el núcleo pedúnculo pontino son probablemente glutamatérgicas. Se ha demostrado la existencia de conexiones recíprocas excitadoras entre la sustancia negra y las neuronas colinérgicas del núcleo pedúnculo pontino (Scarnati et al., 1986) y que la sustancia negra ejerce un efecto inhibitorio sobre este núcleo (Granata y Kitai, 1990). También se han demostrado proyecciones recíprocas entre el núcleo pedúnculo pontino y el subtálamo (Hammond et al., 1983; Ricardo, 1980) y la zona *incerta* (Ricardo, 1981; Nicoletis et

al.,1992). De esta forma, se puede afirmar que el núcleo pedúnculo pontino es una fuente adicional de vías excitadoras hacia la sustancia negra *pars compacta*, y que la excitación de esta estructura genera un fenómeno de autoregulación inhibitoria de las neuronas del núcleo pedúnculo pontino. Otras relaciones importantes se establecen con el tálamo, núcleos del *raphe*, el *locus coeruleus*, el núcleo basal de Meynert, zonas del sistema límbico, diversos núcleos cerebelosos, médula espinal y, de especial interés, hacia el núcleo *reticularis pontis caudalis* y *reticularis gigantocellularis* en la formación reticular pontina. La función del núcleo pedúnculo pontino es muy poco conocida aunque se ha implicado en diversos mecanismos de control neural (Inglis y Winn, 1995). Parece desempeñar un papel modulador sobre el tálamo y puede influenciar la liberación de dopamina de la sustancia negra. En su relación con el subtálamo se le ha implicado en diversos procesos de control de la locomoción (García-Rill et al, 1987; García-Rill y Skinner, 1988; Masdeu et al., 1994). A través de las proyecciones descendentes parece tener un papel modulador sobre el nivel de conciencia, influenciar los ciclos de vigilia/sueño y generar la atonía muscular durante la fase REM del sueño (Rye, 1997). Aunque el núcleo pedúnculo pontino no forma parte del circuito primario del reflejo de sobresalto, se cree que podría ejercer su influencia a través de proyecciones descendentes hacia el núcleo *reticularis pontis caudalis*. Así pues existe una relación entre el circuito del reflejo de sobresalto y el núcleo pedúnculo pontino la cual ha podido ser demostrada en ratas en las que se ha observado una activación de la región mesencefálica de la locomoción, que se corresponde con el núcleo pedúnculo pontino en el ser

humano, tras la administración de un estímulo capaz de producir un reflejo de sobresalto (Ebert y Ostwald, 1991). Esta hipotética influencia se ha demostrado también en ratas en las que se ha lesionado el núcleo pedúnculo pontino tras lo que se observa una conservación del reflejo de sobresalto pero una disminución de la inhibición por prepulso de este reflejo (Koch et al., 1993). Se ha sugerido que los mecanismos neurales de modulación por prepulso podrían, por tanto, subyacer en áreas del tronco cerebral como el núcleo pedúnculo pontino (Leitner et al., 1981; Saitoh et al., 1987) aunque también se han propuesto áreas de los ganglios basales como el núcleo entopeduncular, equivalente al núcleo pálido interno en el ser humano (Kodsi y Swerdlow, 1995). La posibilidad de que la alteración funcional de diversas estructuras subcorticales implicadas en la canalización de los reflejos de tronco cerebral, en enfermedades que cursan con parkinsonismo (Hirsh et al., 1987; Zweig et al., 1987; Malessa et al., 1991; Juncos et al., 1991; Malessa et al., 1994), puedan provocar alteraciones demostrables en estos reflejos o en sus efectos plásticos es de crucial importancia ya que podría permitir establecer diferencias entre estas enfermedades neurodegenerativas según el grado de alteración anatomopatológica y funcional de las vías y núcleos implicados.

II. MÉTODOS

1. El tiempo de Reacción

1.1. Definición de tiempo de reacción

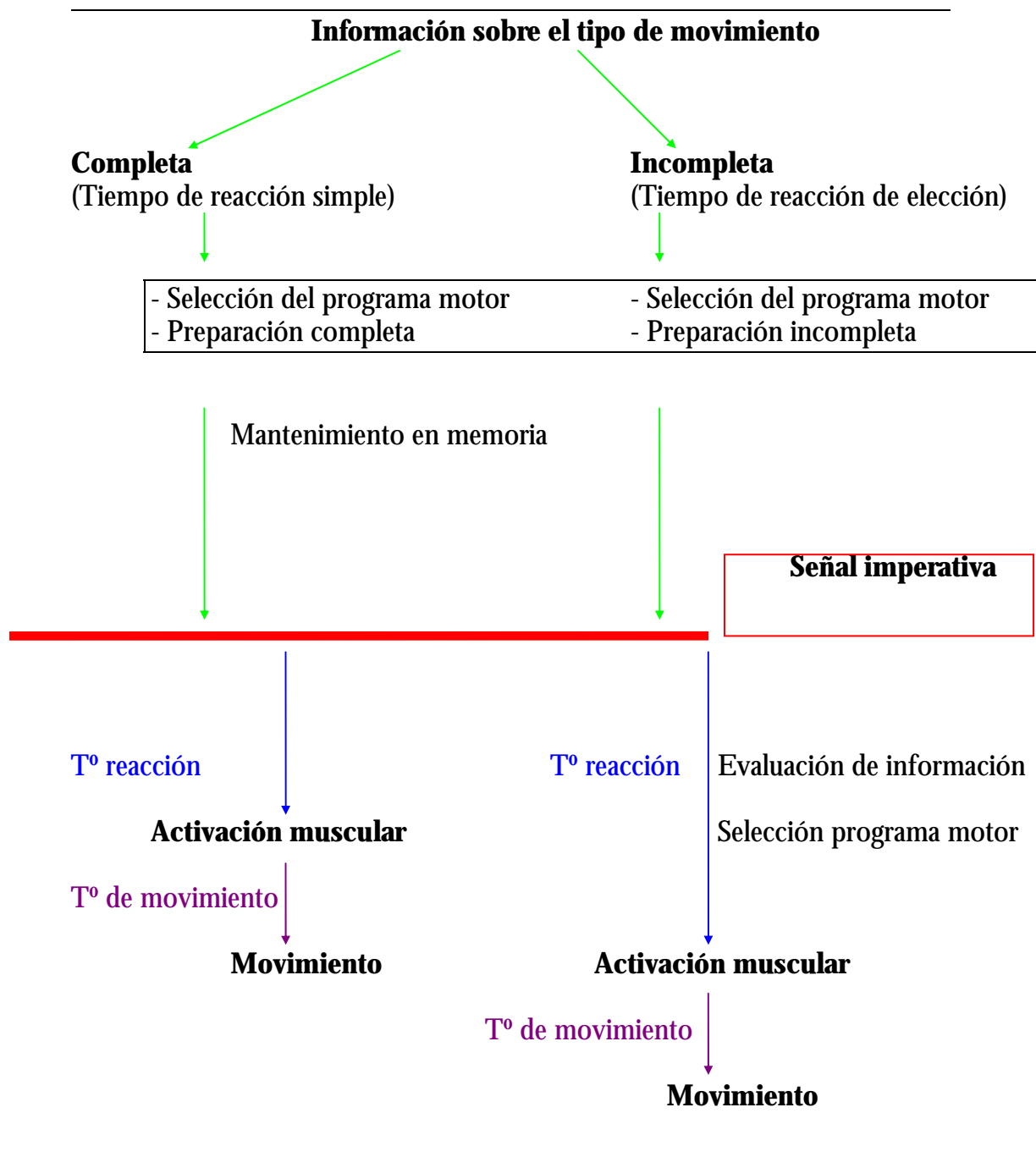
El tiempo de reacción se puede definir como el tiempo requerido para iniciar un movimiento tras la aparición o en respuesta a un estímulo. En el tiempo de reacción simple, el tipo de movimiento que debe efectuarse tras la aparición del estímulo está totalmente definido o estipulado de antemano. En el tiempo de reacción de elección no se dispone de toda la información necesaria para la ejecución del movimiento ya que ésta no se obtiene hasta que llega la señal imperativa que determina la ejecución del movimiento. El tiempo de reacción simple es más rápido que el de elección puesto que, en este último, la programación motora no ha podido ser almacenada previamente en forma de memoria de un determinado programa motor o secuencia de movimientos y activaciones y desactivaciones musculares, sino que la programación motora se realiza, al menos parcialmente, después del comando ejecutivo. En el tiempo de reacción simple se muestra al sujeto una clara y única señal imperativa, que puede ser de diversa naturaleza, generalmente auditiva o visual, tras la cual debe ejecutar un determinado acto motor de la manera más rápida que le sea posible. En la Figura 1 se describe esquemáticamente este proceso. El tiempo de reacción expresa el intervalo que existe entre la señal imperativa y el inicio de la respuesta requerida. La respuesta

puede medirse por medio del registro de la actividad electromiográfica, por el movimiento del segmento articular implicado en el acto motor o por la completa ejecución de la tarea. El intervalo existente entre el inicio de la actividad electromiográfica y la completa ejecución de la tarea se llama tiempo de movimiento. Durante el intervalo de tiempo que define el tiempo de reacción, la señal imperativa debe canalizarse a través del sistema nervioso, integrarse en áreas capaces de detectarla, interpretarla y distribuirla hacia otros centros neurales donde pueda organizarse la respuesta motora para finalmente ser transmitida a los músculos necesarios para su ejecución.

1.2. Fisiopatología de la bradicinesia en el parkinsonismo

El tiempo de reacción se ha utilizado como el paradigma más adecuado para la evaluación de la bradicinesia en la enfermedad de Parkinson (Hallett et al., 1980; Hallett et al., 1990). En la mayoría de estudios realizados, el tiempo de reacción simple se encuentra alargado en la enfermedad de Parkinson (Sheridan et al., 1987), sin embargo, el tiempo de reacción de elección se encuentra en valores similares a los de los sujetos control (Bloxham, 1987; Montgomery y Nuessen, 1990; Montgomery et al., 1991). Otros estudios han demostrado que el incremento del tiempo de reacción de elección en relación al simple es también similar en controles sanos y en enfermos parkinsonianos (Mayeux et al., 1987; Dubois et al., 1988).

Figura 1. Esquema de un modelo teórico sobre los pasos que se siguen en la realización de un movimiento voluntario



De este hecho, algunos autores deducen que los pacientes parkinsonianos no tienen dificultad en la programación del movimiento. Algunos experimentos han demostrado que tampoco existe dificultad en el almacenamiento de un programa motor preestablecido (Labutta et al., 1990). Por tanto, se piensa que el retraso podría producirse a nivel de la propia ejecución del movimiento (Hallett et al., 1991) y podría venir determinado por una reducción en la excitabilidad del córtex motor (Hallett 1990; Hallett et al., 1991), con lo que la primera salva de activación de la musculatura agonista sería de baja amplitud e insuficiente para producir un desplazamiento sin la ayuda de nuevas salvas de actividad (Hallett y Koshbin, 1980).

Esta activación cortical deficitaria debe entenderse en el contexto del circuito de los ganglios basales previamente mencionado. Por motivo de la degeneración de la vía nigro-estriatal que tiene lugar en la enfermedad de Parkinson se produce secundariamente un aumento de la actividad del núcleo subtalámico, lo cual aumenta también la actividad del núcleo pálido interno, que siendo inhibitorio, reduce la actividad del tálamo motor y de la influencia excitadora que este ejerce sobre el córtex. De hecho, se ha podido observar en estudios con PET y con RM funcional, que los ganglios basales interaccionan con el área motora suplementaria en la elaboración de secuencias aprendidas y repetitivas del movimiento (Lang et al., 1990; Seitz y Roland, 1992; Rao et al., 1993; Remy et al., 1994; Seitz et al., 1996). Se ha podido comprobar en primates que existen en el globo pálido interno descargas fásicas de grupos neuronales al final de cada movimiento secuencial. Esta actividad palidal influencia de forma continua la actividad tálamocortical. Aunque no parece

existir una relación directa entre la actividad palidal y el movimiento (Brotchie et al., 1991), se ha sugerido que la actividad fásica del pálido interno desencadena una actividad preparatoria que podría disparar cada submovimiento de una secuencia determinada, con lo que se facilita que los movimientos aprendidos se ejecuten de forma automática. La alteración funcional observada en los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson condiciona una preparación desordenada de cada submovimiento de una secuencia (Georgiou et al., 1993). Además, el tiempo existente entre cada submovimiento es mucho mayor con lo que la secuencia global del movimiento tomará mucho más tiempo para su ejecución y puede condicionar una reducción de la fuerza muscular necesaria para la contracción de los músculos implicados en el inicio del movimiento.

1.3. Aspectos que influyen en el tiempo de reacción simple

1.3.1. Modalidad e intensidad del estímulo utilizado como señal imperativa

La latencia de activación muscular en un experimento en el que se mide el tiempo de reacción depende, entre otros muchos factores, de la modalidad sensorial utilizada como señal imperativa, que puede ser visual, auditiva, eléctrica, etc. En

general, cuanto más potente sea el estímulo sensorial utilizado más rápida será la reacción motora (Bernstein et al., 1969). De hecho se ha podido comprobar un acortamiento de hasta 130 ms en el tiempo de reacción simple al incrementar la potencia de un tono auditivo de 20 a 100 dB (McGill, 1963). Este hecho se pudo comprobar no sólo para los estímulos acústicos sino también para diferentes modalidades sensoriales como las visuales (Teichner y Krebs, 1972).

1.3.2. Facilitación intersensorial

Se sabe también que, en sujetos sanos, un segundo estímulo de modalidad sensorial distinta pero de intensidad similar aplicado conjuntamente a la señal imperativa produce también un acortamiento del tiempo de reacción (Hershenson, 1962). Sin embargo, si la señal imperativa o estímulo principal se acompaña de un estímulo de menor intensidad, accesorio en el sentido de que el sujeto no ha sido instruido para reaccionar ante él, también se produce un acortamiento del tiempo de reacción. Este efecto se ha atribuido a un fenómeno denominado facilitación intersensorial (Nickerson, 1970; Nickerson, 1973) que se ha explicado a través de diversas hipótesis. Una de ellas es la de la sumación de energía y postula que la energía de ambos estímulos se suman de tal manera que la presentación del estímulo accesorio junto con el principal es equivalente al aumento de la intensidad del estímulo principal. Esta explicación puede ser válida para situaciones en las que ambos estímulos se presenta a intervalos cercanos a cero (Reynolds, 1966), sin

embargo el reducir la cuestión a un planteamiento de intensidad o energía del estímulo plantea la pregunta de cómo se produce la discriminación entre los estímulos. En este sentido, la teoría de la preparación-excitación presupone que un estímulo determinado puede no sólo evocar una respuesta sino que además puede incrementar la preparación o disponibilidad del sujeto para responder. En este sentido el estímulo accesorio tendría la función de un mensaje de alerta. El grado en el que este mensaje de alerta podría facilitar la respuesta motora dependería entonces del grado de preparación previa propio de cada individuo o de cada experimento y del intervalo existente entre esa señal y el estímulo primario. Esta preparación ofrecida por el estímulo accesorio, entendiéndose como tal una preparación al acto motor y no un fenómeno puramente perceptivo, se ha interpretado como elemento capaz de facilitar la organización de la respuesta motora. Se ha podido observar también que la incertidumbre por parte del sujeto examinado en cuanto a la duración del intervalo entre la señal accesorio y la señal principal aumenta el tiempo de reacción con respecto a los experimentos en los que el intervalo es fijo (Nickerson y Burnham, 1969). Las señales preparatorias y la combinación intersensorial de estímulos se han demostrado también capaces de reducir el tiempo de reacción en los pacientes parkinsonianos (Montgomery et al., 1991).

1.3.3 Estimulación magnética cortical

La preparación del movimiento implica el incremento de la excitabilidad en muchos de los sistemas motores descendentes. Es, por tanto, congruente pensar que los estímulos externos pueden desencadenar la respuesta motora completa si tienen una intensidad suficiente. Esta circunstancia se ha podido evidenciar a nivel espinal ya que un estímulo eléctrico capaz de inducir el reflejo de Hoffmann acelera la reacción del músculo probablemente por aumento de la excitabilidad de la motoneurona inferior (Michie et al, 1976). En este mismo sentido, a nivel de la corteza cerebral se ha podido demostrar que un estímulo inducido por la estimulación magnética transcraneal puede modificar el tiempo de reacción. Si este estímulo se produce precediendo a la señal de inicio del movimiento y es capaz de inducir actividad en los músculos implicados en el movimiento (estímulo por encima del umbral de activación muscular) se produce un alargamiento del tiempo de reacción simple (Day et al., 1989). Este fenómeno se produce probablemente por inhibición de neuronas corticales del área motora las cuales entran en un periodo refractario durante un breve periodo de tiempo que les impide activarse ante el comando de inicio del programa motor que debería desencadenar la actividad muscular adecuada para realizar el acto motor sugerido.

Por el contrario, si el estímulo producido por estimulación magnética transcraneal tiene una intensidad inferior al umbral necesario para producir la activación muscular contralateral al estímulo cortical, el tiempo de reacción simple

se acorta (Pascual-Leone et al., 1992a) independientemente de la modalidad sensorial de la señal imperativa. Este fenómeno se ha observado tanto en sujetos sanos como en pacientes parkinsonianos (Pascual-Leone et al., 1992b; Pascual-Leone et al., 1994a) en los que además se han obtenido acortamientos del tiempo de reacción y del tiempo de movimiento aplicando estimulación magnética transcraneal repetitiva (Pascual-Leone et al., 1994b). El mecanismo que se ha sugerido para explicar estos fenómenos es que la estimulación magnética transcraneal actuaría básicamente modulando conexiones intracorticales y reduciendo el tiempo necesario para transferir la información motora desde el área premotora hasta el área motora primaria. Como es sabido, la respuesta derivada de la estimulación magnética transcraneal es altamente dependiente del grado de excitabilidad cortical (Rothwell et al., 1991). Sin embargo, la facilitación intersensorial podría también haber sido la responsable de la aceleración del tiempo de reacción dada la existencia de estímulos tanto auditivos como somatosensoriales, que podrían actuar como estímulos accesorios, y que son inherentes a la técnica de estimulación magnética transcortical. Esta posibilidad viene defendida por el hecho de que se ha obtenido acortamiento del tiempo de reacción aplicando estímulos magnéticos en distintas áreas de la corteza, ipsi o contralateral a los músculos activados, y también por estimulación a nivel cervical, o incluso por descarga en el aire del estímulo magnético, la cual lleva asociada un a señal auditiva, con lo que no se ha podido demostrar ninguna especificidad anatómica inherente a determinadas áreas de la corteza cerebral (Terao et al., 1997). Otra posibilidad sería la activación de conexiones corticales con el

sistema retículoespinal (Brown, 1998). También se ha propuesto la posibilidad de que un doble mecanismo de acción de la estimulación magnética cortical a intensidad sub-umbral sobre el tiempo de reacción, un efecto inespecífico “estímulo-dependiente”, obtenido cuando el estímulo magnético y la señal imperativa son concomitantes, que en parte podría explicarse a través de la facilitación intersensorial, y un efecto específico motor en la excitabilidad de la corteza motora primaria obtenido cuando los intervalos entre el estímulo magnético y la señal imperativa son más largos (Sawaki et al., 1999). En cualquier caso, independientemente del mecanismo implicado, la estimulación magnética transcraneal sub-umbral induce un incremento artificial de la actividad cortical en sujetos normales. En el paciente parkinsoniano, en el que la adquisición de energía cortical es defectiva (Hallett, 1990; Hallett et al., 1991), también se ha demostrado el mismo efecto, lo cual se ha evidenciado tras la normalización del tiempo de reacción; además se ha puesto de manifiesto una significativa mejora en la estructura del patrón de actividad electromiográfico del movimiento balístico (Pascual-Leone et al., 1994a), el cual se encuentra desestructurado en los pacientes con bradicinesia (Hallett y Khoshbin, 1980).

1.3.4. Reacción de sobresalto

Se ha podido demostrar una aceleración del tiempo de reacción simple en un patrón de movimiento balístico cuando se administra, junto con la señal imperativa

visual, un estímulo auditivo capaz de inducir una reacción de sobresalto; este hecho se reproduce cuando el estímulo capaz de generar una reacción de sobresalto se administra hasta 150 ms antes de la señal imperativa (Valls-Solé et al., 1995). El tiempo de reacción normal, con una señal imperativa de tipo visual, es de unos 150 ms, y discretamente más corto al utilizarse señales de salida acústicas o somatosensoriales; sin embargo, la reducción del tiempo de reacción cuando se aplican las condiciones descritas es de 72 ms como media (Tabla 5). Este acortamiento se encuentra por encima de la aceleración obtenida al aplicar un estímulo magnético cortical, que es de alrededor de 30 ms como media (Pascual-Leone et al., 1992a). El mecanismo neurofisiológico por el cual se produce este fenómeno no está claro. Una posibilidad podría ser la existencia de facilitación intersensorial entre ambos estímulos, pero la naturaleza del primer estímulo, que debería ser considerado como estímulo accesorio, que es de alta energía y la importante reducción del tiempo de reacción observada hace que esta posibilidad sea poco plausible. Se ha propuesto como explicación más probable el aumento de excitabilidad de las motoneuronas tras la activación de la vía retículoespinal producida por el estímulo capaz de generar la reacción de sobresalto. Debido a las diferencias de longitud de los circuitos y a las diferencias existentes en el procesamiento sensorial a nivel de la vía retículoespinal en comparación con la vía córticoespinal, las latencias de la reacción de sobresalto son menores que las de la reacción voluntaria. Se ha observado que la configuración del patrón de activación electromiográfico en el contexto de un experimento de tiempo de reacción no es

Tabla 5. Tiempo de reacción desde la aparición de la señal visual imperativa hasta el inicio de la actividad electromiográfica en el bíceps braquial en sujetos sanos cuando se aplica, en diferentes intervalos, un estímulo auditivo capaz de producir una reacción de sobresalto.

Tipo de prueba	Intervalo entre estímulos (en ms)	Inicio actividad EMG (media) (en ms)	Diferencia con basal (en ms)
No sobresalto	No aplicable	151,8 ± 37,7	No aplicable
Sobresalto	0	79,7 ± 16,5	72,1
Sobresalto	25	102,9 ± 19	48,9
Sobresalto	50	114,2 ± 22,5	37,6
Sobresalto	75	121,5 ± 20,2	30,3
Sobresalto	100	130,4 ± 25,4	21,4
Sobresalto	150	146,5 ± 42,6	5,3

(Modificado de Valls-Solé et al., 1995)

diferente en presencia de un estímulo capaz de producir una reacción de sobresalto administrado junto a la señal imperativa, indicando que el patrón o programa motor capaz de iniciar la acción está directamente desencadenado a nivel subcortical y se canaliza a través de circuitos que se relacionan con las vías implicadas en la reacción de sobresalto (Valls-Solé et al., 1999).

1.3.5. Nivel de atención

En condiciones en las que un sujeto se encuentra en un estado de alerta suficiente, el nivel de atención se diferencia del nivel de preparación motora. La atención es la actividad dirigida para facilitar el procesamiento de un estímulo inesperado (Brunia, 1993). Se ha establecido en los estudios con PET (*positron emission tomography*) en sujetos normales que, al pasar de un estado de relajación a un estado de alerta en el contexto de un experimento de tiempo de reacción, existe una activación de los núcleos talámicos intralaminares y de la formación reticular pontina (Kinomura et al., 1996). Por otro lado, la preparación motora es la actividad que facilita de forma directa la generación y ejecución de una respuesta motora; los circuitos que canalizan la respuesta subyacen en los ganglios basales y en el área motora suplementaria, lo cual se ha demostrado en estudios con PET y resonancia magnética funcional (Seitz y Roland, 1992; Seitz et al., 1996; Gadian et al., 1996). Existen, por tanto, estructuras en el sistema nervioso capaces de controlar separadamente ambos procesos. Cuando la atención se focaliza en un estímulo

esperado, se excitan las vías que canalizan una modalidad sensorial específica y se inhiben otras vías que se ocupan de otras modalidades sensoriales. Este hecho explica que, cuando un sujeto está preparado para reaccionar, la ejecución del acto motor se ve facilitada ya que se inhiben los canales de procesamiento que puedan resultar superfluos o innecesarios en un contexto determinado.

2. La reacción de sobresalto

2.1. Definición del reflejo de sobresalto

El reflejo de sobresalto está diseñado para proteger a los animales de los ataques de los depredadores ya que proporciona una rápida activación muscular que permite una postura defensiva y una pronta huida en caso de que se precise. Está presente en todos los mamíferos. Además, en animales inferiores, tanto vertebrados como invertebrados, se han estudiado respuestas de “huida rápida” que comparten la mayor parte de las características de la respuesta de sobresalto de los mamíferos. La respuesta habitual consiste en una breve flexión, más marcada en la mitad superior del cuerpo, que es evocada por un estímulo inesperado, que puede tener por lo general una naturaleza auditiva, somestésica, visual o vestibular, pero que incluso puede observarse con estímulos de índole vestibular como la sensación de

caída libre (Bisdorff et al., 1994). El patrón básico de la fisiología del reflejo de sobresalto fue delimitada en trabajos clásicos (Strauss 1929, Landis y Hunt, 1939) en donde se consideró que se trataba de una respuesta generalizada aunque era mayor en los músculos faciales, en el cuello y en los hombros, y menos marcada en la mitad inferior del cuerpo. Posteriormente, los modernos estudios electromiográficos han podido definir con una mayor precisión la respuesta de sobresalto (Brown et al., 1991a, Brown et al., 1991b). Se sabe, que más allá de la respuesta ocular, que consiste en un parpadeo, la mínima expresión del reflejo de sobresalto puede ser detectada en el músculo esternocleidomastoideo.

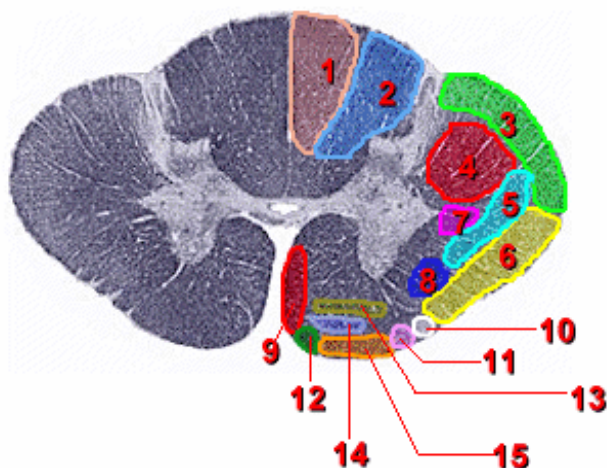
2.2. Generación del reflejo de sobresalto

Diversos estudios realizados en animales de experimentación han demostrado que la reacción de sobresalto se genera en el tronco del encéfalo. Las respuestas de sobresalto persisten tras la descerebración en el gato a nivel del colículo superior (Forbes y Sherrington, 1914). Observaciones similares han permitido corroborar este hecho en otras especies como el conejo, el perro y el mono. En el hombre, se ha podido demostrar la presencia de reflejo de sobresalto en niños anencefálicos y en pacientes con lesiones masivas del mesencéfalo. De todo ello se desprende la deducción de que el reflejo se genera a nivel del tronco del encéfalo por debajo del colículo superior. El circuito del reflejo de sobresalto ha sido objeto de controversia. Inicialmente se sugirió la mediación de este reflejo a

través de la activación del núcleo rojo a través de estímulos auditivos directos dirigidos por el lemnisco lateral como por estímulos indirectos desde el colículo superior o inferior. Desde el núcleo rojo, los impulsos podrían viajar directamente hacia la médula espinal a través del fascículo rubroespinal (Figura 2). Sin embargo, esta antigua hipótesis no se ha visto reforzada por el descubrimiento de que en pacientes con lesiones mesencefálicas masivas que afectaban por completo el núcleo rojo hasta la formación reticular mesencefálica, persistía el reflejo de sobresalto acústico. Ya en 1936 se propuso, en base a experimentación animal, un circuito que abarcaba la cóclea, el nervio estatoacústico, el colículo inferior, los núcleos reticulares del mesencéfalo, el tracto retículoespinal, las astas anteriores de la médula espinal y los nervios motores. Sin embargo, otros trabajos demostraron que en animales con lesiones del colículo inferior, se conservaba, al menos parcialmente, el reflejo de sobresalto. Dadas las evidencias expuestas, algunos autores establecieron que los circuitos implicados en este reflejo debían ser completamente subcoliculares. Existe, por el contrario, notable acuerdo en el hecho de que la canalización del reflejo tiene lugar a través del tracto retículoespinal. Algunos trabajos permiten sugerir que, en la rata, el reflejo de sobresalto está generado a nivel de la sustancia reticular bulbopontina medial, más concretamente en el núcleo *reticularis pontis caudalis* (Hammond 1973; Leitner et al., 1980; Davis et al., 1982a). Numerosos trabajos aportan datos convincentes sobre el papel de este núcleo en la generación del reflejo de sobresalto. La estimulación eléctrica del núcleo *reticularis pontis caudalis* produce respuestas parecidas a la obtenida en la reacción sobresalto, mientras que la

estimulación de núcleos adyacentes no las produce. Así mismo, la destrucción del núcleo *reticularis pontis caudalis* produce la abolición del reflejo, pero la destrucción de áreas más rostrales o más caudales de la formación reticular, como el núcleo *reticularis gigantocellularis* o el núcleo *reticularis pontis oralis*, los núcleos cocleares dorsales o los núcleos vestibulares, no lo modifican (Davis et al., 1982a; Yeomans et al., 1989). Se sabe, además, que la lesión de este área redundaría en una abolición del reflejo de sobresalto evocado a través de diferentes estímulos sensoriales, por lo que el núcleo *reticularis pontis caudalis* estaría principalmente implicado en el brazo motor del arco reflejo. Las neuronas gigantes de la formación reticular bulbo-pontina median en el arco reflejo de la respuesta de sobresalto, puesto que reciben aferencias acústicas y se proyectan hacia la médula espinal a través del fascículo longitudinal medial y del tracto retículoespinal medial (Lingenhöhl y Friauf, 1992; Koch et al., 1993). Se acepta en la actualidad que el reflejo de sobresalto acústico está mediado por un circuito (Davis et al., 1982a) que abarca (Figura 3) el nervio estatoacústico el núcleo coclear ventral, lemnisco lateral, núcleo *reticularis pontis caudalis*, interneurona espinal, motoneurona del asta anterior, nervios periférico y músculo (Figura 3). Recientemente, se han diseñado otros posibles circuitos neurales para el reflejo de sobresalto, aunque las diferencias entre éstos y el circuito descrito clásicamente son menores (Yeomans y Frankland, 1996). Es de interés constatar que independientemente del tipo de aferencia sensorial, se cree que el reflejo de sobresalto converge en una vía troncoencefálica eferente común (Brown et al., 1991c).

Figura 2. Topografía de las vías largas ascendentes y descendentes y su ordenamiento segmentario. Corte transversal de la médula espinal.



Abreviaturas:

1 y 2: Cordones posteriores

3: Haz espinocerebeloso posterior

4 y 9: Haz corticoespinal lateral (cruzado) y anterior (no cruzado).

5 y 15: Haz espinotalámico lateral y anterior

6: Haz espinocerebeloso anterior

7: Formación reticular

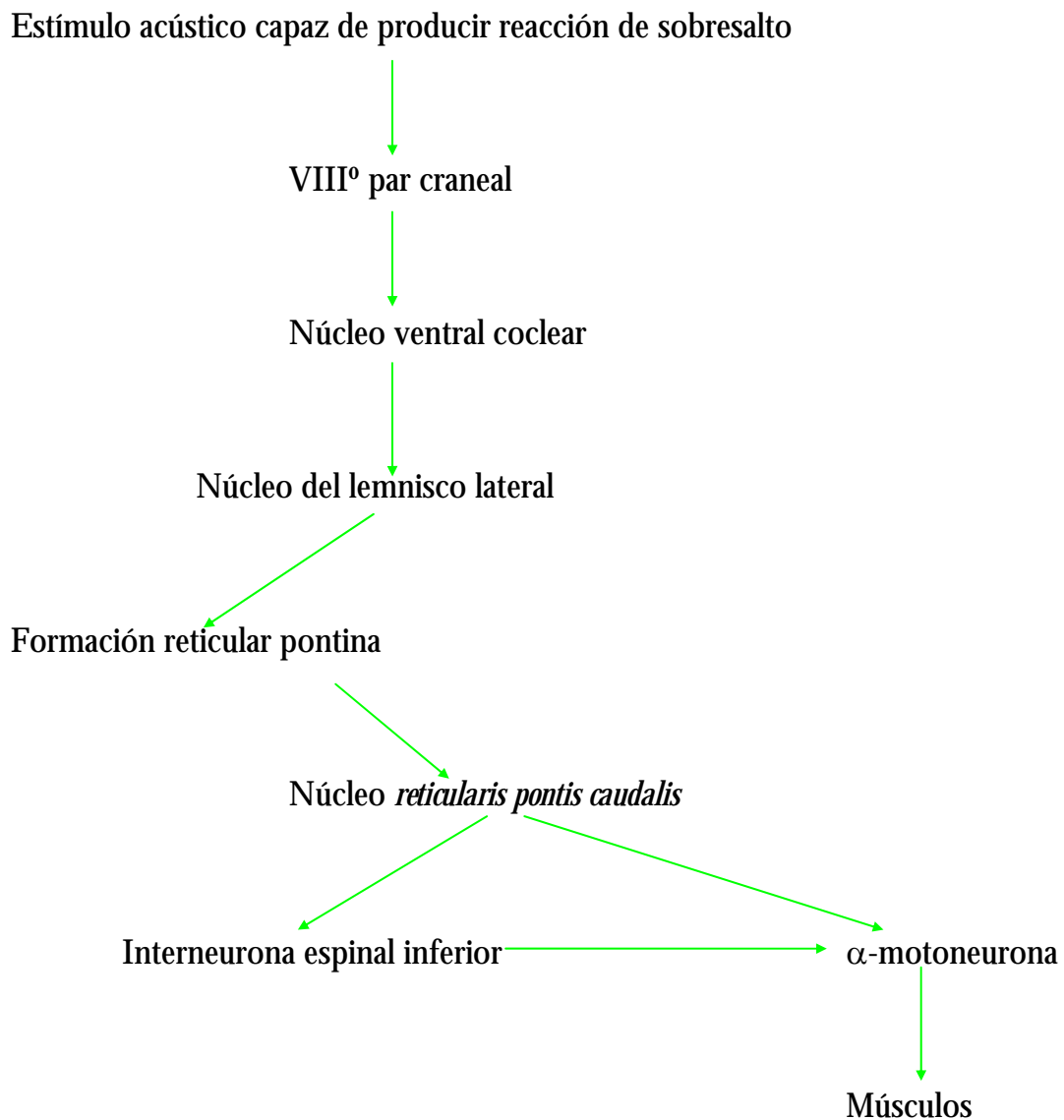
8 y 12: Haz espinotectal y tectoespinal

10 y 11: Haz olivoespinal y espinoolivario

13: Haz retículoespinal

14: Haz vestibuloespinal

Figura 3. Circuito neural que canaliza el reflejo de sobresalto



(Modificado de Davis et al., 1982)

2.3. Plasticidad del reflejo de sobresalto

A pesar de la relativa simplicidad del circuito neuronal que canaliza el reflejo de sobresalto, éste posee diversas características que le confieren una notable plasticidad. Cabe destacar, por ser las más relevantes, la habituación, la sensibilización y la modulación por prepulso (Koch, 1999). La respuesta de sobresalto varía además según las circunstancias del propio individuo y de su entorno. El nivel de conciencia, la postura, el grado de contracción muscular, el estado emocional (Butler et al., 1990; Brown et al, 1991b; Vivian et al., 1993), la potencia y la naturaleza del estímulo y la previsibilidad y repetitividad del mismo (Brown et al., 1991a) son algunas de las variables más importantes. En general puede afirmarse que la latencia y la amplitud del reflejo se ven influenciadas por cualquier circunstancia o evento del entorno sensorial que precede al estímulo capaz de producir una reacción de sobresalto (Hoffman e Ison, 1980). En los seres humanos la estimulación repetida da lugar de forma invariable a la aparición de habituación de la respuesta (Fox, 1978; Sanes e Ison, 1983). La repetición del estímulo es especialmente importante ya que normalmente el reflejo de sobresalto acústico se habitúa después de entre 2 a 6 estímulos cuando el estímulo se presenta cada 20 minutos (Brown et al., 1991a). La plasticidad de esta respuesta y su capacidad de verse influenciada por condicionamientos internos y externos favorece la hipótesis de que la respuesta de sobresalto no está mediada por un simple arco reflejo sino que consiste en una serie de impulsos dirigidos a distintas áreas y que

pueden ser modulados independientemente. Se ha demostrado en ratas la posibilidad de modular la habituación del reflejo de sobresalto a través de estímulos repetitivos a nivel del núcleo *reticularis pontis caudalis*, en el brazo eferente del reflejo, mientras que la repetición de estímulos en la vía aferente, el núcleo ventral coclear, parece aumentar la habituación (Davis et al., 1982b). En ratas, se han efectuado experimentos lesionando diversas áreas del sistema nervioso y se ha podido observar que lesiones a nivel del núcleo entopeduncular (Kodsi y Swerdlow, 1995) y lesiones a nivel del núcleo pedúnculo-pontino (Leitner et al., 1981; Saitoh et al., 1987) producen disminución de la inhibición por prepulso y de la habituación de la respuesta (Capps et al., 1968; Groves et al., 1974). En el ser humano, la modulación del reflejo de sobresalto podría llevarse a cabo desde la corteza cerebral, que parece ser inhibitoria en este sentido (Liégeois-Chauvel et al., 1989). La existencia de una pronta habituación, sin embargo, condiciona que este reflejo sea difícil de explorar y limite su valor tanto en el diagnóstico neurológico como en la investigación de los procesos fisiopatológicos de las enfermedades neurodegenerativas, ya que los investigadores se ven obligados a utilizar latencias entre los estímulos que son excesivamente largas desde un punto de vista práctico.

2.4. Reflejo audio-palpebral

Se ha identificado en el gato un sistema reflejo espino-bulbo-espinal del que forma parte la formación reticular bulbo-pontina y que podría conformar la

respuesta refleja audio-espinal, en la que subyace la respuesta de sobresalto (Shimamura y Livingston, 1963). Algunos autores sostienen que debe diferenciarse el reflejo de sobresalto del llamado reflejo audio-palpebral o reflejo de parpadeo inducido por estímulos auditivos (Brown et al., 1991a), el cual estaría integrado en la respuesta de sobresalto generalizada pero que se canalizaría por vías tronco-encefálicas distintas que implicarían, según se ha sugerido, el colículo inferior y la formación reticular mesencefálica con una posible influencia inhibitoria del córtex cerebral (Hori et al., 1986). Este origen mesencefálico está en discordancia con el origen pontino-bulbar otorgado al reflejo de sobresalto. Sin embargo, esta hipótesis es muy controvertida ya que para la mayoría de los autores, la respuesta obtenida en el músculo *orbicularis oculi* tras un estímulo auditivo es simplemente la más importante y constante de la reacción de sobresalto. Así pues este reflejo de parpadeo que sigue a una estimulación auditiva podría, según los autores, corresponder a un aspecto parcial de la reacción de sobresalto o bien constituir un reflejo independiente. Algunos datos que apoyan esta última hipótesis son los siguientes:

- el reflejo de parpadeo inducido por estímulos auditivos puede ser observado de forma aislada, sin que se pueda detectar ninguna otra respuesta típica de la reacción de sobresalto en la economía
- opuestamente a lo que sucede con el reflejo de sobresalto, el reflejo audio-palpebral no tiende a habituarse fácilmente. Como ejemplo de este hecho

cabe mencionar que esta respuesta palpebral es utilizada en el neonato como prueba objetiva en los tests audiométricos en los que se somete al neonato a múltiples estímulos acústicos repetitivamente (Hopf et al., 1972).

- La respuesta obtenida en el músculo *orbicularis oculi* podría tener dos componentes, uno inicial que conformaría la respuesta del reflejo audio-palpebral, y otra tardía, que formaría parte del reflejo de sobresalto (Brown et al., 1991a). Con esta interpretación se soslayaría el hecho apuntado por algunos autores en contra de la existencia independiente del reflejo audio-palpebral de que la latencia de presentación de respuesta tras sobresalto acústico es menor en *orbicularis oculi* que en cualquier otro músculo de la economía.

Sin embargo no se ha encontrado ninguna diferencia entre el reflejo de parpadeo auditivo y el reflejo de sobresalto en cuanto a su comportamiento ante estímulos de prepulso mostrando ambos similar capacidad de modulación de la respuesta motora ante un estímulo condicionante de intensidad insuficiente para generar una respuesta motora (Valls-Solé et al., 1999). Asimismo, se han puesto de manifiesto latencias de presentación y grado de habituación indistinguibles entre ambos fenómenos reflejos (Valls-Solé., 1998).

2.5. Influencia de la corteza cerebral en la reacción de sobresalto

El papel desempeñado por la corteza cerebral en relación al reflejo de sobresalto es un tema controvertido. La formación reticular bulbo-pontina recibe influencias de diversas áreas cerebrales. Así por ejemplo algunos trabajos antiguos señalaron que el daño cerebral extenso se asociaba a una exageración del reflejo de sobresalto y a una reducción en su tendencia a la habituación (Wilkins et al., 1986; Shimamura, 1973). Sin embargo, diversos autores han coincidido en apuntar que hay una falta de respuesta de sobresalto acústico en pacientes con daño cortical bitemporal (Ho et al., 1987; Woods et al., 1984). En este mismo sentido, se ha estudiado la influencia que diversas lesiones corticales podrían tener sobre la facilitación de los reflejos espinales monosinápticos tras la estimulación auditiva, la llamada facilitación audioespinal. Se ha observado que únicamente las lesiones producidas a nivel de la parte caudal de la circunvolución temporal superior, que es donde subyace el área 41, de Heschl, o corteza auditiva primaria, producían una atenuación de la facilitación audioespinal (Liégeois-Chauvel et al., 1989). Este efecto podía llevarse a cabo a través de proyecciones desde la corteza auditiva primaria hacia el colículo inferior. También se ha descrito en gatos que la ablación de la corteza auditiva, sensorial o visual primaria reducía la respuesta de sobresalto inducida por un estímulo auditivo, somatosensorial o visual respectivamente (Ascher et al., 1963, Buser et al., 1966), con lo que se sugiere una acción facilitadora

específica por cada una de estas áreas. Por el contrario, la corteza motora podría tener una influencia inhibitoria sobre la reacción de sobresalto ya que en pacientes hemipléjicos con lesiones vasculares hemisféricas que afectan el área motora se ha observado una reacción de sobresalto exagerada contralateral a la lesión (Voordecker et al., 1997). Así mismo se ha señalado la existencia de aferencias supratentoriales provenientes de los circuitos límbicos ya que la respuesta de sobresalto viene condicionada por los estados emocionales, particularmente, el miedo y la ansiedad (Butler et al., 1990). Este hecho podría venir mediado por proyecciones troncoencefálicas hacia la amígdala y el núcleo basal de Meynert (Koch et al., 1993; Rosen et al., 1991). También se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica de la amígdala incrementa la amplitud del reflejo de sobresalto en las ratas (Koch et al., 1993). Se ha observado también una falta de regulación emocional de la respuesta de sobresalto tras la lesión unilateral de una amígdala en un paciente (Angrilli et al., 1996).

2.6. Alteraciones del reflejo de sobresalto en diversas patologías del sistema nervioso central

Cabe considerar inicialmente que la frontera que separa el reflejo de sobresalto normal y el patológico es simplemente cuantitativa (Chokroverty et al., 1992; Giménez-Roldán e Hipola, 1994) y que probablemente existe una amplia

variabilidad de la normalidad. Teniendo en cuenta este hecho, la clasificación de las alteraciones clínicas del reflejo de sobresalto considera básicamente dos posibilidades, la exageración y la ausencia o disminución del reflejo de sobresalto (Wilkins et al., 1986; Matsumoto y Hallett, 1991).

2.6.1. Exageración del reflejo de sobresalto

El aumento patológico de este reflejo puede observarse en distintas situaciones:

-Hiperekplexia hereditaria: se trata de un trastorno familiar de carácter autosómico dominante, no progresivo, pero con particularidades clínicas que varían dependiendo de la edad. Sus manifestaciones más características son la reiteración de caídas sin pérdida de conciencia provocadas por factores que conllevan un elemento de sorpresa, el sobresalto exagerado, episodios de espasmos clónicos e inestabilidad en la marcha. El proceso tiende a atenuarse a medida que avanza la edad siendo más manifiesto en el lactante y en el niño. Además de las caídas los pacientes pueden manifestar alteraciones del sueño producidas por interrupciones de éste tras sacudidas mioclónicas hipnogénicas. En el adulto o en formas menores puede reducirse a la existencia de un reflejo de sobresalto exaltado. Aunque se ha sugerido que patogénicamente la hiperekplexia pudiera encontrarse entre las mioclonias corticales reflejas y las llamadas mioclonias reticulares reflejas (Markand et al., 1984), desde un punto de vista electromiográfico presenta una gran semejanza

con el reflejo de sobresalto fisiológico, del que sólo se diferencia en aspectos puramente cuantitativos tales como la amplitud de la respuesta y la pérdida o disminución del fenómeno de habituación. Por el contrario, en las mioclonias reticulares reflejas, la actividad electromiográfica no se registra invariablemente en el músculo *orbicularis oculi* y masetero. Otra diferencia ente ambas respuestas es la latencia de presentación ya que el reflejo de sobresalto se propaga desde el tronco del encéfalo a través de vías eferentes espinales lentas (sistema reticuloespinal) mientras que las mioclonias reflejas lo hacen a través de vías de conducción rápidas y por tanto, las latencias son menores (Brown et al., 1991a). Clínicamente las diferencias provienen del hecho de que la hiperekplexia se produce siempre en relación a un estímulo sensorial mientras que las mioclonias reticulares no precisan de él, y pueden estar presentes en la acción. Finalmente los espasmos clónicos subsiguientes a un estímulo que a veces se observan en la hiperekplexia, no se presentan nunca en las mioclonias reflejas.

El reflejo de sobresalto normal y el reflejo de sobresalto patológico en la hiperekplexia, tienen probablemente el mismo origen en el tronco del encéfalo (Brown et al., 1991c). Se dispone datos que apoyan la idea de la existencia de un estado de desinhibición de las neuronas que configuran la formación reticular en el tronco por alguna anomalía bioquímica determinada genéticamente. Una alteración bioquímica observada en pacientes con hiperekplexia es la disminución de la concentración de GABA en el líquido cefalorraquídeo (Dubowitz et al., 1992). Se ha definido en los pacientes con hiperekplexia familiar una alteración genética en el

brazo largo del cromosoma 5 (5q33-q35) en la subunidad alfa 1 del receptor de la glicina (GLRA 1) (Shiang et al., 1993, Andrew y Owen, 1997). Todas las mutaciones ocurren en el mismo par de bases en el exón 6 y resultan de la substitución de la leucina o de la glutamina por arginina en la proteína madura.

Existen también formas esporádicas de la hiperekplexia muy parecidas clínicamente a las formas familiares en las que no se ha identificado ninguna mutación del receptor de la glicina (Vergouwe et al., 1997).

- Reflejo de sobresalto exagerado sintomático: es aquel que se observa en asociación a otras enfermedades (Sáenz-Lope et al., 1984). Se ha observado en pacientes con parálisis cerebral infantil (Moya y Vázquez, 1974) y se ha descrito en pacientes con esclerosis múltiple, neurosarcoidosis, como secuela de encefalomiелitis (Brown et al., 1991a), complejo demencia-SIDA (Maher et al., 1997), en la cataplexia (Lammers et al., 2000), y como consecuencia de malformaciones vasculares o lesiones inflamatorias o vasculares en el tronco del encéfalo o en el tálamo (Fariello et al., 1983; Gambardella et al., 1999). Algunas drogas, como las anfetaminas o la cocaína, pueden producir reacciones de sobresalto exagerado. Además de estas descripciones esporádicas, se ha establecido la existencia de una menor habituación, mayor amplitud de la respuesta y mayor número de músculos implicados en la respuesta de sobresalto acústico en algunos pacientes con el síndrome de Gilles de la Tourette (Stell et al., 1995; Swerdlow 1998), que se ha interpretado como posiblemente debido a un estado de hiperestimulación dopaminérgica (Gironell et

al., 2000). Aunque en esencia es básicamente normal, recientemente se ha descrito también la exageración del reflejo de sobresalto auditivo en los músculos de las extremidades en pacientes con atrofia multisistémica (Kofler et al., 2001). Se ha observado también una escasa habituación del sobresalto acústico en pacientes con el síndrome de la persona rígida, predominantemente en los músculos axiales y de las piernas (Matsumoto et al., 1994), que son los que reciben menor número de aferencias retículoespinales pero que se corresponden con los segmentos espinales donde se concentran las alteraciones patológicas que tienen lugar en el síndrome de la persona rígida.

-Saltadores franceses del *Maine* se trata de un síndrome descrito en 1878 (Beard, 1878) en la zona norte del estado de *Maine* (*Moosehead lake*) en madereros de origen francés semiaislados física y culturalmente en los que se observó una reacción de sobresalto exagerado y tendencia a saltar ante determinados estímulos externos, ecolalia, ecopraxia y obediencia automática. También existen descripciones de extrañas respuestas inducidas por el reflejo de sobresalto en otros lugares como Siberia (*Myriachit*) (Stevens, 1965) y Malasia (*Latah*) (Simons, 1980). Estos síndromes, que en la literatura se han confundido en ocasiones, con el síndrome de Gilles de la Tourette o con la hiperekplexia son meras curiosidades históricas que probablemente tienen una base psicológica y cultural (Saint-Hilaire et al., 1986).

- Síndrome de sobresalto epiléptico: en este síndrome, también llamado sobresalto-epilepsia, los ataques epilépticos son inducidos de forma refleja por algún tipo de estímulo sensorial, generalmente auditivos, que conllevan el elemento

sorpresas y que inducen una reacción de sobresalto (Alajouanine y Gastaut, 1955) ; generalmente se observan en niños y adolescentes con antecedentes de daño cerebral perinatal, en el síndrome de Down (Giménez-Roldán y Martín, 1980), o secundario a malformaciones vasculares como el síndrome de Sturge-Weber.

- Exageración psicógena del reflejo de sobresalto: en estos pacientes no suele existir una enfermedad neurológica de base sino que se trata de un problema de origen psiquiátrico, conversivo aunque puede darse tras un traumatismo o en el contexto de otra enfermedad neurológica (Thomson et al., 1992). Se puede diferenciar de la auténtica hiperekplexia en función de las contradicciones clínicas existentes, tales como la existencia de sobresalto excesivo únicamente en situaciones determinadas, como en función de los hallazgos neurofisiológicos. Éstos diferencian el sobresalto exagerado psicógeno de la hiperekplexia ya que el orden de activación de los músculos implicados en la reacción de sobresalto no es el habitual en el que los músculos *orbicularis oculi* y esternocleidomastoideo son los que primeros se activan. Suele en esta situación activarse en primer lugar el bíceps braquial u otros músculos de la extremidad superior aunque este hecho está sujeto a una gran variabilidad. Por otro lado la respuesta es más duradera y la latencia de presentación tras el estímulo es mayor (Giménez Roldán e Hipola, 1994).

2.6.2. Disminución del reflejo de sobresalto

- Enfermedades neurodegenerativas: se ha podido determinar en pacientes afectados de una parálisis supranuclear progresiva que la respuesta de sobresalto a estímulos acústicos se encuentra retasada en latencia de presentación, anormalmente reducida en amplitud o incluso ausente en algunos casos (Vidailhet et al., 1992). El reflejo audio-palpebral se encuentra también ausente en pacientes que no presentan respuesta de sobresalto. Curiosamente, según los autores del estudio, el reflejo de sobresalto se manifiesta de manera normal cuando es elicitado a través de estímulos eléctricos en este mismo grupo de pacientes. Este defecto no se ha demostrado en relación con defecto alguno en las aferencias sensoriales auditivas ni con alteraciones de las vías eferentes motoras bulboespinales por lo que el origen del problema se atribuye a una alteración de las estructuras centrales troncoencefálicas que canalizan el reflejo de sobresalto. Por otro lado, en la parálisis supranuclear progresiva existe también una abolición del reflejo de sobresalto evocado en el contexto de un experimento de caída libre (Bisdorff et al., 1999), que provoca sobresalto a través de aferencias, al menos en parte, vestibulares.

Por otro lado, en la enfermedad de Parkinson se ha podido poner de manifiesto un retraso leve o moderado en la latencia inicial de la respuesta en el músculo *orbicularis oculi* y en esternocleidomastoideo del reflejo de sobresalto en comparación con voluntarios sanos (Vidailhet et al., 1992; Kofler et al., 2001). Sin embargo, el patrón y secuencia de reclutamiento muscular tras el estímulo acústico no se diferencia de la normalidad así como la amplitud de la respuesta lo cual parece

indicar que, a diferencia de lo que sucede en la parálisis supranuclear progresiva, los circuitos del tronco del encéfalo que canalizan el reflejo de sobresalto se encuentran preservados en la enfermedad de Parkinson (Vidailhet et al., 1992). Este leve retraso de la latencia de la respuesta de sobresalto no se ve modificado por la ingesta de levodopa ni en humanos (Vidailhet et al., 1992) ni en animales de experimentación (Astrachan y Davis, 1981) o del agonista dopaminérgico apomorfina (Astrachan y Davis 1981). Algunos autores encuentran en este hallazgo las pruebas de una alteración del sistema retículoespinal descendente en la enfermedad de Parkinson, teoría ya previamente delineada tras la demostración de una reducción de la cantidad de facilitación del reflejo de Hoffmann del sóleo en este grupo de pacientes (Delwaide et al., 1993).

Se ha estudiado también recientemente las características del reflejo de sobresalto auditivo en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad caracterizada por la presencia de inclusiones eosinófilas citoplasmáticas llamadas cuerpos de Lewy no sólo en la sustancia negra, como sucede en la enfermedad de Parkinson sino también en el córtex cerebral de manera difusa, con lo que los pacientes presentan sintomatología parkinsoniana y deterioro cognitivo. Se observó que los pacientes con este síndrome tenían un reflejo de sobresalto de menor amplitud y anormalmente retrasado en latencia con respecto a los controles o a los pacientes con atrofia multisistémica (Kofler et al., 2001).

En la enfermedad de Huntington se sabe que las repuestas de sobresalto son normales en lo esencial, sin embargo, se ha descrito una disminución de la inhibición por prepulso (Swerdlow et al., 1995).

- Drogas y fármacos: se ha demostrado una disminución de la amplitud de la respuesta de sobresalto en sujetos sometidos a los efectos de algunas drogas depresoras del sistema nervioso central, como las benzodiazepinas o el alcohol (Grillon et al., 1994). Esta circunstancia se relaciona con el nivel de alerta , ya que la amplitud de la respuesta se reduce cuando éste es menor (Huttenlocher, 1960).

En la Tabla 6 se resumen esquemáticamente las circunstancias en las que la reacción de sobresalto puede ser patológica.

Tabla 6. Enfermedades en las que existe una reacción de sobresalto anormal

-Reflejo de sobresalto exagerado

-Hiperekplexia hereditaria (GLRA 1)

-Hiperekplexia esporádica

-Sintomático

-Enfermedades connatales

-Encefalomiелitis, lesiones estructurales

-Cataplexia

-Síndrome de Gilles de la Tourette

-Síndrome de la persona rígida

-Saltadores franceses del Maine, Latah, Myriachit

-Síndrome sobresalto-epilepsia

-Psicógeno

-Reflejo de sobresalto reducido

-Enfermedades neurodegenerativas (fundamentalmente en la parálisis supranuclear progresiva)

-Secundario a drogas o fármacos

-Etanol

-Benzodiacepinas

3. Respuestas reflejas faciales a estímulos eléctricos periféricos y trigeminales

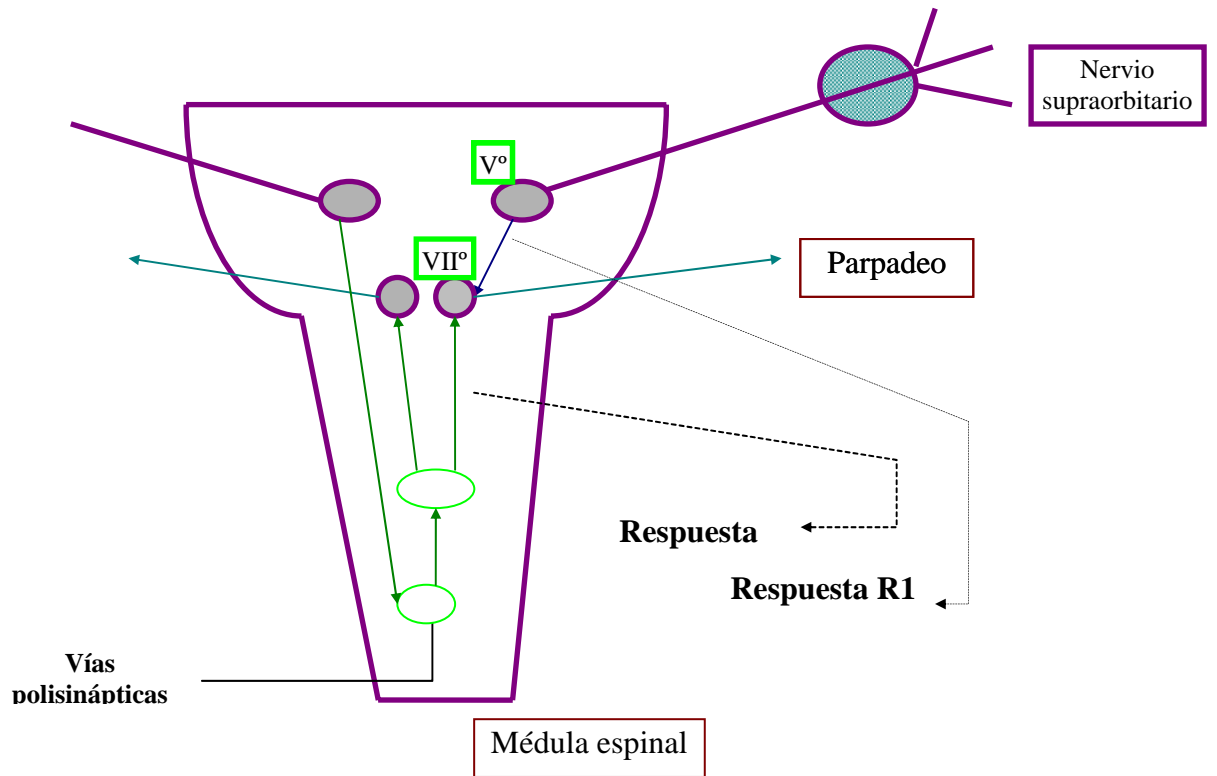
3.1. Parpadeo y reflejo de parpadeo

El párpado ha sido diseñado para responder adecuadamente a una gran variedad de situaciones reflejas, espontáneas, voluntarias y emocionales (Trigo y Gruart, 2001). El parpadeo se encuentra relacionado con la posibilidad de proteger el ojo de las agresiones externas y en el hombre el mecanismo de lubricación y protección del ojo es similar al que se observa en el resto de los seres vivos terrestres. El parpadeo espontáneo tiene pues el papel de distribuir la secreción lagrimal para hidratar y limpiar la conjuntiva y la córnea. En algunas enfermedades neurológicas el ritmo intrínseco de parpadeo puede verse alterado. Así por ejemplo, en la distonía la frecuencia de parpadeo está aumentada, mientras que en los síndromes parkinsonianos la frecuencia es más lenta que en los sujetos sanos. En la parálisis supranuclear progresiva, la frecuencia de parpadeo es extremadamente lenta, entre 0-3 por minuto, siendo éste un rasgo diferencial con respecto a la enfermedad de Parkinson (Valdeoriola et al., 1996). De hecho se ha podido demostrar recientemente que los niveles de dopamina en el caudado de monos parkinsonizados se correlacionan con la frecuencia de parpadeo (Taylor et al., 1999). La frecuencia de parpadeo puede verse también influenciada por la atención, los procesos cognitivos, el estado emocional y psíquico, etc. por lo que cabe decir que

las perturbaciones del sistema motor del párpado pueden poner de manifiesto diversas situaciones normales o patológicas del sistema nervioso, aunque estas alteraciones suelen ser poco específicas y tiene un escaso valor diagnóstico (Deuschl y Goddemeier, 1998).

El reflejo de parpadeo fue descrito por vez primera hace más de un siglo (Overend, 1896), al observarse que al golpear suavemente con un estetoscopio en la zona central de la frente se producía una contracción de ambos párpados. Ya entonces se constató que la lesión de la rama supraorbitaria del nervio trigémino eliminaba el reflejo de parpadeo. Posteriormente, se observó que al golpear la glabella se podía registrar en el músculo *orbicularis oculi* una respuesta doble, una ipsilateral y otra contralateral tardía (Kugelberg, 1952). Más tarde se demostró que el componente tardío del reflejo era conducido por un arco reflejo oligosináptico formado por diversas interneuronas a nivel del tronco cerebral a nivel del núcleo del trigémino y del facial (Trontleij y Trontleij, 1978). Actualmente se reconoce que, en sujetos normales, la estimulación eléctrica unilateral del nervio supraorbitario produce una respuesta inicial unilateral (llamada R1) que se presenta a una latencia de 10-11 ms, y una respuesta tardía ipsilateral (llamada R2) y contralateral (llamada R2c), a una latencia de 30-35 ms. Las respuestas en *orbicularis oculi* pueden generarse no sólo por estimulación sensorial cutánea a nivel facial sino también por estimulación sensorial (generalmente eléctrica o mecánica) a nivel periférico, e incluso por estímulos visuales o auditivos. Se ha podido demostrar que el componente inicial o respuesta ipsilateral R1 se genera directamente por un arco

Figura 4. Representación esquemática de las vías del reflejo de parpadeo



reflejo disináptico trigémino-facial. Por otro lado, el componente tardío bilateral (R2) se constituye a través de conexiones polisinápticas y se canaliza por vías a nivel del aspecto lateral del tegmento bulbar (Ongerboer de Visser, 1998). Desde ahí, algunas fibras viajarían ipsilateralmente hasta el núcleo del facial y otras se cruzarían a nivel del tercio inferior del bulbo y viajarían a través de un fascículo trigémino-facial (Figura 4). Tras sección del nervio facial, se demuestra una recuperación del reflejo de parpadeo tras anastómosis del nervio facial con el hipogloso, si bien se han observado respuestas tempranas que se han confundido con respuestas “R1” y que en realidad corresponden a reflejos axónicos (Montero et al., 1996). En cuanto a las propiedades de las motoneuronas que dan inervación al músculo *orbicularis oculi* se sabe que ocupan el aspecto dorsolateral del núcleo del nervio facial (Shaw y Baker, 1985). Incluso se ha podido describir la existencia de una segregación anatómica entre las fibras que inervan la musculatura tarsal y las que inervan las fibras motoras del orbicularis oculi localizadas entre la zona septal y orbital. La parte tarsal del músculo, además, está formada exclusivamente por fibras de tipo II mientras que el resto estaría formado por fibras tipo I, de metabolismo más elevado (McLoon y Wirtschafter, 1991). Este hecho ha llevado a pensar que las fibras tarsales podrían estar implicadas en respuestas reflejas rápidas, mientras que las fibras septales y orbitales podrían participar en la expresión facial, lo cual requiere una actividad muscular más sostenida (Delgado- García et al., 1998).

3.2. El reflejo de parpadeo en pacientes con síndromes parkinsonianos

El reflejo de parpadeo elicitado neurofisiológicamente muestra respuestas normales en los pacientes con distintos síndromes que cursan clínicamente con parkinsonismo (Tabla 7). Sin embargo, algunos autores han descrito retrasos en la latencia de la respuesta R2 en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los controles sanos (Kimura, 1973).

Si bien en los síndromes descritos en la Tabla 7 no se han hallado alteraciones significativas, si se han encontrado en la enfermedad de Huntington en la que se ha demostrado aumento de la latencia y de la duración de las respuestas R2 y R2c. Dichas alteraciones se correlacionan con la severidad de la corea a nivel de la musculatura facial (Agostino et al., 1988). Las alteraciones en el reflejo de parpadeo que se observan en la enfermedad de Huntington pueden observarse también en la forma clínica de inicio en la edad infantil o juvenil, llamada variante de Westphal (Topper et al., 1998) a pesar de que ésta cursa clínicamente con signos parkinsonianos prominentes. En ocasiones, el estímulo eléctrico a nivel supraorbitario puede llegar a generar respuestas en músculos cervicales. Se ha descrito una respuesta anormalmente persistente en el esternocleidomastoideo en pacientes con atrofia olivopontocerebelosa (Valls-Solé et al., 1994).

Sin embargo, los datos de mayor interés provienen del análisis de la curva de recuperación de la excitabilidad del reflejo de parpadeo. Dicha curva puede ser

estudiada aplicando pares de estímulos de la misma intensidad en el nervio supraorbitario. Ambos estímulos están separados por un intervalo entre 100-1000 ms. Los sujetos normales presentan una inhibición completa de la respuesta en intervalos entre 100-200 ms, con recuperación gradual de la segunda respuesta hasta que en intervalos de 1000 ms la respuesta es del orden del 50% de la obtenida tras el primer estímulo. Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan una recuperación excesivamente temprana de la excitabilidad de la respuesta R2 y una recuperación normal de la excitabilidad de la respuesta R1 (Kimura, 1973). Estas alteraciones se pueden atribuir a un incremento anormal en la excitabilidad en las interneuronas del tronco del encéfalo que canalizan el componente R2 del reflejo de parpadeo en la vía trigémino-facial. Estas anomalías se han puesto de manifiesto en pacientes con otros síndromes parkinsonianos (Valls-Solé, 2000) y en pacientes con distonía (Berardelli et al., 1985; Tolosa et al., 1988; Valls-Solé y Tolosa, 1989). Este hecho hace que esta prueba neurofisiológica sea de utilidad para detectar la existencia de patología de los ganglios basales, pero resulta ineficaz en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos o de las enfermedades de los ganglios basales en general. El caso contrario, es decir un incremento anómalo en la inhibición de la respuesta, ha sido descrito en la enfermedad de Huntington (Esteban y Giménez-Roldán, 1975; Caraceni et al., 1976). El hecho de que la excitabilidad del reflejo de parpadeo se halle alterada en enfermedades que afectan a los ganglios basales puede explicarse en función de las influencias que éstos ejercen sobre diversas áreas del tronco del encéfalo, en este caso concreto, a través del

circuito formado por eferencias de los ganglios basales que se dirigen hacia el colículo superior y desde ahí hacia el núcleo *raphe magnus* y finalmente al núcleo principal del trigémino (Basso et al., 1996; Basso y Evinger, 1996).

Otra forma de estudiar el reflejo de parpadeo y los circuitos que pueden influenciarlo es a través del estudio de la de modulación que puede obtenerse de la respuesta con estímulos de baja intensidad incapaces por sí mismo de generar respuesta alguna en la musculatura facial y que se administran de forma previa al estímulo capaz de generar una respuesta motora. Esta modulación, inhibitoria o excitatoria, de la respuesta se explica por el llamado fenómeno de prepulso (Boelhouwer et al., 1991) y los estímulos que la producen se denominan “estímulos de prepulso”, que pueden ser de tipo mecánico, eléctrico, térmico, doloroso, auditivo o visual. En los sujetos sanos, los estímulos de prepulso producen un aumento de la amplitud de la respuesta R1 y una disminución de la amplitud de la respuesta R2 del reflejo de parpadeo inducido por un estímulo supraorbitario (Ison et al., 1990; Rossi y Scarpini, 1992; Valls-Solé 1998). Aunque distintas modalidades de prepulso producen un porcentaje de inhibición de la respuesta R2, el intervalo en el cual se produce la inhibición es discretamente distinto dependiendo de cuál sea el estímulo utilizado como prepulso (Valls-Solé et al., 1999a; Valls-Solé et al., 1999b). Los pacientes con enfermedad de Parkinson manifiestan una reducción en la inhibición por prepulso auditivo de la respuesta R2 (Nakashima et al., 1993),

Tabla 7. Reflejo de parpadeo evocado por un estímulo eléctrico en el nervio supraorbitario en pacientes con diversos síndromes parkinsonianos.

	SC	EP	MAS	PSP	DCB
Latencia R1	11,3(0,6)	11,5(1,1)	10,9(1,1)	11,1(0,7)	10,7(0,9)
Latencia R2	34,6(3,6)	32,7(3,4)	31,2(2,8)	30,6(3,6)	33,1(2,8)
Latencia R2c	35,2(3,6)	36,0(4,1)	35,8(6,6)	34,1(3,3)	33,7(3,4)
Amplitud R1	2,24(1,62)	1,14(0,82)	0,85(0,92)	1,27(0,95)	1,86(1,08)
Amplitud R2	1,53(1,03)	3,43(0,73)	3,88(0,57)	3,48(0,92)	2,84(0,85)
Amplitud R2c	1,29(1,07)	3,26(0,85)	3,41(0,71)	2,85(0,64)	2,59(1,10)

Las cifras expresan las medias de los diversos experimentos realizados con la desviación estándar entre paréntesis. La latencia se expresa en ms y la amplitud en mV.

(Modificado de Tolosa y Valls-Solé, 1998)

Abreviaturas:

SC: Sujetos control

EP: Pacientes con enfermedad de Parkinson

MAS: Pacientes con atrofia multisistémica

PSP: Pacientes con parálisis supranuclear progresiva

DCB: Pacientes con degeneración córticobasal

mientras que la modulación producida por prepulsos de tipo somatosensorial es normal (Valls-Solé et al., 2000). La inhibición por prepulso está también reducida en pacientes esquizofrénicos y en pacientes con enfermedad de Huntington (Swerdlow, 1995). Se han demostrado también, en sujetos sanos, interesantes efectos sobre el reflejo de parpadeo evocado por un estímulo auditivo, eléctrico o mecánico es seguido de un estímulo eléctrico intenso a nivel del nervio supraorbitario (efecto de postpulso), ya que en estas circunstancias se produce un aumento de la excitabilidad y disminución de la habituación del reflejo de parpadeo (Valls-Solé et al., 1996; Valls-Solé y Gómez-Wong, 1996).

3.3. Fisiología y fisiopatología del reflejo palmomentoniano

El reflejo palmomentoniano puede ser obtenido por estimulación mecánica o eléctrica de la piel de la eminencia tenar o hipotenar y registrando la respuesta en los músculos de la barbilla tanto ipsi y contralaterales al estímulo.

El reflejo palmomentoniano puede estar presente en una proporción importante de sujetos normales, ya que un 11-25 % de personas sin patología neurológica pueden presentarlo, siendo el porcentaje mayor cuanto mayor es la edad del grupo estudiado. Algunos autores encuentran este reflejo tanto en la población normal como en los pacientes parkinsonianos y por tanto es considerado una expresión del envejecimiento normal (Gossmann y Jacobs, 1980). Sin embargo, en

la enfermedad de Parkinson se ha descrito la existencia de este reflejo primitivo en hasta un 71 % de los pacientes, siendo más frecuente cuanto mayor es la incapacidad motora y menos constante cuando el paciente se encuentra bajo los efectos de la levodopa, habiéndose sugerido por tanto, una relación entre la presencia de este reflejo y los niveles de dopamina estriatal (Maertens de Noordhout y Delwaide, 1988). Algunos autores no han encontrado diferencias entre sujetos control y parkinsonianos en la presencia de respuestas en la barbilla ipsi y contralaterales al estímulo pero si en las respuestas bilaterales, que son más prevalentes en los parkinsonianos (Caccia et al., 1996). La capacidad de habituación del reflejo también se ha correlacionado con la existencia de patología neurológica en general (Martí-Vilalta y Graus, 1984). Además de las respuestas en musculatura facial inferior y barbilla, se han descrito también respuestas en *orbicularis oculi* en sujetos normales tras estímulo mecánico de los músculos de las extremidades superiores e inferiores y por estímulos eléctricos de los nervios digitales (Valls-Solé et al., 1994) posiblemente a través de circuitos que implicarían los formación reticular pontina y que quizá podrían formar parte de la respuesta de sobresalto (Miwa et al., 1995).

B. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

I. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En las enfermedades que cursan con parkinsonismo se producen alteraciones funcionales en el tronco del encéfalo como consecuencia de lesiones estructurales primarias e, indirectamente, por la existencia de lesiones en los ganglios basales.

Estas alteraciones funcionales del tronco del encéfalo tienen un efecto sobre el control de la actividad motora voluntaria y son responsables de algunas manifestaciones clínicas del síndrome parkinsoniano, como la bradicinesia.

Las características patológicas y topográficas de las lesiones en las diversas enfermedades que cursan con parkinsonismo son distintas, lo cual condiciona que se produzcan alteraciones funcionales del tronco cerebral diferentes en cada una de estas enfermedades.

II. OBJETIVOS

1.- Demostrar la existencia de alteraciones funcionales del tronco del encéfalo en pacientes con parkinsonismo a través del estudio de diversos reflejos del tronco cerebral.

2.- Analizar la relación existente entre las alteraciones funcionales troncoencefálicas y la bradicinesia mediante el estudio del tiempo de reacción simple en pacientes con parkinsonismo.

3.- Estudiar la posible existencia de alteraciones neurofisiológicas específicas en distintas enfermedades que presentan un síndrome parkinsoniano.

C. PUBLICACIONES

D. DISCUSION GENERAL

El primer y segundo trabajo que conforman esta Tesis inciden en el estudio de determinados reflejos de tronco cerebral en diversos síndromes parkinsonianos, mientras que el tercer y cuarto estudios se centran en la influencia que ejercen algunos reflejos del tronco cerebral mediados por el sistema retículoespinal sobre la ejecución de los actos motores voluntarios en un paradigma de tiempo de reacción simple.

En el **primer trabajo**, titulado *“The acoustic startle is normal in patients with multiple system atrophy”* se pone de manifiesto que en los pacientes afectos de una atrofia multisistémica, el reflejo de sobresalto acústico, mediado por estructuras del tronco cerebral, es comparable al observado en sujetos sanos en latencia y amplitud. Los pacientes analizados fueron ocho, de los cuales cinco sufrían una forma parkinsoniana de la enfermedad y los otros tres una forma clínica con predominio de la sintomatología cerebelosa; la duración media de la enfermedad fue de seis años. El grupo de sujetos control estaba formado por siete individuos sanos de edad comparable. El reflejo de sobresalto acústico se investigó utilizando una metodología estandarizada. Se analizó la existencia de posibles anomalías del reflejo de parpadeo evocado por estímulo eléctrico del nervio supraorbitario de ambos lados, no encontrándose alteraciones de este reflejo en ningún grupo de pacientes.

La normalidad del reflejo de sobresalto acústico en la atrofia multisistémica tiene lugar a pesar de que en esta enfermedad existen importantes alteraciones

histopatológicas a nivel de los núcleos del tronco del encéfalo. En esta enfermedad, el reflejo de sobresalto tendría un comportamiento distinto al observado en la enfermedad de Parkinson, donde puede tener una latencia discretamente retrasada. El presente estudio sugiere que el núcleo *reticularis pontis caudalis*, eje central en la canalización del reflejo y de la reacción de sobresalto, podría estar preservado en esta enfermedad, tanto en la forma de predominio parkinsoniano como en la de predominio de síntomas cerebelosos, cuanto menos en estadios evolutivos intermedios de la misma. Por el contrario, es sabido que en pacientes con parálisis supranuclear progresiva el reflejo de sobresalto acústico se encuentra ausente en la mayoría de los casos o bien es de baja amplitud. Este hecho, ya puesto de manifiesto en la literatura médica, ha sido también observado en nuestro laboratorio. La ausencia de reacción de sobresalto en la parálisis supranuclear progresiva es probablemente ocasionada por la degeneración y consiguiente disfunción de los circuitos retículoespinales.

Las diferencias entre estas enfermedades pueden interpretarse en el contexto de que los cambios estructurales degenerativos, tales como la pérdida neuronal, la gliosis, o la aparición de inclusiones intracelulares, que se producen en estas enfermedades tienen lugar en niveles específicos y diversos dentro del sistema nervioso. En la parálisis supranuclear progresiva se ha encontrado pérdida neuronal en las células colinérgicas del núcleo pedúnculo pontino, el cual probablemente regula la respuesta de sobresalto producida en el núcleo *reticularis pontis caudalis*. Sin embargo, también se ha descrito pérdida de neuronas e inclusiones

oligodendrogiales en los núcleos pontinos en pacientes con atrofia multisistémica y con enfermedad de Parkinson. Así pues, además de una posible explicación puramente histopatológica cabe pensar en la posibilidad de que las diferencias observadas estén producidas por alteraciones funcionales a nivel local o a través de la modulación que los ganglios basales ejercen sobre ciertos núcleos del tronco cerebral. En conclusión, se puede afirmar que en estas dolencias, a pesar de la similitud clínica y de la existencia de un substrato patológico que implica áreas del sistema nervioso íntimamente relacionadas, existen diferencias anatomopatológicas y probablemente también funcionales en las estructuras subcorticales que modulan y canalizan las vías eferentes del reflejo de sobresalto que determinan que éste sea normal en la atrofia multisistémica, discretamente retrasado en la enfermedad de Parkinson y ausente o reducido en la parálisis supranuclear progresiva.

Un aspecto que diferencia los pacientes con atrofia multisistémica de otros pacientes con parkinsonismo es la alteración funcional del sistema nervioso autónomo. Aprovechando el hecho de que en la atrofia multisistémica la reacción de sobresalto es normal, hemos investigado recientemente el efecto que el estímulo de sobresalto tiene sobre la frecuencia cardíaca en estos pacientes (Veciana et al., 2000). Es conocido que las personas sanas presentan una aceleración del ritmo cardíaco segundos después de haber sufrido una reacción de sobresalto. De acuerdo con esta observación, hemos podido documentar en sujetos control una reducción del intervalo entre dos complejos QRS consecutivos al aplicar un estímulo de sobresalto acústico. Este efecto, sin embargo, no se produce en pacientes con atrofia

multisistémica a pesar de que presentan una reacción motora normal, lo cual podría ser demostrativo de una alteración de las vías eferentes del reflejo de sobresalto en su interacción con los núcleos autonómicos vagales.

El **segundo trabajo**, titulado “***Distinctive abnormalities of facial reflexes in patients with progressive supranuclear palsy***” muestra de nuevo la existencia de rasgos neurofisiológicos distintivos entre enfermedades que cursan con parkinsonismo. El estudio parte de la evidencia de que la reacción de sobresalto en la parálisis supranuclear progresiva está muy disminuida o ausente con lo que cabe pensar que otros reflejos mediados por circuitos del tronco cerebral podrían estar también alterados.

En este estudio se examinaron catorce pacientes con parálisis supranuclear progresiva, doce pacientes afectados de una atrofia multisistémica, diez pacientes con enfermedad de Parkinson y seis pacientes con una degeneración córticobasal. También se estudiaron once pacientes que sufrían enfermedades neurológicas diversas que no cursaban con parkinsonismo en los que se detectó la presencia de un reflejo palmomentoniano anormalmente exaltado, y diez sujetos sanos. En todos ellos se investigaron las respuestas faciales en los músculos *orbicularis oculi* y *mentalis* tras la administración de un estímulo eléctrico en el nervio mediano a nivel de la muñeca. Este estímulo puede considerarse equivalente en gran medida al estímulo usado clínicamente para evocar el reflejo palmomentoniano. En todos los pacientes

y sujetos de este estudio se estudió también el reflejo de parpadeo por estímulo eléctrico del nervio supraorbitario, no encontrándose alteraciones significativas ni en latencia ni en amplitud en ninguno de los grupos de pacientes con respecto a los sujetos sanos. En comparación con los sujetos control, se observó un aumento en la recuperación de la excitabilidad de la curva del reflejo de parpadeo a estímulos pareados en similar proporción en todos los grupos de pacientes con parkinsonismo excepto en los pacientes con degeneración córticobasal.

En todos los pacientes, así como en dos sujetos sanos, el estímulo eléctrico en el nervio mediano provocó respuestas reflejas en la musculatura mentoniana. Pero el hallazgo más relevante del estudio es que en todos los sujetos con respuestas reflejas mentonianas, el estímulo provocó también respuestas en el *orbicularis oculi*, excepto en los pacientes con parálisis supranuclear progresiva. Por lo tanto, estos pacientes mostraron sólo respuestas en el músculo *mentalis*. Por el contrario, los pacientes con parálisis supranuclear progresiva mostraron sólo respuestas en el músculo *mentalis*. Esta disociación es sólo justificable si las respuestas de *orbicularis oculi* y *mentalis* son generadas por circuitos reflejos separados a nivel eferente que proyectan sobre motoneuronas faciales específicas. El brazo aferente capaz de desencadenar la respuesta podría ser común a ambos circuitos. Este hallazgo neurofisiológico es congruente con los datos clínicos que muestran una alta incidencia de reflejo palmomentoniano patológico y una escasa frecuencia de parpadeo en los pacientes que sufren parálisis supranuclear progresiva. Por otro lado, las respuestas en el músculo *mentalis* mostraron una habituación anormalmente

reducida en la mayoría de pacientes de todos los grupos en comparación con el grupo control, por lo que cabe considerar este dato como muy inespecífico. Por el contrario, la ausencia de respuesta en *orbicularis oculi*, sería altamente específica para la parálisis supranuclear progresiva.

Este experimento indica que el circuito trigémino-facial, en el cual no están implicados ni el núcleo pedúnculo pontino ni el núcleo *reticularis pontis caudalis*, está preservado en la parálisis supranuclear progresiva. Por el contrario, la respuesta del *orbicularis oculi* a estímulos aferentes periféricos podría ser una forma de respuesta de sobresalto inducida por los nervios somáticos y mediada por núcleos pontinos de la formación reticular. La existencia de un reflejo de parpadeo normal en estos mismo grupo de pacientes sugiere que las aferencias trigeminales y las de los nervios somáticos de las extremidades superiores siguen vías distintas hasta las motoneuronas del *orbicularis oculi*.

En resumen, este estudio muestra que los pacientes con parálisis supranuclear progresiva, pero no aquellos con atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson o degeneración córticobasal, sufren alteraciones estructurales y/o funcionales a nivel de los núcleos del tronco del encéfalo, en este caso, aquellos que canalizan las respuestas a estímulos periféricos del músculo *orbicularis oculi*. Este hecho es distintivo con respecto a lo evidenciado en otros síndromes parkinsonianos.

En el **tercer trabajo**, titulado ***“Habituation of the auditory startle reaction is reduced during preparation for execution of a motor task in normal human subjects”***, se investigan diversos aspectos relacionados con la influencia que la reacción de sobresalto ejerce sobre la ejecución de los actos motores y se estudian diversas peculiaridades de este fenómeno nacidas de la observación de que la reacción de sobresalto presenta mayor consistencia y menor habituación cuando el sujeto explorado centra su atención.

Se evaluaron quince sujetos sanos a los que se les administró un estímulo acústico capaz de inducir una reacción de sobresalto en cuatro situaciones distintas: la primera, en un ambiente tranquilo y relajado; la segunda, durante el reposo pero en presencia de un ambiente ruidoso y con elementos capaces de producir distracción; la tercera, estando preparados para la ejecución de un acto motor en el contexto de un experimento de tiempo de reacción simple; y la cuarta centrando la atención en un estímulo visual previo e inminente a la señal imperativa también en el contexto de un experimento de tiempo de reacción simple.

Las respuestas más consistentes en amplitud y de menor latencia se obtuvieron cuando los pacientes se hallaban en situación de relajación en ausencia de elementos del entorno que pudieran generar distracción. Este fenómeno podría entenderse en el contexto de un condicionamiento de la reacción de sobresalto a través de influencias de la corteza cerebral, del sistema límbico, y del nivel de atención. Otra posible influencia vendría dada por el hecho de que un entorno

ruidoso podría actuar como generador de estímulos capaces de producir fenómenos de inhibición por prepulso.

Por otro lado, se observó que la habituación del reflejo de sobresalto es menor cuando los sujetos están preparados para la ejecución de un acto motor en el contexto de un experimento de tiempo de reacción simple. Durante la preparación para la realización de un acto motor, se centra la atención en un solo canal sensorial y se inhiben los restantes hacia el córtex sensorimotor, con lo que se reduce el control cortical sobre la reacción de sobresalto, lo cual comporta una menor tendencia a la habituación. Al mismo tiempo, la excitabilidad de las vías motoras implicadas en la ejecución de un acto motor se ve aumentada en el contexto de un experimento de tiempo de reacción con lo que la reacción de sobresalto podría liberarse más fácilmente debido a un doble mecanismo de reducción en el control inhibitorio cortical y aumento de la excitabilidad de la vía motora. Durante la preparación para la ejecución de un acto motor determinado acontecen diversos procesos que precisan de la activación de numerosos circuitos neuronales. Se ha observado que los estímulos auditivos capaces de producir una reacción de sobresalto administrados simultáneamente con la señal imperativa en el contexto de un experimento en el que se mide el tiempo de reacción producen una aceleración de éste. Se puede considerar que un estímulo capaz de producir una reacción de sobresalto produce una activación de la vía retículoespinal y que ésta desencadena la liberación de un programa motor concreto previamente determinado. La vía retículoespinal actúa como una parte del canal o vía de ejecución de un movimiento

balístico en el paradigma del tiempo de reacción. De este modo se produce una auténtica colisión entre los sistemas de activación voluntaria, representados por los ganglios basales, el tálamo y el córtex premotor; y los circuitos que canalizan la reacción de sobresalto, a nivel troncoencefálico, pero a la vez influidos por los ganglios basales, por el sistema límbico y por la corteza cerebral.

En conclusión en este trabajo se demuestra que el tamaño, latencia y habituación de la reacción de sobresalto varía según sea el contexto experimental en el que se realice. La menor habituación de la reacción de sobresalto en las condiciones descritas reducen o evitan la necesidad de utilizar largas latencias entre estímulos para el estudio de este reflejo con lo que se facilita la utilización de esta técnica como método de investigación.

El cuarto trabajo titulado ***“Effects of a startling acoustic stimulus on reaction time in different parkinsonian syndromes”*** demuestra la aplicabilidad clínica del efecto de aceleración del tiempo de reacción ejercido por el acoplamiento de una reacción de sobresalto a un estímulo auditivo sobre la planificación y ejecución de un acto motor y resalta de nuevo el hecho de que el fenómeno de habituación del reflejo de sobresalto queda minimizado cuando existe una preparación para la realización de un movimiento con el consiguiente interés que esto tiene para la práctica diaria.

El hallazgo principal de este estudio se centra en que la aceleración del tiempo de reacción se observa no sólo en sujetos sanos sino también en pacientes con enfermedad de Parkinson y con atrofia multisistémica. Por el contrario, este fenómeno no se produce en pacientes afectados de una parálisis supranuclear progresiva. El estudio se llevó a cabo con doce pacientes con enfermedad de Parkinson, siete pacientes con parálisis supranuclear progresiva, siete pacientes con atrofia multisistémica y siete sujetos sanos de edad comparable.

Los resultados obtenidos en los diferentes grupos de enfermedades muestran que las estructuras neurales que median el efecto de aceleración sobre el tiempo de reacción tras un estímulo capaz de inducir sobresalto están preservadas en la atrofia multisistémica y en la enfermedad de Parkinson pero no así en la parálisis supranuclear progresiva. Este hecho favorece la hipótesis de que la facilitación de las estructuras involucradas en la preparación y ejecución de los actos motores se realiza a través de las vías retículoespinales, que probablemente se encuentran muy afectadas en la parálisis supranuclear progresiva. Esta posibilidad se deduce del experimento realizado en el segundo trabajo y del hecho de que el reflejo de sobresalto está ausente o muy retrasado en esta enfermedad. Una vez más cabe decir que tanto la enfermedad de Parkinson como, especialmente, la atrofia multisistémica, presentan también alteraciones a diversos niveles en los núcleos troncoencefálicos, pero como se presume de los experimentos realizados, las alteraciones deben preservar en gran medida los circuitos implicados en el reflejo de sobresalto y en las estructuras que median la influencia que éstos ejercen sobre las

áreas que rigen y modulan el comportamiento motor voluntario, los ganglios basales y el córtex premotor. Curiosamente, el efecto descrito no parece estar influenciado de manera decisiva por la lentitud del movimiento o bradicinesia dado que los pacientes con enfermedad de Parkinson de este estudio presentaron tiempos de reacción por lo general muy lentos, cercanos a los observados en pacientes diagnosticados de parálisis supranuclear progresiva. La bradicinesia, que es una manifestación de las alteraciones estructurales o funcionales de los ganglios basales inherentes a los síndromes parkinsonianos, comporta la preparación inadecuada de las vías, circuitos y estructuras que finalmente confluyen en la activación del córtex premotor a través de la vía tálamocortical, lo que conlleva una reducción de la eficacia de las órdenes premotoras. En este contexto, el reflejo de sobresalto podría actuar como excitador de la vía motora a través del tracto retículoespinal, que debe estar total o parcialmente preservado para que esa situación tenga lugar.

E. CONCLUSIONES

1. Existen alteraciones funcionales del tronco del encéfalo en enfermedades que cursan clínicamente con un síndrome parkinsoniano.

El reflejo de sobresalto acústico está anormalmente reducido o incluso ausente en la parálisis supranuclear progresiva pero es normal en la atrofia multisistémica y normal o discretamente retrasado en la enfermedad de Parkinson.

Las respuestas faciales a estímulos somestésicos periféricos registradas en el músculo *orbicularis oculi* están ausentes en la parálisis supranuclear progresiva en relación a otros parkinsonismos.

La curva de recuperación de la excitabilidad del reflejo de parpadeo está alterada de forma similar en los distintos síndromes parkinsonianos.

2. Existe una relación entre determinadas alteraciones funcionales del tronco del encéfalo y el control de la actividad motora voluntaria.

El reflejo de sobresalto acústico origina una activación de la vía retículoespinal que facilita la ejecución de un acto motor determinado y acorta el tiempo de reacción. Este fenómeno se demuestra en sujetos sanos y en pacientes con enfermedad de Parkinson y con atrofia multisistémica, pero no en pacientes con parálisis supranuclear progresiva. La ausencia de efecto sobre el tiempo de reacción en estos pacientes se relaciona con el hecho de que el reflejo de sobresalto está ausente o anormalmente reducido.

La magnitud del efecto producido se modifica con las condiciones ambientales y el nivel de atención.

La preparación para la ejecución de un acto motor reduce la habituación de la reacción de sobresalto y facilita su aplicabilidad clínica.

3. Existen alteraciones neurofisiológicas que caracterizan algunas de las enfermedades que cursan con un síndrome parkinsoniano.

En la parálisis supranuclear progresiva el reflejo palmomentoniano presenta una anormal distribución de la respuesta en los músculos faciales; el reflejo de sobresalto está ausente o reducido; el tiempo de reacción no experimenta aceleración tras un sobresalto acústico; además existe una alteración de la curva de recuperación de la excitabilidad del reflejo de parpadeo.

En la enfermedad de Parkinson y en la atrofia multisistémica los hallazgos neurofisiológicos son similares tanto en lo que se refiere a las alteraciones en la recuperación de la curva de excitabilidad del reflejo de parpadeo como al efecto producido sobre el tiempo de reacción por un sobresalto acústico y a las respuestas faciales producidas por estímulos somestésicos periféricos.

Las diferencias detectadas en el estudio neurofisiológico entre los distintos tipos de parkinsonismo pueden deberse a trastornos en la modulación que ejercen los ganglios basales sobre el núcleo pedúnculo pontino y otros núcleos del tronco cerebral o bien ser la expresión de cambios estructurales específicos en circuitos retículoespinales.

F. TRABAJOS COMPLEMENTARIOS

G. BIBLIOGRAFÍA

1. -Abe H, Yagishita S, Amano N, Iwabuchi K, Hasegawa K, Kowa K. Argyrophilic glial intracytoplasmic inclusions in multiple system atrophy: immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992; 84: 273-277.
2. -Agostino R, Berardelli A, Cruccu G, Pauletti G, Stocchi F, Manfredi M. Correlation between facial involuntary movements and abnormalities of blink and corneal reflexes in Huntington's chorea. *Mov Disord* 1988; 3: 281-289.
3. -Alajouanine Th, Gastaut H. La syncinesie-sursaut et l'épilepsie-sursaut a déclenchement sensoriel ou sensitive inopiné. *Rev Neurol (Paris)* 1955; 93: 29-41.
4. -Alexander GE, De Long Mr, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
5. -Andrew M, Owen MJ. Hyperekplexia: abnormal startle response due to glycine receptor mutations. *Br J Psychiatry* 1997; 170:106-108.
6. -Astrachan DI, Davis M. Spinal molutation of the acoustic startle response : the role of norepinephrine, serotonin and dopamine. *Brain Res* 1981; 206: 223-228.

7. -Angrilli A, Mauri A, Palomba D, Flor H, Birbaumer N, Sartori G, di Paola F. Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain* 1996; 119: 1991-2000.
8. -Ascher P, Jassik-Gerschenfeld D, Buser P. Participation des aires corticales sensorielles a l'elaboration de reponses motrices extrapyramidales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963; 15: 246-264.
9. -Bannister R, Gibson W, Michaels L, Oppenheimer DR. Laryngeal abductor paralysis in multiple system atrophy. *Brain* 1981; 104: 351-358.
- 10.-Basso MA, Strecker RE, Evinger C. Midbrain 6-hydroxydopamine lesions modulate blink reflex excitability. *Exp Brain Res* 1993; 94: 88-96.
- 11.-Basso MA, Powers AS, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *J Neurosci* 1996; 16: 7308-7317.
- 12.-Basso MA, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. II. Nucleus raphe magnus. *J Neurosci* 1996; 16: 7.318-7.330.

- 13.-Beard GM. Remarks on “jumpers or jumping Frenchmen”. *J New Ment Dis* 1878; 5: 525-526.
- 14.-Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985; 108: 593-608.
- 15.-Bernstein IH, Clark MH, Edelstein BA. Effects of an auditory signal on visual reaction time. *J Exp Psychol* 1969; 80: 567-569.
- 16.-Bisdorff AR, Bronstein AM, Gresty MA. Responses in neck and facial muscles to sudden free fall and a startling auditory stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 409-416.
- 17.-Bisdorff AR, Bronstein AM, Wolsley C, Gresty MA, Davies A, Young A. EMG responses to free fall in elderly subjects and akinetic rigid patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 447-455.
- 18.-Bloxham CA, Dick DJ, Moore M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1178-1183.

- 19.-Boelhouwer AJW, Teurlings RJMA, Brunia CHM. The effect of an auditory warning stimulus upon the electrically elicited blink reflex in humans. *Psychophysiology* 1991; 28: 133-139.
- 20.-Brotchie P, Iansek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. *Brain* 1991; 114: 1667-1683.
- 21.-Brown J, Lantos P, Stratton M, Roques P, Rostor M. Familial progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 53: 473-476.
- 22.-Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 1991a; 114: 1891-1902.
- 23.-Brown P, Day J, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. The effect of posture on the normal and pathological auditory startle reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991b; 54: 892-897.
- 24.-Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. The hyperreflexias and their relationship to the normal startle reflex. *Brain* 1991c; 114: 1903-1928.

- 25.-Brown P. Physiology of the normal startle response. En: Brainstem Reflexes and Functions. Eds. Valls-Solé J, Tolosa E. Litofinter. Madrid, 1998: 107-118.
- 26.-Brunia CHM. Waiting in readiness: gating in attention and motor preparation. Psychophysiol 1993; 30: 327-339.
- 27.-Buser P, St Laurent J, Menini C. Intervention du colliculus inférieur dans l'ellaboration et le controle corticale spécifique des décharges cloniques au son chez le chat sous choralose. Exp Brain Res 1966; 1: 102-126.
- 28.-Butler RW, Braff DL, Rausch JL, Jenkins MA, Sprock J, Geyer MA. Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of Vietnam Veterans with combat-related PTSD. Am J Psychiatry 1990; 147: 1.308-1.312.
- 29.-Caccia MR, Galimberti V, Valla P, Osio M, Dezuanni E, Mangoni A. Electrophysiology of the palmomental reflex in normal and parkinsonian subjects. Electromyogr Clin Neurophysiol 1996; 36: 9-13
- 30.-Capps MJ, Stockwell CW. Lesions in the midbrain reticular formation and the startle response in rats. Phys Behav 1968; 3: 661-665.

- 31.-Caraceni T, Avanzani G, Spreafico R, Negri S, Broggi G, Girotti F. Study of the excitability cycle of the blink reflex in Huntington's chorea. *Eur Neurol* 1976; 14: 465-472.
- 32.-Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah Ethal LJ, Katzman Xia Y, Saitoh T. Genetic evidence for the involvement of τ in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 277-281.
- 33.-Chen R, Ashby P, Lang E. Stimulus-sensitive myoclonus in akinetic-rigid syndromes. *Brain* 1992; 115: 1875-1888.
- 34.-Chokroverty S, Walczak T, Henning W. Human startle reflex: technique and criteria for abnormal response. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 85:236-242.
- 35.-Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci* 1982a; 2: 791-805.
- 36.-Davis M, Parisi T, Gendelman DS, Tischler M, Kehne JH. Habituation and sensitization of startle reflexes elicited electrically from the brainstem. *Science* 1982b; 218: 688-690.

- 37.-Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Maertens De Noordhout, Nakashima K, Shannon K, Marsden CD. Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain* 1989; 112: 649-663.
- 38.- Delgado-García JM, Gruart A, Trigo JA, Mourcuende S. Neuronal organization and functional properties of the eyelid motor system. En: *Brainstem Reflexes and Functions*. Eds. Valls-Solé J, Tolosa E. Litofinter, Madrid 1998: 25-38.
- 39.-Delwaide PJ, Pepin JL, Maertens de Noordhout A. The audiospinal reaction in parkinsonian patients reflects functional changes in reticular nuclei. *Ann Neurol* 1993; 33: 63-69.
- 40.-Deuschl G, Goddemeier C. Spontaneous and reflex activity of facial muscles in dystonia, Parkinson's disease, and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 320-324.
- 41.-De Yébenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ. Familial progressive supranuclear palsy. Description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118:1.095-1.103.

- 42.-Dubois B, Pillon B, Legault F, Agid Y, Lhermitte F. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 1194-1199.
- 43.-Dubowitz LMS, Bouza H, Hirz MR, Jaken L. Low CSF concentration of free gamma-aminobutyric acid in startle disease. *Lancet* 1992; 340: 80-81.
- 44.-Ebert U, Ostwald J. The mesencephalic motor region is activated during the auditory startle response of the unrestrained rat. *Brain Res* 1991; 565: 209-217.
- 45.-Esteban A, Giménez Roldán S. Blink reflex in Huntington's chorea and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 145-157.
- 46.-Fariello RG, Schwartzman RJ, Beall SS. Hyperekplexia exacerbated by occlusion of posterior thalamic arteries. *Arch Neurol* 1983; 40: 244-246.
- 47.-Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain* 1990; 113: 1.823-1.842.
- 48.-Fénelon G, Guillard A, Romatet S, Feve A, Mahieux F. Les signes parkinsoniens du syndrome de Steele-Richardson-Olszewski. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149: 30-36.

- 49.-Forbes A, Sherrington CS. Acoustic reflexes in the decerebrate cat. *Am J Physiol* 1914; 35: 367-376.
- 50.-Fox JE. Excitatory and inhibitory components of the eyeblink responses to startle evoking stimuli, studied in human subject. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44: 490-501.
- 51.-Gadian DG, Connelly A, Jackson GD. Functional magnetic resonance imaging and the supplementary sensorimotor area. *Adv Neurol*, Vol. 70: Supplementary motor area. De: Lüders HO. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 161-166.
- 52.-Gambardella A, Valentino P, Annesi G, Oliveri RL, Bono F, Mazzei RL, Conforti FL, Aguglia U, Zappia M, Pardatscher K, Quattrone A. Hyperekplexia in a patient with a brainstem vascular anomaly. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 255-259.
- 53.-Garcia-Rill E. The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res* 1986; 396: 47-63.

- 54.-Garcia-Rill E, Houser CR, Skinner RD, Smith W, Woodward DJ. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunclopontine nucleus. *Brain Res Bull* 1987; 18: 731-738.
- 55.-Garcia-Rill E, Skinner RD. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience* 1988; 27: 639-54.
- 56.-García-Rill, E. The pedunclopontine nucleus. *Prog Neurobiol* 1991; 36: 363-389
- 57.-Georgiou N, Iansek R, Bradshaw JL, et al. An evaluation of the role of the internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain* 1993; 116: 1.575-1.587.
- 58.-Gilman S. Multiple system atrophy. En: *Parkinson's disease and movement disorders*. Eds. Jankovic J, Tolosa E. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998: 245-262.
- 59.-Gilman S, Low PA, Quinn NO, et al., Consensus statement on the diagnosis of multilpe system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94-98.

- 60.-Giménez-Roldán S, Martín M. Startle epilepsy complicating Down syndrome during adulthood. *Ann Neurol* 1980; 7: 78-80.
- 61.-Giménez-Roldán, Hípola D. El reflejo de sobresalto en el hombre y su patología: un ensayo de clasificación. *Neurología* 1994; 9: 148-157.
- 62.-Giménez-Roldán S, Mateo D, Benito C, Grandas F, Pérez-Gilabert Y. Progressive supranuclear palsy and corticobasal ganglionic degeneration: differentiation by clinical features and neuroimaging techniques. *J Neural Transm* 1994; 42(suplemento): 79-90.
- 63.-Gironell A, Rodríguez-Fornells A, Kulisevsky J, Pascual B, Riba J, Barbanj M, Berthier M. Abnormalities of the acoustic startle reflex and reaction time in Gilles de la tourette Syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2000 111:1.366-1.371.
- 64.-Gossman MD, Jacobs L. Three primitive reflexes in parkinsonism patients. *Neurology* 1980; 30:189-192.
- 65.Granata AR, Kitai ST. Inhibitory substantia nigra inputs to the pedunculopontine neurons. *Exp Brain Res* 1990; 86: 459-466.

- 66.-Grillon C, Sinha R, O'Malley S. Effects of ethanol on the acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacol* 1994; 114: 167-171.
- 67.-Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1999; 53: 1969-1974.
- 68.-Groves PM, Wison CJ, Boyle RD. Brainstem pathways, cortical modulation, and habituation of the acoustic startle response. *Behav Biol* 1974; 10: 391-418.
- 69.-Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 1980; 103: 301-314.
- 70.-Hallett M, Cohen LG, Bierner SM. Studies of sensory and motor cortex physiology: with observations on akinesia in Parkinson's disease. En: *Magnetic motor stimulation: Basic principles and clinical experience*. Editores:Levy WJ, Cracco RQ, Barker AT, Rothwell J. Elsevier Science Publishers, 1991: 76-85.
- 71.-Hallett M. Clinical neurophysiology of akinesia. *Rev Neurol (Paris)* 1990; 146: 585-590.

- 72.-Hammond GR. Lesions of the pontine and medullary reticular formation and prestimulus inhibition of the acoustic startle reaction in cats. *Physiol Behav* 1973; 10: 239-243.
- 73.-Hammond C, Rouzaire-Dubois B, Féger J, Jackson A, Crossman AR. Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontius in the rat. *Neuroscience* 1983; 9: 41-52.
- 74.Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewsky syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994; 44: 2.015-2.019.
- 75.-Hershenson M. Reaction time as a measure of intersensory facilitation. *J Exp Psychol* 1962; 63: 289-293.
- 76.-Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 5976-5980.

- 77.-Ho KJ, Kileny P, Paccioretti D, McLean DR. Neurologic, audiologic, and electrophysiologic sequelae of bitemporal lobe lesions. *Arch Neurol* 1987; 44: 982-987.
- 78.-Hoffman HS, Ison JR. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system process sensory input. *Psychological Rev* 1980; 87: 175-189.
- 79.-Hopf HC, Bier J, Breuer B, Scheerer W. Der chocio-palpebrale Reflex als Methode zur objektiven Reflex-Audiometrie. *Arch Klin Exp Ohr Nas u Kehlk Heilk* 1972; 201: 147-158.
- 80.-Hori A, Yasuhara A, Naito H, Yasuhara M. Blink reflex elicited by auditory stimulation in the rabbit. *J Neurol Sci* 1986; 76: 49-59.
- 81.-Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
- 82.-Huttenlocher PR. Effects of state of arousal on click responses in the mesencephalic reticular formation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1960; 12: 819-827.

- 83.-Inglis WL, Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Progress in Neurobiology*. Vol.47. Elsevier Science Limited; 1995: 1-29.
- 84.-Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E, y otros miembros del “Barcelona Multiple System Atrophy Study Group”. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Lancet* 2000; 356: 1.329-1.330.
- 85.-Ison JR, Sanes JN, Foss JA, Pinckney LA. Facilitation and inhibition of the human startle blink reflexes by stimulus anticipation. *Behav Neurosci* 1990; 104: 418-429.
- 86.-Jackson A, Crossman AR. Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* 1981; 10: 725-765.
- 87.-Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990; 40: 1529-1534.
- 88.-Juncos JL, Hirsch EC, Malessa S, Duyckaerts C, Hersh LB, Agid Y. Mesencephalic cholinergic nuclei in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;44:2015-2019.

- 89.-Kato S, Nakamura H. Cytoplasmic argyrophilic inclusions in neurons of pontine nuclei in patients with olivopontocerebellar atrophy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990; 79: 584-594.
- 90.-Kato S, Nakamura H, Hirano A, Ito H, Llena JF, Yen S-H. Argyrophilic ubiquitinated cytoplasmic inclusions of Leu-7-positive glial cells in olivopontocerebellar atrophy (multiple system atrophy). *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 488-493.
- 91.-Kertesz A, Martínez-Lage P, Davidson W, Muñoz DG. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1368-1375.
- 92.-Kimura J. Disorders of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain* 1973; 96: 87-96.
- 93.-Kinomura S, Larsson J, Gulyás B, Roland PE. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 1996; 271: 512-515.

- 94.-Koch M, Lingenhöhl K, Pilz PKD. Enhancement of the acoustic startle response by stimulation of an excitatory pathway from the central amygdala/basal nucleus of Meynert to the pontine reticular formation. *Exp Brain Res* 1993; 93: 231-241.
- 95.-Koch M. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 1999; 59: 107-128.
- 96.-Kofler M, Müller J, Wenning GK, Reggiani L, Hollosi P, Bösch S, Ransmayr G, Valls-Solé J, Poewe W . The auditory startle reaction in parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2001; 16: 62-71.
- 97.-Kodsi MH, Swerdlow NR. Ventral pallidal GABA-A receptors regulate prepulse inhibition of acoustic startle. *Brain Research* 1995; 684: 26-35.
- 98.-Kugelberg, E. Facial reflexes. *Brain* 1952; 75: 385-396.
- 99.-Labutta RJ, Miles RB, Hallett M, Sanes JN. Reaction time during delayed response tasks in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 236.
- 100.-Lammers GJ, Overeem S, Tijssen MAJ, van Dijk JG. Effects of startle and laughter in cataplectic subjects: a neurophysiological study between attacks. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1276-1281.

- 101.-Landis C, Hunt WA. The startle pattern. New York: Farrar and Rinehart, 1939.
- 102.-Lang W, Obrig H, Lindinger G, et al. Supplementary motor area activation while tapping bimanually different rhythms in musicians. *Exp Brain Res* 1990; 79: 504-514.
- 103.-Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol* 1994a; 344: 210-231.
- 104.-Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *J Comp Neurol* 1994b; 344: 232-241.
- 105.-Leitner DS, Powers AS, Hoffman HS. The neural substrate of the startle response. *Physiol Behav* 1980; 25: 291-297.
- 106.-Leitner DS, Powers AS, Stitt CL, Hoffman HS. Midbrain reticular formation involved in the inhibition of acoustic startle *Physiol Behav* 1981; 26: 259-268.

- 107.-Liégeois-Chauvel C, Morin C, Musolino A, Bancaud J, Chauvel P. Evidence for a contribution of the auditory cortex to audiospinal facilitation in man. *Brain* 1989; 112: 375- 391.
- 108.-Lingenhöhl K, Friauf E. Giant neurons in the caudal pontine reticular formation receive short latency acoustic input: an intracellular recording and HRP-study in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 325: 473-492.
- 109.-Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, et al. Validity and reliability for the neuropathological criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 97-105.
- 110.-Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wenning GK, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 1997; 48: 119-125.
- 111.-Maertens de Noordhout A, Delwaide PJ. The palmomentary reflex in Parkinson's disease. Comparisons with normal subjects and clinical relevance. *Arch Neurol* 1988; 45: 425-427.
- 112.-Mayeux R, Stern Y, Sano M, Cote L, Williams JBW. Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 1130-1134.

- 113.-McGill WJ. Stochastic latency mechanisms. En: Luce RD, Bush RR, Galanter E (eds.). Handbook of mathematical Psychology. Wiley. Nueva York, EEUU, 1963.
- 114.-McLoon LK, Wirsthafter JD. Regional differences in the orbicularis oculi muscle: conservation between species. J Neurol Sci 1991; 104: 197-202.
- 115.-Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewsky syndrome (progressive supranuclear palsy). Neurology 1986; 36: 1.005-1.008.
- 116.-Maher J, Choudhi S, Halliday W, Power C, Nath A. AIDS dementia complex with generalized myoclonus. Mov Disord 1997; 12: 593-597.
- 117.-Malessa S, Hirsch EC, Cervera P, et al. Progressive supranuclear palsy: loss of choline-acetyltransferase-like immunoreactive neurons in the pontine reticular formation. Neurology 1991;41:1593-1597.
- 118.-Malessa S, Gaymard B, Rivaud S, et al. Role of pontine nuclei damage in smooth pursuit impairment of progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study. Neurology 1994; 44:716-721.

- 119.-Markand ON, Garg BP, Weaver DD. Familial startle disease (hyperekplexia).
Electrophysiologic studies. Arch Neurol 1984; 41: 71-74.
- 120.-Marsden CD, Obeso J. The functions of the basal ganglia and the paradox of
exteroceptive surgery in Parkinson's disease. Brain 1994; 117: 877-897.
- 121.-Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia. The Robert
Wartenberg lecture. Neurology 1982; 32: 514-539.
- 122.-Martí-Vilalta JL, Graus F. The palmomental reflex. Clinical study of 300 cases.
Eur Neurol 1984; 23: 12-16.
- 123.-Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R, Tavoulareas G. Astasia and gait failure
with damage of the pontomesencephalic locomotor region. Ann Neurol 1994;
35: 619-21.
- 124.-Matsumoto J, Hallett M. Startle syndromes. In: Marsden CD, Fahn S. Ed.
Movement Disorders 3. Butterworth-Heinemann, Oxford 1991; 418-433.
- 125.-Matsumoto JY, Caviness JN, McEvoy KM. The acoustic startle reflex in stiff-
man syndrome. Neurology 1994; 44: 1952-1955.

- 126.-Matsuo H, Takashima H, Kishinawa M, et al. Pure akinesia: an atypical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Neuropsychiatry* 1991; 54: 397-400.
- 127.-Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immuno-histochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience* 1984; 12: 669-686.
- 128.-Michie PT, Clarke AM, Sinden JD, Glue LC. Reaction time and spinal excitability in a simple reaction time task. *Physiol Behav* 1976; 16: 311-315.
- 129.-Miwa H, Imamura N, Kogahara K, Ohori T, Mizuno Y. Somatosensory evoked blink response: findings in patients with Miller-Fisher syndrome and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 95-99.
- 130.-Molinuevo JL, Valdeoriola F, Alegret M, Oliva R, Tolosa E. Progressive supranuclear palsy: earlier age at onset in patients with the tau protein A0/A0 genotype. *J Neurol* 2000; 247: 206-208.

- 131.-Montero J, Serra J, Montserrat L. Axon reflexes or ephaptic responses simulating blink reflex R1 after XII-VII nerve anastomosis. *Muscle&Nerve* 1996; 19: 848-852.
- 132.-Montgomery EB Jr, Nuessen J, Gorman DS. Reaction time and movement velocity abnormalities in Parkinson's disease under different task conditions. *Neurology* 1991;41: 1476-1481.
- 133.-Montgomery EB Jr, Nuessen J. The movement speed/accuracy operator in Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:269-272.
- 134.-Moya G, Vázquez A. estudio clínico de la sincinesia sobresalto y de la epilepsia-sobresalto. *Rev Clin Esp* 1974; 133: 429-434.
- 135.-Nakashima K, Shimoyama R, Yokoyama Y, Takahashi K. Auditory effects on the electrically elicited blink reflex in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 108-112.
- 136.-Nickerson RS. The effect of preceding and following auditory stimuli on response times to visual stimuli. En: Sanders AF (Editor). *Attention and performance*. Vol 3. Amsterdam, Holanda, 1970.

- 137.-Nickerson RS. Intersensory facilitation of reaction time: energy summation or preparation enhancement. *Psychol Rew* 1973; 80: 489-509.
- 138.-Nickerson RS, Burnham DW. Response times with nonaging foreperiods. *J Exp Psychol* 1969; 79: 452-457.
- 139.-Nicolelis MA, Chapin JK, Lin RC Somatotopic maps within the zona incerta relay parallel GABAergic somatosensory pathways to the neocortex, superior colliculus, and brainstem. *Brain Res* 1992; 577: 134-141.
- 140.-Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993; 43: 268-279.
- 141.-Nutt JG. Gait and balance disorders: a syndrome approach. En: *Parkinson's disease and movement disorders*. Eds. Jankovic J, Tolosa E. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998: 687-700.
- 142.-Oertel WH, Quinn NP. Multiple system atrophy and corticobasal ganglionic degeneration. En: *Differential diagnosis and treatment of movement disorders*. Eds. Tolosa E, Koller WC, Gershanik O. Butterworth-Heinemann, Newton. Massacusetts, EEUU, 1998; 39-52.

- 143.-Oliva R, Tolosa E, izquierda M, Molinuevo JL, Valdeoriola F, Burguera J, Calopa M, Villa M, Ballesta F. Significant changes in the tau A0 and A3 alleles in progressive supranuclear palsy and improved genotyping by silver detection. *Arch Neurol* 1998; 55: 1.122-1.124.
- 144.-Ongerboer de Visser BW. Trigemino-facial and trigemino-trigeminal reflex circuits. En: *Brainstem Reflexes and Functions*. Eds. Valls-Solé J, Tolosa E. Litofinter, Madrid 1998: 67-78.
- 145.-Overend W. Preliminary note on a new cranial reflex. *Lancet* 1896; 1: 619.
- 146.-Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994; 117: 235-243.
- 147.-Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94: 79-100.

- 148.-Papp MI, Lantos PL. Accumulation of tubular structures in oligodendroglial and neuronal cells as the basic alteration in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1992;107: 172-182.
- 149.-Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 91-127.
- 150.-Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 1992a; 115: 1.045-1.059.
- 151.-Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, Valls-Solé J, Cohen LG, Hallett M. Simple reaction time to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain* 1992b; 115: 109-122.
- 152.-Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994a; 44: 884-891.

- 153.-Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994b; 44: 892-898.
- 154.-Plazzi G, Corsini R, Porvini F, et al., REM sleep behavior disorder in multiples system atrophy. *Neurology* 1997; 48: 1094-1097.
- 155.-Quinn N. Multiple system atrophy - The nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 (supl. especial): 78-89.
- 156.-Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, et al. Functional magnetic resonance mapping of complex human movements. *Neurology* 1993; 43: 2.311-2.318.
- 157.-Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968; 18: 20-33.
- 158.-Reese NB, Garcia RE, Skinner RD. The pedunculopontine nucleus: auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 105-33.
- 159.-Remy P, Zilbovicius M, Leroy-Willig A, et al. Movement- and task-related activations of motor cortical areas: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994; 36: 19-26.

- 160.-Reynolds D. Time and event uncertainty in unisensory reaction time. *J Exp Psychol* 1966; 71: 286-293.
- 161.-Ricardo JA. Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I. The subthalamic nucleus of Luys. *Brain Res* 1980; 202: 257-71.
- 162.-Ricardo JA. Efferent connections of the subthalamic region in the rat. II. The zona incerta. *Brain Res* 1981; 214: 43-60.
- 163.-Riley DE, Lang AE, Lewis A, Resch L, Ashby P, Hornykiewicz O, Black S. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990; 40: 1203-1212.
- 164.-Rodriguez M. Neurobiología del sistema dopaminérgico nigro-estriatal. En Obeso J, Tolosa E, Grandas F (eds): *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid, Luzan, 1998: 127-143.
- 165.-Rosen JB, Hitchcock JM, Sananes CB, Miserendino MJD, Davis M. A direct projection from the ventral nucleus of the amygdala to the acoustic startle pathway: anterograde and retrograde tracing studies. *Behav Neurosci* 1991; 105: 817-25.

- 166.-Rossi A, Scarpini C. Gating of trigemino-facial reflex from low threshold trigeminal and extratrigeminal cutaneous afferents in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 774-780.
- 167.-Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991; 76: 159-200.
- 168.-Rye DB. Contributions of the pedunculo-pontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997; 20: 757-788.
- 169.-Sáenz-Lope E, Herranz-Tanarro FJ, Masdeu JC, Chacón JR. Hiperekplexia: a syndrome of pathological startle responses. *Ann Neurol* 1984; 15: 36-41.
- 170.-Saint-Hilaire M-H, Saint-Hilaire J-M, Granger L. Jumping Frenchmen of Maine. *Neurology* 1986; 36: 1269-1271.
- 171.-Saitoh K, Tilson HA, Shaw S, Dyer RS. Possible role of the brainstem in the mediation of prepulse inhibition in the rat. *Neurosci Lett* 1987; 75: 216-222.
- 172.-Salazar G, Valls-Sole J, Marti MJ, Chang H, Tolosa ES. Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2000; 15: 77-83.

- 173.-Sanes JN, Ison JR. Habituation and sensitization of components of the human eyeblink reflex. *Behav Neurosci* 1983; 4: 34-41.
- 174.-Sawaki L, Okita T, Fujiwara M, Mizuno K. Specific and non-specific effects of transcranial magnetic stimulation on simple and go/no-go reaction time. *Exp Brain Res* 1999; 127: 402-408.
- 175.-Scarnati E, Proia A, Campana E, Pacitti C. A microinotophoretic of the putative neurotransmitter involved in the pedunculopontine-substantia nigra pars compacta excitatory pathway of the rat. *Exp Brain Res* 1986; 62: 470-478.
- 176.-Schrag A, Ben-Schlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Youn onset Parkinson's disease revisited-Clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998; 13: 885-894.
- 177.-Schrag A, Good CD, Miskiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54: 697-702.

- 178.-Seitz RJ, Roland PE. Learning of sequential finger movements in man: a combined kinematic and positron emission tomography (PET) study. *Eur J Neurosci* 1992; 4: 154-165.
- 179.-Seitz RJ, Schlaug G, Knorr U, Steinmetz H, Tellmann L, Herzog H. Neurophysiology of the human supplementary motor area. *Adv Neurol*, Vol. 70: Supplementary motor area. De: Lüders HO. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 167175.
- 180.-Shaw MD, Baker R. Morphology of motoneurons in a mixed pool of the cat facial nucleus that innervate orbicularis oculi and quadratus labii superioris, stained intracellularly with horseradish peroxidase. *Neuroscience* 1985; 14: 627-643.
- 181.-Sheridan MR, Flowers KA, Hurrell J. Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain* 1987; 110: 1247-1271.
- 182.-Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Hahn AF, O'Connell P, Wasmuth JJ. Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* 1993; 5: 351-358.

- 183.-Shimamura M, Livingston RB. Longitudinal conduction systems serving spinal and brain-stem coordination. *J Neurophysiol* 1963; 26: 258-272.
- 184.-Shimamura M. Neural mechanisms of the startle reflex in cerebral palsy, with special reference to its relationship with spino-bulbo-spinal reflexes. En: Desmedt JE (editor). *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 3. Karger, Basilea, Suiza. 1973; 761-766.
- 185.-Simons RC. The resolution of the Latah paradox. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 195-206.
- 186.-Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 359: 45-48.
- 187.-Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 1998; 21: 428-433.
- 188.-Steele JC, Richardson JC, Olszewski 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: 333-359.

- 189.-Stell R, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The audiogenic startle response in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 723-730.
- 190.-Stevens H. Jumping Frenchmen of Maine. *Myriachit. Arch Neurol* 1965; 12: 311-314.
- 191.-Strauss H. Das Zusammenschrecken: Experimentel kinomatographische Studie zur Physiologie und Pathophysiologie der Reaktivbewegungen. *J Psychol Neurol (Lpz)* 1929; 39: 111-232.
- 192.-Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson M. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 192-200.
- 193.-Swerdlow NR. Startle in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 935-936.
- 194.-Taylor JR, Elsworth JD, Lawrence MS, Sladek JR Jr, Roth RH, Redmond DE Jr. Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Exp Neurol*. 1999; 158: 214-20.

- 195.-Teichner WH, Krebs MJ. Laws of the simple visual reaction time. *Psychol Rev* 1972; 79: 344-358.
- 196.-Terao Y, Ugawa Y, Suzuki M, Sakai K, Hanajima R, Gamba-Shimizu K, Kanazawa I. Shortening of simple reaction time by peripheral electrical and submotor-threshold magnetic cortical stimulation. *Exp Brain Res* 1997; 115: 541-545.
- 197.-Thomson PD, Colebatch JG, Brown P, Rothwell JC, Day BL, Obeso JA, Marsden CD. Voluntary stimulus-sensitive jerks and jumps mimicking myoclonus or pathological startle syndromes. *Mov Disord* 1992; 3: 257-262.
- 198.-Tolosa E, Montserrat L, Bayés A. Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1988; 3: 61-69
- 199.-Tolosa E, Santamaría J. Parkinsonism and basal ganglia infarcts. *Neurology* 1984; 34: 1.516-1.518
- 200.-Tolosa E, Valldeoriola F, Martí MJ. Clinical diagnosis and diagnostic criteria of progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm* 1994; (suplemento) 42: 15-31.

- 201.-Tolosa E, Valdeoriola F, Cruz-Sánchez F. Progressive supranuclear palsy: clinical and pathological diagnosis. *Eur J Neurol* 1995; 2: 259-273.
- 202.-Tolosa E, Valdeoriola F. Progressive supranuclear palsy. En: *Parkinson's disease and movement disorders*. Eds. Jankovic J, Tolosa E. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998: 221-244.
- 203.-Tolosa E Valls-Solé J,. Brainstem reflexes and functions in patients with movement disorders. En: *Brainstem Reflexes and Functions*. Eds. Valls-Solé J, Tolosa E. Litofinter, Madrid 1998: 189-202.
- 204.-Topper R, Schwarz M, Lange HW, Hefter H, Noth J. Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 920-928.
- 205.-Trigo JA, Gruart A. Fisiología del sistema motor del ojo. *Rev Neurol* 2001; 32: 755-761.
- 206.-Trontelj M, Trontelj J. Reflex arc of the first component of the human blink reflex; a single motoneurone study. *J Neurol Psychiat* 1978; 41: 538-547.

- 207.-Valdeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa ES, Martí MJ. Striated anal sphincter denervation in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 1995; 10: 550-555.
- 208.-Valdeoriola F, Tolosa E, Valls-Solé J. Differential diagnosis and clinical diagnostic criteria of progressive supranuclear palsy. En: *Advances in Neurology* Vol.69. Parkinson´s disease. Eds: Battistin L, Scarlato G, Caraceni T, Ruggieri S. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 405-412
- 209.-Valls-Solé J, Tolosa ES. Blink reflex excitability recovery cycle in hemifacial spasm. *Neurology* 1989; 39: 1061-1066.
- 210.-Valls-Solé J, Cammarota A, Alvarez R, Hallett M. Orbicularis oculi responses to stimulation of nerve afferents from upper and lower limbs in normal humans. *Brain Res*, 1994; 650: 313-316.
- 211.-Valls-Solé J, Lou JS, Hallett M. Brainstem reflexes in patients with olivopontocerebellar atrophy. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1439-1448.
- 212.-Valls-Solé, Hallett M, Alvarez R. Postpulse effects on blink reflex responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 93: 421-427.

- 213.-Valls-Solé, Gómez-Wong E. Paired stimuli and the blink reflex: prepulse and postpulse effects. En: Recent advances in Clinical Neurophysiology. Editores: Kimura J, Shibasaki H. Elsevier Science, 1996: 625-629.
- 214.-Valls-Solé J. Acoustic and somatosensory prepulse modulation of the blink reflex and the startle reaction. En: Brainstem Reflexes and Functions. Eds. Valls-Solé J, Tolosa E. Litofinter, Madrid 1998: 119-132.
- 215.-Valls-Solé J, Valdeoriola F, Molinuevo JL, Cossu G, Nobbe F. Prepulse modulation of the startle reaction and the blink reflex in normal human subjects. Exp Brain Res 1999a; 129: 49-56.
- 216.- Valls-Solé J, Veciana M, Serra J, Cruccu G, Romaniello A. Prepulse inhibition of the blink reflex by laser stimuli in normal humans. Neurosci Letters 1999b; 286; 79-82
- 217.- Valls-Solé J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. Neurophysiol Clin 2000; 30: 352-367.

- 218.-Veciana M, Valls-Solé J, Valdeoriola F, Muñoz JE, Tolosa E. Startle effects on the R-R interval in normal controls and patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2000; 15 (supl. 3): 78.
- 219.-Vergouwe MN, Tijssen MA, Shiang R, van Dijk JG, al Shahwan S, Ophoff RA, Frants RR Hyperekplexia-like syndromes without mutations in the GLRA1 gene. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99:172-178.
- 220.-Vidailhet M, Rothwell JC, Thompson PD, Lees AJ, Marsden CD. The auditory startle response in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome and Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 1181-1192.
- 221.-Voordecker Ph, Mavroudakis N, Blečić S, Hildebrand J, Zegers de Beyl D. Audiogenic startle in acute hemiplegia. *Neurology* 1997; 49: 470-473.
- 222.-Wenning GK, Tisson F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-147.
- 223.-Wilkins DE, Hallett M, Wess MM. Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. *Brain* 1986; 109: 561-573.

- 224.-Woods DL, Knight RT, Neville HJ. Bitemporal lesions dissociate auditory evoked potentials and perception. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 57: 208-220.
- 225.-Yeomans JS, Rosen JB, Barbeau J, Davis M. Double-pulse stimulation of startle-like responses in rats:refractory periods and temporal summation. *Brain Res* 1989; 486: 147-158.
- 226.-Yeomans JS, Frankland PW. The acoustic startle reflex: neurons and connections. *Brain Res Rew* 1996; 21: 301-304.
- 227.-Young AB, Penney JB. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. En Jankovic J, Tolosa E (eds): *Parkinson's disease and movement disorders*. Williams and Wilkins, Baltimore. 1993: 1-13.
- 228.-Zweig RM, Whitehouse PJ, Casanova MF, Walker LC, Jankel WR, Price DL. Loss of pedunculo-pontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1987; 22: 18-25.