

## AVANCES RECIENTES EN EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON. REVISION

**Dr. Ernesto Bonilla**

*Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.*

Desde que publicamos nuestra última revisión sobre el tema (26) ha ocurrido una verdadera explosión en la productividad científica orientada hacia el escudriñamiento de la etiopatogenia de esta enfermedad. En este estudio trataré de esbozar los aspectos que considero más resaltantes y de mayor proyección futurista.

### **A) Bioquímica**

Las alteraciones en el metabolismo de las monoaminas, observadas en la Enfermedad de Huntington, son muy complejas y, seguramente, resultantes del daño estructural de las neuronas responsables de la síntesis y liberación de las mismas, así como de las neuronas receptoras de esos neurotransmisores (13).

**Acetilcolina.** Estudios recientes han demostrado una disminución en la actividad de la colina acetil transferasa y valores normales de la acetilcolinesterasa en el cerebro de pacientes coreicos, especialmente en la región rostromedial del núcleo caudado (5, 20) y en el putamen (126). Además, la concentración de los receptores muscarínicos cerebrales también se encuentra descendida en esta enfermedad (53, 64). Como resultado de estas alteraciones se produce una disminución funcional del sistema colinérgico. El éxito parcial observado en algunos pacientes tratados con lecitina, colina o fisostigmina, se explicaría en base a estos hallazgos (4, 12, 73).

**Dopamina.** Las evidencias clínicas y experimentales, indicativas de la importancia de las catecolaminas en la producción de los movimientos coreicos, son innumerables (25, 26). Sin embargo, existen trabajos en los cuales se reportan valores diferentes de la concentración de dopamina en el estriado. En efecto, Bernheimer y col (18) observaron un déficit de dopamina en el putamen, pallidum y sustancia negra en 10 casos de Corea. Bird e Iversen (20), al estudiar 22 casos, encontraron concentraciones normales de dopamina en el estriado. Por otra parte, Spokes (114) comprobó incrementos significativos de la concentración de dopamina en el caudado, putamen, sustancia negra, pallidum y nucleus accumbens, en 50 casos de la enfermedad, y dedujo que la causa más probable de este hallazgo es la destrucción celular del caudado, con persistencia de un sistema dopaminérgico nigroestriado intacto. Bird (22) reportó un aumento en la actividad de la hidroxilasa de la tirosina, enzima limitante de la tasa de producción de las catecolaminas, en la sustancia negra de enfermos coreicos.

Disímiles resultados también se han reportado con relación a los niveles de ácido homovanílico en el líquido cefalorraquídeo. Varios autores han encontrado valores normales (4, 24, 72). Sin embargo, en algunos trabajos se han reportado concentraciones reducidas (41, 48).

A la luz de estos hallazgos, la disfunción del sistema extrapiramidal en la Enfermedad de Huntington no puede ser atribuída a una hiperactividad absoluta del sistema dopaminérgico nigroestriado (114). Es posible que exista una hiperactividad relativa, resultante del déficit funcional colinérgico (11) o de la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos post-sinápticos del cuerpo estriado (71). En vista de que la densidad de los receptores dopaminérgicos del estriado está disminuída en la Enfermedad de Huntington (109), es más probable que la hiperactividad dopaminérgica relativa sea debida a la pérdida del neurotransmisor que normalmente se opone a la acción de la dopamina.

Barbeau (13) ha expresado dudas en relación a la localización predominantemente estriatal de las causas del signo corea. En efecto, las lesiones selectivas de las regiones hipotalámicas anterior y posterior, han permitido delinear las funciones cinéticas del sistema mesolímbico dopaminérgico (actividad locomotriz) y las discinesias de origen estriatal (conducta estereotipada) (111). Se ha demostrado que la apomorfina es captada por el sistema mesolímbico, por lo menos, en la misma proporción que en el estriado (38). Por otra parte, la ablación del bulbo olfatorio elimina las estereotipias producidas por la apomorfina (13), en tanto que las lesiones hipotalámicas bilaterales producen una hipocinesia acentuada que mejora con la administración de apomorfina (39). Basado en esos estudios, Barbeau (13) ha sugerido que los receptores supersensitivos postulados por

Klawans (71) estarían situados en la vía mesolímbica y que su estimulación contribuiría, junto con la hipofunción estriatal y estriatonigral, a la producción de la corea. Este signo, inicialmente considerado de origen estriatal puro, sería el resultado del imbalance funcional entre las áreas mesolímbicas y estriadas.

**GABA.** Niveles subnormales de GABA han sido demostrados por Perry y col (100) y Urquhart y col (124) en la sustancia negra, putamen, pallidum y núcleo caudado de pacientes coreicos. Las concentraciones de GABA en el líquido cefalorraquídeo (9, 58) y la actividad de la descarboxilasa glutámica en el cerebro de enfermos coreicos (20, 87, 115) también se han encontrado descendidas.

Se han reportado valores normales (53) o disminuídos (81, 82, 110) de la fijación de GABA a los receptores GABA-érgicos en el núcleo caudado de pacientes coreicos, en tanto que en la sustancia negra las cifras son superiores a las observadas en los controles (53), lo cual refleja cierto grado de "supersensibilidad por denervación", resultante del descenso en la actividad GABA-érgica estriatonigral. Una mayor afinidad por GABA se ha demostrado también en el cerebelo de pacientes coreicos, a pesar de los pocos cambios neuropatológicos que se han observado en esta región (81). Sin embargo, en un estudio reciente Olsen y col (97) no encontraron diferencias significativas en la fijación de H<sup>3</sup>-GABA en la sustancia negra, la corteza frontal y el cerebelo, de pacientes coreicos y controles normales. En el cuerpo estriado, si observaron una disminución de esta fijación, debida seguramente a la pérdida neuronal característica de esta enfermedad. Es posible que las divergencias observadas sean el resultado de los diferentes métodos utilizados para la preparación de las membranas y expresión de las diferencias en la actividad de los inhibidores endógenos tanto en los enfermos como en los controles (60, 66, 118).

**Serotonina.** Diversas evidencias parecen indicar que, en la Corea de Huntington, el metabolismo de la serotonina es normal (102). Bernheimer y Hornykiewicz (17) estudiaron cuatro casos en los cuales encontraron concentraciones normales de serotonina en el cuerpo estriado. Por el contrario, Bird (22) refirió que, en un número mayor de enfermos, Curzon detectó un aumento en la concentración de serotonina en el caudado. Este incremento era inversamente proporcional al descenso observado en la actividad de la descarboxilasa glutámica. Como muchos terminales sinápticos de neuronas serotoninérgicas se localizan en el estriado, el incremento en la concentración de serotonina, observado en esta región, sería producido por los mismos factores que se han considerado responsables del aumento de los niveles tisulares de dopamina. Además, se ha demostrado

que la densidad de los receptores serotoninérgicos está reducida en el cuerpo estriado de pacientes coreicos (53).

Ya hemos señalado previamente (26), que el estudio del contenido del ácido 5-hidroxiindolacético en orina y en líquido cefalorraquídeo, no ha revelado ninguna anomalía.

Recientemente, Belendiuk y col (16) encontraron un aumento en la concentración de serotonina sanguínea y en la actividad de la monoaminooxidasa plaquetaria, en más de 24 casos de la enfermedad. Estas alteraciones no guardaban relación con la edad, tiempo de aparición de los síntomas, gravedad o medicación utilizada. Sin embargo, observaron una relación muy marcada entre las concentraciones de triptofano plasmático y la severidad de la enfermedad. En efecto, los niveles plasmáticos de triptofano total descendían al mismo tiempo que se producía un incremento de la severidad, mientras que el porcentaje de triptofano libre aumentó paralelamente al incremento de los síntomas. La significación de estos hallazgos se desconoce.

**Norepinefrina.** A pesar de que en el cuerpo estriado se ha reportado una baja concentración de norepinefrina (54) esta región contiene un elevado nivel de receptores alfa y beta adrenérgicos (8, 123). Estudios farmacológicos realizados en animales parecen indicar que los índices conductuales, considerados como representativos de actividad dopaminérgica (hipermotilidad, catalepsia, rotaciones corporales), pueden ser influenciados por la actividad noradrenérgica (3, 65, 105, 128). Por otra parte, el nucleus accumbens, que interviene en la regulación de la conducta motora (2), contiene una concentración elevada de norepinefrina y de receptores adrenérgicos (54, 123).

En la Enfermedad de Huntington no se han reportado anomalías en la concentración cerebral de norepinefrina (17). Nutt y col (95) estudiaron el efecto de la timoxamina (antagonista alfa adrenérgico central) y del propanolol (antagonista beta adrenérgico) en pacientes con Enfermedad de Huntington. Encontraron que, no obstante su acción central, la timoxamina no reduce la corea. Es decir, el sistema alfa adrenérgico no parece desempeñar un papel importante en la patogenia de esta enfermedad. El propanolol tampoco alteró la capacidad funcional de los pacientes, aunque produjo un discreto descenso de los movimientos coreicos.

**Sustancia P.** Este polipéptido, constituido por 11 aminoácidos, ha sido localizado en la sustancia negra, en terminales sinápticos de neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en el cuerpo estriado (67). Se ha demostrado una disminución en la concentración de este compuesto, tanto

en la pars compacta como en la pars reticulata de la sustancia negra, así como en el segmento interno del globo pálido de pacientes coreicos. Estos hallazgos son, muy posiblemente, debidos a la destrucción de las neuronas del estriado (68).

La sustancia P parece desempeñar un papel importante en el funcionamiento del sistema extrapiramidal. Su administración intranigral produce una sensibilización a las acciones de la dopamina sobre la actividad motora, semejante a la encontrada en la Enfermedad de Huntington. Por eso se ha sugerido que la sustancia P está involucrada en la fisiopatología de esta enfermedad. En efecto, a pesar de que su concentración está descendida en la Corea, los niveles de GABA disminuyen mucho más, originándose una preponderancia relativa de la sustancia P que afectaría la actividad dopaminérgica produciéndose, como consecuencia, las manifestaciones motoras huntingtonianas (51).

**Encefalinas.** Una importante vía encefalinérgica existe en el cuerpo estriado. Los cuerpos neuronales se localizan en el caudado y putamen y los terminales sinápticos en el globo pálido (47). Estudios realizados en cerebros humanos han demostrado la presencia de un denso sistema de fibras encefalinérgicas en el globo pálido (46).

La concentración de met-enkefalina está reducida en el pallidum y en la sustancia negra de pacientes coreicos (7). A pesar de la escasa información existente sobre la importancia de las encefalinas, estudios recientes sugieren que ellas pudieran actuar modulando el recambio de la dopamina y la acetilcolina (57). De allí que se piense que el incremento reportado por algunos, de la concentración de dopamina en el caudado de pacientes coreicos, sea debido, en parte, a las alteraciones en los sistemas encefalinérgicos estriatales y nigrales (7).

**Angiotensina.** La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es una dipeptidil peptidasa que transforma el decapeptido inactivo angiotensina I en el octapéptido activo angiotensina II (7). ECA tiene una distribución topográfica irregular en el cerebro, observándose las mayores actividades en el cuerpo estriado y en la sustancia negra (6, 107, 127).

En la Enfermedad de Huntington se ha reportado una reducción marcada en la actividad de la ECA en la pars reticulata y un descenso menos acentuado, pero estadísticamente significativo, en el caudado, putamen, nucleus accumbens, pallidum y pars compacta de la sustancia negra (7). En base a estas evidencias, se ha concluído que la mayor parte la actividad de ECA en la sustancia negra se encuentra en terminales sinápticos de neu-

ronas estriatonigrales. Desafortunadamente, poco se sabe sobre la función de ECA en esta vía estriatonigral.

**Alteraciones Neuroendocrinas.** En el hipotálamo de pacientes coreicos se ha observado una destrucción neuronal semejante a la reportada en otras regiones cerebrales. Las alteraciones microscópicas más notables son: hiper Cromasia neuronal, con retracción y pérdida de los núcleos supraóptico y ventromedial, así como lesiones estructurales marcadas en el núcleo lateral (32). El daño hipotalámico observado en la Corea de Huntington pudiera ser responsable del incremento de la fertilidad de las mujeres coreicas y del aumento de la libido, tanto en hombres como en mujeres. De hecho, la concentración de la hormona liberadora de gonadotropina se ha encontrado aumentada en la eminencia media del hipotálamo de pacientes del sexo femenino, pero no en los del sexo masculino (21). Por otra parte, Navas y col (93) no observaron diferencias significativas en las concentraciones séricas de los andrógenos Testosterona, Dihidrotestosterona y Androstenodiona entre los hombres coreicos y los controles.

La mayoría de los autores ha reportado niveles plasmáticos basales normales de la hormona del crecimiento (41, 49, 104, 106) y concentraciones elevadas de prolactina (40, 41). Este último hallazgo no se esperaría si la hipótesis de la excesiva actividad dopaminérgica en la Corea de Huntington fuese correcta.

Con el objeto de evaluar la veracidad del predominio dopaminérgico hipotalámico-pituitario en la Corea de Huntington, Hayden y Vinik (62) estudiaron la conducta de la prolactina y de la hormona del crecimiento, ante la inyección intramuscular de clorpromazina, y la respuesta de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) a la administración endovenosa de la hormona liberadora de tiotropina (TRH). Los valores basales de TSH fueron similares en controles y coreicos. En ambos la TRH produjo un aumento en los niveles de TSH pero en los controles el incremento fue mucho mayor que en los enfermos. No hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de  $T_3$  y  $T_4$ . Los valores basales de la hormona del crecimiento fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, a diferencia de la elevación observada en los controles, la clorpromazina produjo una disminución en los niveles de la hormona del crecimiento en los coreicos. Estos autores encontraron concentraciones bajas de prolactina en los enfermos y respuestas disminuídas ante la inyección de clorpromazina y TRH. Esta respuesta alterada a la clorpromazina, la cual actúa como bloqueadora del receptor dopaminérgico, sugiere que la actividad dopaminérgica, por lo menos en el hipotálamo, está aumentada en la Enfermedad de Huntington. Por otro lado, 11 de los 23 descendientes (primera generación) clínica-

mente normales, tuvieron también una respuesta anormal de la prolactina después de la administración de clorpromazina.

## B) Modelos experimentales de la Enfermedad de Huntington

La inyección de ácido kaínico (análogo rígido del ácido glutámico), directamente en el estriado de la rata, produce cambios histológicos y bioquímicos semejantes a los observados en el sistema nigroestriado de pacientes coreicos (43, 86). Histológicamente se produce pérdida de las interneuronas del estriado y de las vías estriatopalidal y estriatonigral. Se observa también una completa desaparición de los cuerpos neuronales, en el sitio de la inyección, junto con daños menores, pero más selectivos en partes más lejanas del neostriado. Las pérdidas neuronales producidas después de la administración del ácido kaínico son más completas que las observadas en la Corea porque en esta última las neuronas estriatales mayores generalmente están ilesas. Sin embargo, en la variante rígida o Westphal de la Enfermedad de Huntington sí se observan cambios neuropatológicos severos, semejantes a los producidos por el kainato. En la sustancia negra prácticamente no ocurren cambios histológicos después de la administración intraestriatal de kainato, pero las alteraciones neuroquímicas sí ocurren en esta región al igual que en la Corea (89). Los estudios realizados con el microscopio electrónico confirman las observaciones con el microscopio de luz: pérdida total de las neuronas intrínsecas con preservación de los axones mielinizados que, presumiblemente, son fibras de la cápsula interna. Aunque los botones sinápticos terminales sobreviven, solamente permanecen los fragmentos de las neuronas postsinápticas degeneradas unidos a dichos terminales. La oligodendroglia y las fibras corticofugales mielinadas permanecen inalteradas (44). Las observaciones al microscopio electrónico confirman la degeneración de las neuronas intrínsecas, incluyendo dendritas, cuerpo neuronal, axones y terminales sinápticos mientras que los axones de las neuronas extrínsecas permanecen inalterados (61).

Los cambios bioquímicos producidos en la Corea de Huntington y después de la administración intraestriatal de ácido kaínico, reflejan las pérdidas neuronales ocasionadas. En efecto, en ambos casos se observa una disminución en la concentración de GABA, acetilcolina, sustancia P, encefalina y de la enzima convertidora de la angiotensina. En las dos condiciones permanecen intactos los axones mielinados de la cápsula interna, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y los terminales sinápticos de esas neuronas. Los niveles de serotonina son normales, pero la cantidad de los receptores serotoninérgicos disminuye al igual que los muscarínicos y gabaérgicos. En la sustancia negra, las concentraciones de la sustancia P y de GABA, así como la actividad de la descarboxilasa glutámica, están disminuídas en los dos procesos.

Después de la inyección bilateral de ácido kaínico, las ratas no presentan movimientos coreiformes. Sin embargo, se produce un incremento de su actividad nocturna (55) y una respuesta locomotora aumentada después de la administración de anfetamina (89). La interpretación de estos estudios debe ser hecha con mucho cuidado, ya que las inyecciones intraestriales de kainato, en ciertas condiciones, puede producir alteraciones en otras áreas, tales como la corteza cerebral y el hipocampo.

Olney y col (96) han sugerido que los efectos tóxicos del ácido glutámico y de sus análogos como el ácido kaínico, son debidos a su acción excitadora sobre el receptor glutamatérgico lo cual conduce a la muerte celular. Sin embargo, para que este efecto tóxico se produzca, es necesario que la inervación glutamatérgica permanezca intacta (23, 88), por lo que se ha propuesto que debe haber alguna interacción o cooperación entre esta sustancia y las sinapsis glutamatérgicas. McGeer y col (89) creen que el kainato actúa sobre un receptor extrasináptico y de esta manera, potencia la acción del glutamato sobre el receptor postsináptico. No puede ser descartada la posibilidad de que otros neurotransmisores estén involucrados en este proceso. De hecho, el ácido kaínico altera la sensibilidad neuronal al influjo aferente permitiendo, de esta manera, que otros neurotransmisores produzcan efectos letales sobre las neuronas postsinápticas (45).

En resumen, muchos de los cambios producidos por la inyección intraestriatal de ácido kaínico se observan en la Enfermedad de Huntington, con excepción del incremento en la captación de  $H^3$ -GABA (113) y el aumento en la actividad de la catecoloximetiltransferasa en el cuerpo estriado (69) de ratas tratadas con kainato.

Recientemente, Borison y Diamond (29) produjeron una disminución marcada de las concentraciones estriales y nigrales de GABA mediante la administración intranigral de alilglicina, la cual actúa inhibiendo la descarboxilasa glutámica. En estos animales describieron movimientos semejantes a los coreicos. Observaron, además, una potenciación de los movimientos producidos por la anfetamina y el antagonismo de los mismos, con apomorfina. Estos efectos son semejantes a los causados por estas drogas en la Enfermedad de Huntington (119).

### C) Alteraciones de la membrana celular

En los últimos años se ha cambiado radicalmente la orientación del proceso investigativo dirigido a la determinación de la etiopatogenia de la Corea. Los estudios bioquímicos, en gran medida, han confirmado las alteraciones estructurales de los ganglios basales y han conducido a un

mayor entendimiento de las relaciones entre las neuronas dopaminérgicas y colinérgicas del cuerpo estriado, así como de las vías nigroestriadas y estriatonigrales. Sin embargo, la mayoría de los cambios bioquímicos observados parecen ser consecuencia de la muerte celular y no han llevado a la determinación del efecto genético primario. Como en los errores ingé- nitos del metabolismo el trastorno originario puede expresarse en órganos y tejidos, no obstante no presentar éstos ninguna anomalía funcional, se cambió la estrategia seguida hasta ahora, para dedicar mayores esfuerzos al estudio de los tejidos de mayor accesibilidad como la sangre y la piel.

Menkes y Stein (90) estudiaron las características del crecimiento, en cultivos, de fibroblastos de pacientes coreicos. Demostraron una disminución del período vital de los fibroblastos y sugirieron que esta alteración era debida al envejecimiento acelerado de los mismos, en forma análoga a la degeneración prematura de los ganglios basales y otras regiones cerebrales, observada en la Enfermedad de Huntington. En estudios ulteriores se ha reportado una tasa normal del crecimiento inicial, pero una densidad celular máxima considerablemente mayor en la fase estacionaria del crecimiento (15, 59, 70, 80).

Tourian y Hung (120) observaron que, en presencia de un medio de cultivo deficiente, suplementado con glutamina, los fibroblastos de pacientes coreicos se alargan y su viabilidad disminuye. Al administrar glucosamina, las células se normalizan. También demostraron que los fibroblastos de coreicos, al crecer en un medio nutricionalmente definido, en presencia de una fracción macromolecular de suero, se adhieren pobremente a los platos plásticos de cultivo. Este defecto en la adhesión pudo ser corregido parcialmente cuando la fracción macromolecular de suero se suplementó con N-acetilglucosamina o cuando se utilizó suero completo, no filtrado (121). Estos estudios sugieren que el error metabólico primario es un defecto del metabolismo de la glucosamina. Turian y Hung piensan que la actividad de la fructosa-6-P glutamina transamidasa está disminuída en esta enfermedad. Estas anomalías en el metabolismo de los carbohidratos conducirían a una alteración de las glicoproteínas de la membrana celular.

Butterfield y col (33, 34), mediante estudios de resonancia electrónica, observaron transformaciones en el estado físico de las proteínas de las membranas de eritrocitos de enfermos de Huntington, sin cambios aparentes en la fluidez lipídica. Utilizando el microscopio electrónico, demostraron un incremento del número de estomatocitos hallazgo éste que sugiere la existencia de una respuesta alterada a la fijación por parte de la membrana (85). Los ensayos bioquímicos practicados revelaron un aumento en la actividad de la ATP-asa, dependiente de sodio y potasio, en los eritrocitos de los coreicos (36). El mismo grupo de investigadores

demostró una respuesta diferencial a GABA por parte de las membranas eritrocitarias de estos pacientes (35). En sus estudios de resonancia eléctrica, observaron que la adición de GABA transformó el estado físico de las proteínas de la membrana eritrocitaria en los coreicos en forma tal que la hizo indistinguible de los controles normales (37). Todos estos hallazgos parecen establecer la existencia de una anomalía generalizada de la función de la membrana, pero no permiten concluir acerca del tipo de compuesto involucrado (carbohidratos, lípidos o proteínas).

Diez-Ewald y col (52) estudiaron 13 pacientes en los cuales hallaron un descenso significativo en la agregación plaquetaria cuando utilizaron epinefrina, ADP y colágeno como inductores. La captación de serotonina por las plaquetas fue normal. Cuando se usó ADP como estimulante de la agregación, la liberación de serotonina disminuyó. Concluyeron que el defecto, en esta reacción de liberación, pudiera encontrarse en cualquiera de las etapas, desde la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana, por efecto del inductor, hasta la segunda fase de la agregación. Niveles elevados de AMP-cíclico también pueden inhibir las reacciones plaquetarias (112). Sin embargo, en pacientes coreicos, tanto las concentraciones de AMP-cíclico como la actividad de la adenilato ciclasa plaquetaria son normales (28). De allí que creamos que en la Enfermedad de Huntington, el factor causal de estas alteraciones en el funcionalismo plaquetario sea una anomalía específica, probablemente de una lipoproteína de la membrana celular.

Los gangliósidos son compuestos representados por un grupo de glicolípidos acídicos que contienen ácido siálico. Se localizan en elevadas concentraciones en el sistema nervioso (79) constituyendo parte importante de la membrana celular en la cual actúan como receptores de varios agentes biológicamente activos (56). Bernheimer y col (19), utilizando cerebros de pacientes coreicos, demostraron un descenso significativo de la concentración de los gangliósidos así como una alteración en la distribución porcentual de los mismos. En efecto, observaron un incremento marcado en el porcentaje de GD3 en el cuerpo estriado. Si estas alteraciones fuesen demostradas en regiones cerebrales no afectadas por la degeneración celular, podría especularse sobre la posibilidad de que una anomalía en el metabolismo de los gangliósidos, sería un factor determinante del proceso degenerativo observado en la Enfermedad de Huntington.

#### **CH) Detección presintomática de la Corea de Huntington**

No existe ningún ensayo que permita el diagnóstico presintomático de la Corea de Huntington. Sin embargo, algunos de los procedimientos que se están investigando, podrían conducir a la identificación, en sujetos

con riesgo de sufrir la enfermedad, de los individuos que tienen el gen anormal y de aquellos que no lo heredaron. Varios investigadores han cuestionado el valor de estos ensayos ya que no existe ninguna forma de tratar o detener la progresión de la enfermedad (63, 117). Otros, por el contrario, los consideran de gran importancia desde el punto de vista de la asesoría genética, ya que una prueba de esta naturaleza les permitiría, a las personas con riesgo, planificar sus familias más realísticamente; además, el diagnóstico presintomático plantearía la posibilidad de que, si algunos factores ambientales fuesen precipitantes del comienzo de los síntomas y signos, el control de esos factores permitiría que las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se manifestasen lo más tardíamente posible (30). En general, las personas con riesgo están a favor de la búsqueda de un ensayo de predicción (14, 116).

Para el logro de un método de diagnóstico presintomático de la Corea se han utilizado diversos procedimientos: electroencefalografía, análisis de dermatoglifos, pruebas psicológicas, citogenéticas, bioquímicas, fisiológicas, investigaciones neurológicas, estudio de cultivos celulares, análisis de las membranas, tomografía axial computarizada, ensayos de sobrecarga bioquímica e investigaciones endocrinológicas e inmunológicas. En varios de estos estudios no se han demostrado diferencias significativas entre los enfermos y los controles (108). Por ejemplo, la investigación dermatoglífica no ha revelado ninguna anomalía en los pacientes (10, 76, 77). Se ha reportado que la captación de dopamina por las plaquetas, está significativamente aumentada en los coreicos (1); sin embargo, esta diferencia no ha sido confirmada en estudios posteriores (27, 98).

Algunos trabajos en los cuales se han reportado diferencias entre pacientes coreicos y controles normales, no han detectado anomalías en los sujetos con riesgo de sufrir la enfermedad. Este es el caso de la tomografía axial computarizada (94). A pesar de originales y promisorios resultados, los hallazgos electroencefalográficos no son de valor para el diagnóstico presintomático (50). Las investigaciones sobre cultivos de fibroblastos y análisis de las membranas celulares, no han sido extendidas a los sujetos con riesgo.

Existe un tercer grupo de reportes en los cuales se han demostrado diferencias entre enfermos y controles, las cuales son reflejadas cuantitativamente en los descendientes de los pacientes. El parámetro investigado tiene una distribución, en personas con riesgo, que por un lado se confunde con los niveles observados en los controles normales y, por el otro, con los encontrados en los coreicos. Tales hallazgos pueden reflejar el hecho de que el grupo con riesgo contiene víctimas de la Enfermedad de Huntington en las etapas iniciales del desarrollo de la enfermedad, cuando

aún no es posible identificarla clínicamente. En un estudio de 88 personas con riesgo, que habían sido examinadas 15 a 20 años antes, Lyle y Gottesman<sup>(83)</sup> encontraron diferencias en los coeficientes intelectuales entre 28 personas que desarrollaron la enfermedad y 60 que permanecieron asintomáticos. En general, los coeficientes tendrían a ser menores a medida que el momento de aparición de la enfermedad se hacía más cercano. Manyam y col<sup>(84)</sup> determinaron los niveles de GABA en líquido cefalorraquídeo de 22 individuos con riesgo, seis pacientes y cinco controles. Nueve de los sujetos con riesgo, tuvieron cifras normales y en trece se reportaron valores por debajo del rango normal. Estos hallazgos, que podrían ser de valor para el diagnóstico presintomático, han sido subestimados por algunos autores, dadas las dificultades que impiden determinar las concentraciones de GABA en LCR con la exactitud y sensibilidad requeridas, utilizando las técnicas actualmente en boga<sup>(101)</sup>.

Las características de los movimientos oculares conjugados han sido examinadas en 28 sujetos con riesgo y en 10 de ellos se observaron anomalías similares a las comprobadas en los coreicos<sup>(103)</sup>. Temblores musculares aberrantes se han demostrado en 5 de 15 sujetos con riesgo, utilizando un acelerómetro unido al dorso de la mano<sup>(92)</sup>. Recientemente, Moshell y col<sup>(91)</sup> observaron que los cultivos de linfocitos de 4 pacientes coreicos, y de 2 de 5 personas con riesgo, eran anormalmente sensibles a los efectos letales de los rayos X. Para determinar su valor de predicción, se hace necesario estudiar un mayor número de sujetos con riesgo.

Klawans y col<sup>(74)</sup> administraron dosis progresiva de L-dopa a 30 personas con riesgo y 24 controles. Diez de las personas con riesgo desarrollaron corea facial o discinesias de las extremidades, que desaparecieron rápidamente al suspender el tratamiento. Ninguno de los controles presentó esta reacción. En fecha posterior, Klawans<sup>(75)</sup> reportó que de los 10 sujetos que desarrollaron movimientos anormales, dos fueron confirmados con el diagnóstico definitivo de Corea de Huntington. De las personas con riesgo que no respondieron en el estudio inicial, ninguna había presentado síntomas de la enfermedad. Estos estudios, han dado origen a fuertes controversias de carácter ético, particularmente por las alteraciones psicológicas que podrían presentarse en los individuos que resultasen positivos. Por otro lado, se ha sugerido que la administración de L-Dopa pudiera precipitar la aparición de la Enfermedad de Huntington en los transportadores del gen.

La posibilidad de detectar el gen responsable de la Corea, a través de análisis de las relaciones de ligamiento genético<sup>(31, 99, 125)</sup> o mediante estudios de DNA recombinante, ha abierto un amplio campo de estudio que, en corto plazo, rendirá los frutos esperados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AMINOFF MJ, TRENCHARD A, TURNER P, WOOD WG, HILLS M: Plasma uptake of dopamine and 5-hydroxytryptamine and plasma catecholamines levels in patients with Huntington's Chorea. *The Lancet* 2: 1115-1116, 1974.
- 2- ANDEN NE, JOHNELS B: Effect of local application of apomorphine to the corpus striatum and to the nucleus accumbens on the reserpine induced rigidity in rats. *Brain Res* 133: 386-389, 1977.
- 3- ANDEN NE, STROMBOM U, SVENSSON TH: Locomotor stimulation by L-dopa: Relative importance of noradrenaline receptor activation. *Psychopharmacology* 54: 243-248, 1977.
- 4- AQUILONIUS S, SJOSTROM R: Cholinergic and dopaminergic mechanism in Huntington's Chorea. *Life Sci* 10: 405-414, 1971.
- 5- AQUILONIUS S, ECKERNAS SA, SUNDWALL A: Regional distribution of choline acetyltransferase in the human brain: changes in Huntington's Chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 38: 669-677, 1975.
- 6- ARREGUI A, EMSON PC, SPOKES EG: Angiotension-converting enzyme in substantia nigra: Reduction of activity in Huntington's disease and after intrastriatal kainic acid in rat. *Eur J Pharmacol* 52: 121-124, 1978.
- 7- ARREGUI A, IVERSEN LL, SPOKES EGS, EMSON PC: Alterations in Postmortem brain Angiotensin Converting Enzyme activity and some neuropeptides in Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 517-525, 1979.
- 8- ATLAS P, MELAMED E: Direct mapping of beta adrenergic receptors in the rat central nervous system by a novel fluorescent beta-blocker. *Brain Res* 150: 377-386, 1978.
- 9- BALA MANYAM NV, HARE TA, KATS L: Cerebrospinal fluid GABA levels in Huntington's disease, "at risk" for Huntington's disease, and normal controls. *Adv Neurol* 23: 547-556, 1979.
- 10- BARBEAU A, TRUDEAU JG, COITEUX C: Fingerprint patterns in Huntington's chorea and Parkinson's disease. *Canad Med Ass J* 92: 514, 1965.
- 11- BARBEAU A: The biochemistry of Huntington's Chorea: Recent developments. *Psych Forum* 4: 8-15, 1973.

- 12- BARBEAU A: Emerging treatments: Replacement therapy with choline or lecithin in neurological diseases. *Can J Neurol Sci* 5: 157-160, 1978.
- 13- BARBEAU A: Update on the biochemistry of Huntington's Chorea. *Adv Neurol* 23: 449-461, 1979.
- 14- BARETTE J, MARSDEN CD: Attitudes of families to some aspects of Huntington's Chorea. *Psychological Medicine* 9: 327, 1979.
- 15- BARKLEY DS, HARDIWIDJAJA S, MENKES JH: Abnormalities in growth of skin fibroblasts in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1: 426-430, 1977.
- 16- BELENDIUK K, BELENDIUK GW, FREEDMAN DX: Platelet serotonin and platelet MAO activity in individuals with Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 473-480, 1979.
- 17- BERNHEIMER H, HORNYKIEWICZ O: Brain amines in Huntington's Chorea. *Adv Neurol* 1: 525-531, 1973.
- 18- BERNHEIMER H, BIRKMAYER W, HORNYKIEWICZ O, JELLINGER K, SEITELBERGER F: Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20: 415-455, 1973.
- 19- BERNHEIMER H, SPERK G, PRICE KS, HORNYKIEWICZ O: Brain gangliosides in Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 463-471, 1979.
- 20- BIRD ED, IVERSEN LL: Huntington's chorea. Postmortem measurement of glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase and dopamine in basal ganglia. *Brain* 97: 457-472, 1974.
- 21- BIRD ED: Neuroendocrine changes in Huntington's disease. An Overview. *Adv Neurol* 23: 291-297, 1979.
- 22- BIRD ED: Chemical pathology of Huntington's disease. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 20: 533-551, 1980.
- 23- BIZIERE K, COYLE JT: Influence of cortico-striatal afferents on striatal kainic acid neurotoxicity. *Neurosci Lett* 8: 303-310, 1978.
- 24- BONILLA E, MOSQUEDA L, GUERRERO J: Acidos homovanílicos y 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo de pacientes de Corea de Huntington *Invest Clín* 16: 44-50, 1975.
- 25- BONILLA E: On the physiopatology of Huntington's Chorea. *Psych Forum* 6: 45-55, 1976.

- 26- BONILLA E: Aspectos bioquímicos de la Enfermedad de Huntington. Acta Cient Venezolana 28: 391-397, 1977.
- 27- BONILLA E, VARGAS-URRIBARRI N, NAVAS F: Uptake of <sup>14</sup>C-dopamine in platelets of Huntington's Chorea patients and symptomfree offspring. The Lancet 2: 161, 1978.
- 28- BONILLA E, KATIYAR R CHA, DIEZ-EWALD M: Normal adenylate cyclase activity in Huntington's Chorea. Experientia (en prensa).
- 29- BORISON RL, DIAMOND BI: A new animal model for Huntington's disease. Adv Neurol 23: 669-677, 1979.
- 30- BRACKENRIDGE CJ: Effect of climatic temperature on the age of onset of Huntington's chorea. J Neurol Neurosurg Psychiat 37: 297, 1974.
- 31- BRACKENRIDGE CJ, CASE J, CHIU E, PROPERT DN: A linkage study of the loci for Huntington's disease and some common polymorphic markers. Ann hum genet 42: 203- , 1978.
- 32- BRUYN GW: Neuropathological changes in Huntington's chorea. Adv Neurol 1: 399-403, 1973.
- 33- BUTTERFIELD DA, QUESWEIN JW, MARKESBERY WR: Electron spin resonance study of membrane protein alterations in erythrocytes in Huntington's disease. Nature 267: 453-455, 1977.
- 34- BUTTERFIELD DA, PRUNTY MJ, MARKESBERY WR: Electron spin resonance, hematological and deformability studies of erythrocytes from patients with Huntington's disease. Biochem Biophys Acta 551: 452-458, 1978.
- 35- BUTTERFIELD DA, BRADEN MI, MARKESBERY WR: Erythrocyte membrane alterations in Huntington's disease. Effects of gamma-aminobutyric acid. J Supramol Struct 9: 125-130, 1978.
- 36- BUTTERFIELD DA, OESWEIN JQ, PRUNTY MJ, HISLE KC, MARKESBERY WR: Increased sodium plus potassium adenosin-triphosphatase activity in erythrocyte membranes in Huntington's disease. Ann Neurol 4: 60-62, 1978.
- 37- BUTTERFIELD DA, MARKESBERY WR: Erythrocyte membrane alterations in Huntington's disease. Adv Neurol 23: 397-408, 1979.
- 38- BUTTERWORTH RF, POIGNANT JC, BARBEAU A: Apomorphine and piribedil in rats: Biochemical and pharmacologic studies. Adv Neurol 9: 307-326, 1975.

- 39- BUTTERWORTH RF, BELANGER F, BARBEAU A: Hypokinesia produced by anterolateral hypothalamic 6-hydroxydopamine lesions and its reversal by some antiparkinson drugs. *Pharm Biochem Behav* 8: 41-45, 1978.
- 40- CAINE E, KARTZINEL R, EBERT M, CARTER AC: Neuroendocrine function in Huntington's disease: Dopaminergic regulation of prolactin release. *Life Sci* 22: 911-918, 1978.
- 41- CARACENI T, PANERAI AE, PARATI EA, COCCHI D, MULLER EE: Altered growth hormone and prolactin responses to dopaminergic stimulation in Huntington's chorea. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 870-875, 1977.
- 42- CARACENI T, CALDERINI G, CONSOLAZIONE A, RIVA E, ALGERI S, GIROTTI R, SPREAFICO R, BRANCIFORTI A, DALL'OLIO A, MORSELLI L: Biochemical aspects of Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40: 581-587, 1977.
- 43- COYLE JT, SCHWARCZ R: Model for Huntington's chorea: Lesion of striatal neurons with kainic acid. *Nature* 263: 244-246, 1976.
- 44- COYLE JT, MCGEER EG, MCGEER PL, SCHWARCZ R: Neostriatal injections: A model for Huntington's chorea. In, kainic acid as a tool in Neurobiology. McGeer EG, Olney JW, McGeer PL, Eds. Raven Press, New York pp 139-160, 1978.
- 45- COYLE JT, LONDON ED, BIZIERE K, ZACZEK R: Kainic acid neurotoxicity: insights into the pathophysiology of Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 593-608, 1979.
- 46- CUELLO AC: Endogenous opioid peptides in neurons of the human brain. *Lancet* 2: 291-293, 1978.
- 47- CUELLO AC, PAXINOS G: Evidence for a long Leu-Enkephalin striopallidal pathway in rat brain. *Nature* 271: 178-180, 1980.
- 48- CURZON G, GUMPERT J, SHARPE D: Amine metabolites in the cerebrospinal fluid in Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35: 514-519, 1972.
- 49- CHALMERS RJ, JONHSSON RH, KEOGH HJ, NANDA RN: Growth hormone and prolactin response to bromocriptine in patients with Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 135-139, 1978.
- 50- CHANDLER JH: EEG in prediction of Huntington's chorea: An eighteen year follow up. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 21: 79- , 1966.

- 51- DIAMOND BI, COMATY JE, SUDAKOFF GS, HAVDALA HS, WALTER R, BORISON RL: Role of substance P as a "transducer" for dopamine in model choreas. *Adv Neurol* 23: 505-515, 1979.
- 52- DIEZ-EWALD M, BONILLA E, GONZALEZ JV: Platelet aggregation, 5-hydroxytryptamine uptake and release in Huntington's chorea. *Prog Neuro-psychopharmacol* 4: 277-283, 1980.
- 53- ENNA SJ, BIRD ED, BENNET JP, BYLUND DB, YAMAMURA HI, IVERSEN LL, SNYDER SH: Huntington's chorea: changes in neurotransmitter receptors in the brain. *N Engl J Med* 294: 1305-1309, 1976.
- 54- FARLEY IJ, HORNYKIEWICZ O: Noradrenaline distribution in subcortical areas of the human brain. *Brain Res* 126: 53-62, 1977.
- 55- FIBIGER HC: Kainic acid lesions of the striatum: A pharmacological and behavioral model of Huntington's disease. In: *Kainic acid as a tool in Neurobiology*. McGeer EG, Olney JW, McGeer PL, ed. Raven Press, New York, pp 161-176, 1978.
- 56- FISHMAN PH, BRADY RO: Biosynthesis and functions of gangliosides. *Science* 194: 906-915, 1976.
- 57- GARCIA-SEVILLA JA, AHTEE L, MAGNUSSON T, CARLSSON A: Opiate-receptor mediated changes in monoamine synthesis in rat brain. *J Pharm Pharmacol* 30: 613-621, 1978.
- 58- GLAESER BS, HARE TA, VOGEL WH, OLEWILER DB, BEASLEY BL: Low GABA levels in CSF in Huntington's Chorea. *N Engl J Med* 292: 1029-1030, 1975.
- 59- GOETZ I, ROBERTS T, COMINGS DE: Fibroblasts in Huntington's disease. *N Engl J Med* 293: 1225-1227, 1975.
- 60- GREENLEE DV, VAN NESS PC, OLSEN RW: Endogenous inhibitor of GABA binding in mammalian brain. *Life Sci* 22: 1653-1662, 1978.
- 61- HATTORI T, MCGEER EG: Fine structural changes in the rat striatum after local injections of kainic acid. *Brain Res* 129: 174-180, 1977.
- 62- HAYDEN MR, VINIK AI: Disturbances in Hypothalamic-Pituitary Hormonal Dopaminergic Regulations in Huntington's Disease. *Adv Neurol* 23: 305-317, 1979.
- 63- HEMPHILL M: Pretesting for Huntington's disease: An overview. *Hastings Centre Report* 3: 12, 1973.

- 64--HILEY CR, BIRD ED: Decreased muscarinic receptor concentrations in postmortem brain Huntington's chorea. *Brain Res* 80: 355-358, 1974.
- 65--HONMA T, FUKUSHIMA H: Role of brain norepinephrine in neuroleptic-induced catalepsy in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 7: 501-506, 1977.
- 66--JOHNSTON GAR, KENNEDY SME: GABA receptors and phospholipids. In amino acids as chemical transmitters. Fonnum F, ed., pp 507-516, Plenum Press, New York, 1978.
- 67--KANAZAWA I, EMSON PC, CUELLO AC: Evidence for the existence of substance P-containing fibers in striato-nigral and pallidum pathways in rat brain. *Brain Res* 119: 447-453, 1977.
- 68--KANAZAWA I, BIRD ED, GALE JS, IVERSEN LL, JESSELL TM, MURAMOTO O, SPOKES EG, SUTOO D: Substance P: Decrease in substantia nigra and globus pallidus in Huntington's Disease. *Adv Neurol* 23: 495-504, 1979.
- 69--KELLY PH, MOORE KE, SPOKES EG, BIRD ED: Catechol-O-Methyltransferase in the kainic acid-treated rat striatum and in the basal ganglia in Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 625-631, 1979.
- 70--KIRK D, PARRINGTON JM, CORNEY G, BOLT JMW: Anomalous cellular proliferation in vitro associated with Huntington's disease. *Hum Genet* 36: 143-159, 1977.
- 71--KLAWANS HL: A pharmacologic analysis of Huntington's chorea. *Eur Neurol* 4: 148-163, 1970.
- 72--KLAWANS HL: Cerebrospinal fluid homovanillic acid in Huntington's Chorea. *J Neurol Sci* 13: 277-279, 1971.
- 73--KLAWANS HL, RUBOVITZ T: Central cholinergic-anticholinergic antagonism in Huntington's chorea. *Neurology* 22: 107-116, 1972.
- 74--KLAWANS HL, PAULSON GW, RINGEL SP, BARBEAU A: Use of L-DOPA in the detection of presymptomatic Huntington's chorea. *New Engl J Med* 286: 1332- , 1972.
- 75--KLAWANS HL: Sixth International Workshop on Huntington's disease. Herzlia, Israel, 1976.
- 76--KLOEPFER HW, WHITTIER JR, KORENYI C: Digital dermatoglyphics and Huntington's disease. *Progr Neurogenet* 1: 534-1969.

- 77-- KLOEPFER HW, WHITTIER JR, KORENYI C: Palmar dermatoglyphics and Huntington's disease. *Progr Neurogenet* 1: 552-1969.
- 78-- KORENYI C, WHITTIER JR, CONCHADO D: Stress in Huntington's disease (chorea). *Dis Nerv Syst* 33: 339- , 1972.
- 79-- LEDEEN RW: Ganglioside structures and distribution: are they localized at the nerve ending? *J Supramol Struct* 8: 1-17, 1978.
- 80-- LEONARDI A, DEMARTINI IS, PERDELLI F: Skin fibroblast in Huntington's disease. *N Engl J Med* 288: 632, 1978.
- 81-- LLOYD KG, DREKSLER S, BIRD ED: Alterations in H<sup>3</sup>-GABA binding in Huntington's chorea. *Life Sci* 21: 747-754, 1977.
- 82-- LLOYD KG, DAVIDSON L: Alterations in H<sup>3</sup>-GABA binding in Huntington's disease: A phospholipid component? *Adv Neurol* 23: 705-716, 1979.
- 83-- LYLE OE, GOTTESMAN II: Premorbid psychometric indicators of the gene for Huntington's disease. *J Consult Clin Psychol* 45: 1011- , 1977.
- 84-- MANYAM NVB, HARE TA, KATZ L, GLAESER BS: Huntington's disease: cerebrospinal fluid GABA levels in at risk individuals. *Arch Neurol* 35: 728- , 1978.
- 85-- MARKESBERY WR, BUTTERFIELD DA: Scanning electron microscopic studies of erythrocytes in Huntington's disease. *Biophys Res Commun* 78: 560-564, 1977.
- 86-- MCGEER EG, MCGEER PL: Duplication of biochemical changes in Huntington's chorea by intrastriatal injection of glutamic and kainic acid. *Nature* 263: 517-519, 1976.
- 87-- MCGEER PL, MCGEER EG: Enzymes associated with the metabolism of catecholamines, acetylcholine, and GABA in human controls and patients with Parkinson's disease and Huntington's chorea. *J Neurochem* 26: 65-76, 1976.
- 88-- MCGEER EG, MCGEER PL, SINGH K: Kainic acid induced degeneration of neostriatal neuron: Dependency upon cortico-striatal tract. *Brain Res* 139: 381-383, 1978.
- 89-- MCGEER EG, MCGEER PL, HATTORI T, VINCENT SR: Kainic Acid Neurotoxicity and Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 577-591, 1979.

- 90- MENKES JW, STEIN N: Fibroblast cultures in Huntington's disease. *N Engl J Med* 288: 856-857, 1973.
- 91- MOSHELL AN, TARONE RE, BARRET SF, ROBBINS JH: Radiosensitivity in Huntington's disease: Implications for pathogenesis and presymptomatic diagnosis. *Lancet* 1: 9- , 1980.
- 92- MYERS RH, FALEK A: Quantification of muscle tremor of Huntington's disease patients and their offspring in an early detection study. *Biol Psychiat* 14: 777- , 1979.
- 93- NAVAS F, MONTIEL R, BONILLA E: Niveles circulantes de Testosterona, Dihidrotestosterona y Androstenodiona en pacientes con Corea de Huntington. *Invest Clin* (en prensa).
- 94- NEOPHYTIDES AN, DICHIRO G, BARRON SA, CHASE TN: Computed axial tomography in Huntington's disease and "at risk" for Huntington's disease. Second International Huntington's Disease Symposium, San Diego, California, 1978.
- 95- NUTT JG, GILLESPIE MM, CHASE TN: Treatment of Huntington's disease with alpha and beta adrenergic antagonists. *Adv Neurol* 23: 777-784, 1979.
- 96- OLNEY JW: Neurotoxicity of excitatory amino acids. In: *Kainic Acid as a tool in Neurobiology*. McGee EG, Olney JW, McGee PL, eds. Raven Press, New York, pp 95-122, 1978.
- 97- OLSEN RW, VAN NESS PC, TOURTELLOTTE WW: Gamma-aminobutyric acid receptor binding curves for human brain regions: comparison of Huntington's disease and normal. *Adv Neurol* 23: 697-704, 1979.
- 98- OMENN GS, SMITH L: Platelet uptake of serotonin and dopamine in Huntington's disease. *Neurology (Minneap)* 28: 300- , 1978.
- 99- PERICAK-VANCE MA, CONNEALLY PM, MERRITT AD, ROOS RP, VANCE JM, YU PL, NORTON JA, ANTEL JP: Genetic linkage studies in Huntington's disease. *Adv Neurol* 23: 59-71, 1979.
- 100- PERRY TL, HANSEN S, KLOSTER M: Huntington's chorea. Deficiency of Gamma-Aminobutyric Acid in Brain. *N Engl J Med* 288: 337-342, 1973.
- 101- PERRY TL, HANSEN S: Is GABA detectable in human CSF? *J Neurochem* 27: 1537- , 1976.
- 102- PETIT H: *La Maladie de Huntington*. Masson, Bruxelles, pp 128-130, 1969.

- 103– PETIT H, MILBLED G: Anomalies of conjugate ocular movements in Huntington's chorea. Applications to early detection. *Adv Neurol* 1: 287- , 1973.
- 104– PHILLIPSON OT, BIRD ED: Plasma growth hormone concentrations in Huntington's chorea. *Clin Sci Mol Med* 50: 551-554, 1976.
- 105– PLECH A, HERMAN ZS, CHRUSCIEL TL: The effect of alpha –or beta– adrenergic blockade on the L-DOPA-induced hypermotility of mice. *Diss Pharm Pharmacol* 24: 279-282, 1972.
- 106– PODOLSKY S, LEOPOLD NA: Growth hormone abnormalities in Huntington's chorea: Effect of L-DOPA administration. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 36-39, 1974.
- 107– POTH MM, HEATH RG, WARD M: Angiotensin-converting enzyme in human brain. *J Neurochem* 25: 83-85, 1975.
- 108– PROPERT DN: Presymptomatic detection of Huntington's disease. *Med J Aust* 1: 609-612, 1980.
- 109– REISINE TD, FIELDS JZ, BIRD ED, SPOKES E, YAMAMURA HI: Characterization of brain dopaminergic receptors in Huntington's disease. *Commun Psychopharm* 2: 79-84, 1978.
- 110– REISINE TD, BEAUMONT K, BIRD ED, SPOKES E, YAMAMURA HI: Huntington's disease: alterations in neurotransmitter receptor binding in the human brain. *Adv Neurol* 23: 717-726, 1979.
- 111– RONDEAU D, JOLICOEUR F, BELANGER F, BARBEAU A: Differential behavioral activities form anterior and posterior hypothalamic lesions in the rat. *Biochem Pharm Behav* 9: 43-47, 1978.
- 112– SALZMAN EW: Cyclic AMP and platelet function. *New Engl J Med* 286: 358-363, 1972.
- 113– SCHWARCZ R, COYLE JT: Striatal lesions with kainic acid: Neurochemical characteristics. *Brain Res* 127: 235-249, 1977.
- 114– SPOKES EGS: Dopamine in Huntington's Disease: A study of post-mortem brain tissue. *Adv Neurol* 23: 481-493, 1979.
- 115– STAHL WL, SWANSON PD: Biochemical abnormalities in Huntington's chorea brain. *Neurology* 24: 813-819, 1974.
- 116– STERN R, ELDRIDGE R: Attitudes of patients and their relatives to Huntington's disease. *J Med Genet* 12: 217- , 1975.

- 117-- STEVENS DL: Tests for Huntington's chorea. *New Engl J Med* 285: 413, 1971.
  - 118-- TOFFANO G, GUIDOTTI A, COSTA E: Purification of an endogenous protein inhibitor for the high affinity binding of gamma-aminobutyric acid to synaptic membranes of rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 4024-4028, 1978.
  - 119-- TOLOSA ES, SPARBER SB: Apomorphine in Huntington's chorea: Clinical observations and theoretical considerations. *Life Sci* 15: 1371-1380, 1974.
  - 120-- TOURIAN A, HUNG WY: Glucosamine dependence of Huntington's chorea fibroblast in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 76: 345-353, 1977.
  - 121-- TOURIAN A, HUNG WY: Membrane abnormalities of Huntington's chorea fibroblast in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 78: 1296-1303, 1977.
  - 122-- TOURIAN A, HUNG WY: Huntington's disease fibroblast: nutritional and protein glycosylation studies. *Adv Neurol* 23: 371-386, 1979.
  - 123-- U'PRICHARD DC, GREENBERG DA, SNYDER SH: Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist at CNS alpha-noradrenergic receptors. *Mol Pharmacol* 13: 454-473, 1977.
  - 124-- URQUHART N, PERRY TL, HANSEN S, KENNEDY J: GABA Content and Glutamic Acid Decarboxylase Activity in Brain of Huntington's Chorea Patients and Control Subjects. *J Neurochem* 24: 1071-1075, 1975.
  - 125-- WENT LN, VOLKERS WS: Genetic linkage. *Adv Neurol* 23: 37-42, 1979.
  - 126-- WU JY, BIRD ED, CHEN MS, HUANG WM: Studies of neurotransmitter enzymes in Huntington's chorea. *Adv Neurol* 23: 527-536, 1979.
  - 127-- YANG HYT, NEFF NH: Distributions and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain. *J Neurochem* 19: 2443-2450, 1972.
  - 128-- ZEBROWSKA-LUPINA I, PREZEGALINSKI E, SLONIEC M, KLEINROK Z: Clonidine-induced locomotor hyperactivity in rats. *Nannyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 297: 227-231, 1977.
-