

# Efectos de la administración de L-DOPA en el potencial relacionado con los eventos CNV y PINV en sujetos normales y en pacientes con enfermedad de Parkinson

Raquel Chayo-Dichy\*  
Feggy Ostrosky-Solis\*  
David Velázquez\*  
Yaneth Rodríguez\*  
Claudia García de la Cadena\*  
Miguel Angel Guevara\*  
Marcela López\*\*  
Ignacio Madrazo\*\*\*

## Summary

The most prominent ERP to occur during intervals of preparation and anticipation is the contingent negative variation (CNV) or expectancy wave. Although the CNV has been studied in various clinical populations, the complex mechanisms underlying its generation are not yet precisely known. The purpose of this study was to find out if there were differences related to the CNV and PINV amplitude in a group of Parkinson's Disease (PD) patients and to compare it with a group of normal subjects in two different situations, with and without medication. We studied 20 subjects in three derivations: Fz, Cz, and Pz, with reference to linked ears. Data were analyzed using multivariate procedures. Significant differences between group in the CNV and in the PINV amplitude were found.

## Resumen

A pesar de que la onda cerebral Variación Contingente Negativa (CNV) ha sido estudiada en varias poblaciones clínicas, los mecanismos que subyacen a su generación no han sido definidos. Recientemente se han postulado diferentes mecanismos neuroquímicos (dopaminérgicos y colinérgicos) que podrían estar interviniendo en la generación de este potencial. Un acercamiento para probar la hipótesis dopaminérgica es el de evaluar pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) ya que este trastorno se ha relacionado a un déficit dopaminérgico subcortical. En el presente estudio se registró la onda CNV y la onda PINV en pacientes con EP y en sujetos neurológicamente intactos. En ambos grupos se estudiaron los potenciales antes y después de la administración de L-DOPA. Los datos fueron analizados utilizando procedimientos

multivariados. Se encontraron diferencias significativas entre grupos en la amplitud de la onda CNV y de la onda PINV.

## Introducción

Entre los potenciales relacionados con los eventos endógenos (PRE) existe una onda denominada "Variación Contingente Negativa" (CNV), que comprende un potencial lento negativo que se desarrolla en el intervalo entre dos estímulos sucesivos, el segundo de los cuales requiere de una respuesta motora, o del procesamiento cognoscitivo (40). El CNV ha sido asociado con procesos de expectancia, anticipación y preparación para una decisión cognoscitiva (8, 15, 25, 30). Su amplitud se incrementa cuando estas funciones están presentes.

Se han reportado tres criterios de medición de la onda cerebral CNV: amplitud, duración y morfología. Con respecto a la amplitud, la mayor parte de los estudios han tratado de relacionarla con diversos trastornos cognoscitivos como psicosis (1), neurosis (20), alteraciones psicósomáticas (9), depresión (31) y enfermedad de Parkinson (3). Asimismo existen reportes de estudios hechos en niños con esquizofrenia, con disfunción cerebral mínima (18), hiperactividad (4), problemas de aprendizaje (21), déficit de atención (12) y dislexia (6).

En cuanto a la duración o resolución de la onda CNV, se ha reportado que el periodo que sigue al segundo estímulo imperativo comprende el potencial conocido como onda PINV o "Variación Negativa Postimperativa". Este PRE se ha estudiado en adultos normales y en pacientes psiquiátricos (32, 34, 35, 2, 31, 39, 5), así como en niños normales y con dislexia (7). Con

\* Departamento de Psicofisiología, Unidad de Posgrado, Facultad de Psicología.

\*\* Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\*\* Centro Médico Nacional S XXI, I.M.S.S.

Correspondencia: Raquel Chayo-Dichy, Sierra Fría No. 540, Lomas de Chapultepec, 11000 México, D. F.

respecto a la morfología de la onda CNV sólo existen reportes de investigaciones realizadas en sujetos normales (30, 16).

La onda CNV ha sido estudiada en varias poblaciones clínicas, sin embargo los mecanismos que subyacen a su generación no se han definido. Se han propuesto algunas estructuras neuroanatómicas como posibles generadores, como el sistema reticular mesencefálico (22), el tálamo (13, 29), el hipotálamo (27), y el hipocampo (11). También se ha postulado que mecanismos dopaminérgicos (3) y colinérgicos (17, 19, 37, 10, 26) podrían intervenir en la generación de este potencial.

Un acercamiento para evaluar el papel de la dopamina en la generación del CNV/PINV es estudiar a pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), ya que en ésta se observa un funcionamiento anormal de los ganglios basales debido a la degeneración de la vía dopaminérgica nigro-estriatal. Amabile (3) encontró una correlación directa entre la amplitud del CNV y el tratamiento farmacológico con L-DOPA, en sujetos con EP, y sugirió que la actividad dopaminérgica es la responsable de la generación de esta onda. Sin embargo, en este estudio no se investigaron los efectos del medicamento sobre sujetos normales por lo que sus conclusiones sólo pueden aplicarse a la EP. A la fecha ninguna investigación ha comparado si existen diferencias entre sujetos normales y pacientes con EP.

Los objetivos de esta investigación fueron: 1) Comparar la amplitud de la onda CNV y de la onda PINV en sujetos normales y en pacientes con EP; 2) Investigar el posible papel dopaminérgico en la generación del CNV y PINV comparando la amplitud antes y después de la administración de L-DOPA, en sujetos normales y en pacientes con EP.

## Método

### *Sujetos*

Inicialmente se evaluó un total de 40 pacientes con EP, pero debido al excesivo temblor que tenían sólo 10 completaron el estudio. El límite de edades del grupo de pacientes con EP se encontró entre 34 y 59 años (media = 45.5). La duración de la enfermedad fue de 3 a 14 años (media = 9.0). Los pacientes fueron seleccionados en el "Centro Médico La Raza". La severidad de la enfermedad se valoró con varias escalas incluyendo la clasificación de Hoehn y Yahr (14), la Escala de Schwab-England (28) y la Escala Unificada para Evaluación del Parkinson (38). Todos los pacientes se encontraron dentro de los grados moderado a severo. Los diez sujetos del grupo control que fueron elegidos para formar pares por edad con los del grupo con EP, no tenían ningún trastorno neurológico y no ingerían ningún tipo de medicamento. Para ser incluidos en este grupo los sujetos tenían que quedar clasificados

dentro de la calificación de normalidad en una batería neuropsicológica previamente administrada a una población mexicana (23).

### *Instrumentos*

Para el registro del EEG se utilizó un polígrafo de 8 canales marca Grass Modelo 8-16 D. Se adherieron electrodos de plata clorurados al cuero cabelludo del paciente por medio de una pasta de bentonita la cual sirve a su vez como un material conductor. Simultáneamente la actividad EEG fue digitalizada y capturada en línea en una computadora PC-AT (Pine) a través de un convertidor analógico-digital de 12 bits (Master Lab. Mod). Se utilizó una computadora Commodore para la presentación de los estímulos.

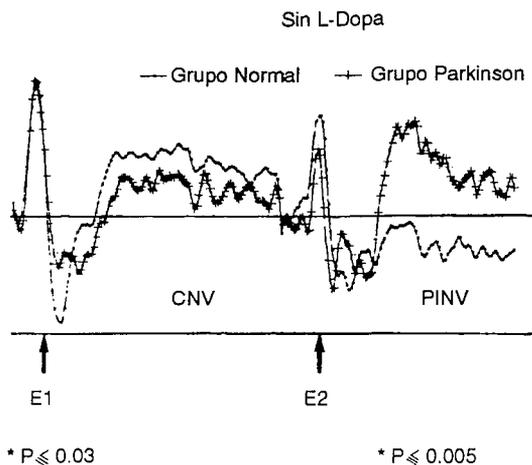
### *Procedimiento*

Cada sujeto fue evaluado en dos ocasiones: en el grupo de pacientes con EP el primer registro se llevó a cabo bajo los efectos de su tratamiento regular con levodopa/carbidopa (Sinemet LRJ Levodopa 125 mg, carbidopa 25 mg; Merk Sharp & Dome, México) y el segundo registro después de un periodo de suspensión del producto (lavado farmacológico) de 36 horas. El grupo control también fue evaluado 30 minutos después de un tratamiento agudo con levodopa-carbidopa. Los efectos colaterales del medicamento fueron sedación, mareos y náuseas. La participación de los sujetos fue voluntaria y todos dieron su consentimiento por escrito.

Se les colocaron a los sujetos electrodos superficiales de plata para registro de campo, siguiendo el Sistema 10-20 Internacional. Se registró la actividad eléctrica cerebral en las zonas FZ, CZ y PZ, referidas a ambos lóbulos auriculares cortocircuitados; se registró el movimiento ocular con electrodos colocados en el canto inferior externo y en el canto superior interno del ojo derecho.

Los sujetos se sentaron en una silla confortable de frente a la pantalla de una computadora Commodore. Se les dio instrucciones de mantener la vista fija en un punto en el centro de la pantalla donde los estímulos eran proyectados. La distancia entre el sujeto y la pantalla fue de 50 cm. Los sujetos tuvieron un entrenamiento de la situación experimental y un periodo de adaptación al laboratorio de 15 minutos.

Para obtener el CNV/PINV se empleó el paradigma clásico descrito por Walter (40). Se presentaron pares de estímulos separados por un intervalo aleatorizado. El primer estímulo fue un tono de 50 Hz y 50 ms de duración, que anticipaba la aparición del segundo estímulo o *flash* que duraba 50 ms en la pantalla de una computadora. El sujeto presionaba una tecla cada vez que el flash aparecía. Se presentó un total de 80 estímulos, divididos en dos series de 40 (20 estímulos auditivos y 20 visuales).



**FIGURA 1.** La onda CNV se observa ante la presentación de dos estímulos sucesivos (E1, E2) terminado por una respuesta motora. La onda PINV puede observarse después del segundo estímulo (E2) o estímulo imperativo. Los potenciales son el promedio de un grupo de 10 sujetos normales y de 10 pacientes con EP, sin la L-DOPA.

#### Análisis de la señal

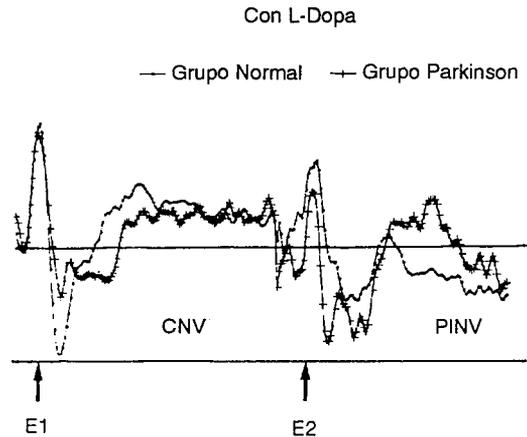
Las señales electroencefalográficas fueron muestreadas a través de un convertidor analógico digital. Se filtró la actividad eléctrica (0.01-30 Hz) y se grabó en una computadora tipo PC para su análisis posterior. La época promediada fue de 1024 ms para el estímulo auditivo y 1024 para el visual. Los tramos capturados fueron convertidos a microvolts de acuerdo a la señal de calibración previamente registrada. Durante la captura se eliminaron automáticamente los ensayos en los que se detectaron movimientos oculares o señales eléctricas mayores a 50  $\mu$ v. Se excluyeron los ensayos contaminados por actividad muscular obteniéndose para cada sujeto un total de 25 ensayos.

Para analizar la onda CNV, se tomó la media de la amplitud de los puntos que se encontraron entre el rango de 400 a 1024 ms que siguen al estímulo auditivo. Lo mismo se hizo para el análisis de la onda PINV, pero a partir del estímulo visual.

Se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) donde se comparó el efecto de grupo, tratamiento y derivación. Se aplicó un análisis de "rango" Duncan en los resultados significativos obtenidos por el ANOVA con el objeto de discriminar entre los grupos causantes de las diferencias.

#### Resultados

**ONDA CNV:** Sin medicamento, se encontraron diferencias significativas en la amplitud de la onda CNV entre los dos grupos, en las zonas frontales y centrales, ( $F(1,18), 5.10, p = 0.035$ ) siendo mayor la amplitud



**FIGURA 2.** La onda CNV se observa ante la presentación de dos estímulos sucesivos (E1, E2) terminado por una respuesta motora. La onda PINV puede observarse después del segundo estímulo (E2) o estímulo imperativo. Los potenciales son el promedio de un grupo de 10 sujetos normales y de 10 pacientes con EP, minutos después de la L-DOPA.

en el grupo de sujetos normales. No se encontró un efecto significativo con el medicamento.

Al comparar a los sujetos intragrupalmente con los efectos del medicamento no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, en el grupo de sujetos con EP se observaron tendencias a incrementar la amplitud de la onda CNV cuando se tomaba la L-DOPA y en el grupo control se observó el efecto contrario, ya que hubo una tendencia al decremento de la onda. Las figuras 1 y 2 muestran los promedios de la onda CNV y PINV en ambos grupos sin y con el medicamento.

**ONDA PINV:** Sin medicamento, se encontraron diferencias significativas en la amplitud de la onda PINV entre los dos grupos, en las zonas frontales y centrales [ $F = (1,18) 8.73, p = 0.009$ ], siendo mayor la amplitud en el grupo de sujetos con EP. No se encontró un efecto significativo con el medicamento.

#### Discusión

Se encontraron diferencias en la amplitud de la onda CNV entre sujetos normales y pacientes con EP sin L-DOPA, pero con la administración del fármaco no se encontraron diferencias. En el grupo de pacientes con EP se observaron tendencias a que la L-DOPA generara una mayor amplitud en la onda CNV concordando estos datos con los de Amabile (3), sin embargo se observó que en el grupo de sujetos normales la L-DOPA disminuyó la amplitud de la onda CNV, teniendo efectos contrarios a los del grupo con EP. Con estos resultados no se puede concluir que el mecanismo generador de la onda CNV sea dopaminérgico como Amabile reporta, ya que en primer lugar el grupo control no se

comportó de la misma manera que el grupo con EP, y en segundo lugar en el grupo con EP sólo se observaron tendencias al incremento de la amplitud, no pudiendo comprobarse a nivel estadístico. Probablemente las diferencias encontradas en el estudio de Amabile fueron dadas por la utilización múltiple de pruebas *t*, y al someter los datos a una estadística más rigurosa no se detectan esas diferencias.

A pesar de que la patología primaria en la EP es la degeneración de las proyecciones dopaminérgicas al estriado, no todos los síntomas que presentan los pacientes con EP pueden ser atribuidos a la pérdida de dopamina nigroestriatal. Existen otros sistemas neuroquímicos que se encuentran afectados en la EP como por ejemplo el de las células noradrenérgicas en el *locus coeruleus*, el de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del ratón, el de la acetilcolina debido a lesiones en el sistema septohipocámpal y la sustancia inominada. A nivel cortical se ha reportado una reducción en la somatostatina (24). Por lo tanto, las diferencias que encontramos entre los pacientes con EP y el grupo control podrían ser debidas a las deficiencias en otros sistemas neuroquímicos; por ejemplo, se han realizado estudios que utilizan drogas anticolinérgicas para explorar el papel de la acetilcolina en la generación de la onda CNV. Ebenezer (10) reportó que las drogas con propiedades antagonistas muscarínicas disminuyen los PRE corticales lentos, por ejemplo la aplicación de atropina a ratas disminuye los potencia-

les lentos que surgen ante tonos que preceden reforzadores con comida. La onda CNV se reduce cuando se sigue un tratamiento con atropina (37, 17, 19). Asimismo, Pirch (26) reporta que los efectos de las drogas antimuscarínicas pueden ser debidos, por lo menos en parte, a la interferencia de mecanismos colinérgicos corticales.

Con respecto a la onda PINV, se observó que los sujetos con EP tuvieron una mayor amplitud que los normales sin la L-DOPA, sin embargo la amplitud disminuyó en los sujetos con EP cuando tomaron el medicamento, lo que no apoya la hipótesis de Amabile quien postula que esta onda está mediada por mecanismos dopaminérgicos. Timsit-Berthier (33, 36) postula que este PRE podría reflejar un estado general de una condición psicopatológica. En los datos obtenidos se observó que con la L-DOPA, disminuyó la amplitud de esta respuesta electrofisiológica en los sujetos con EP, acercándose más al patrón de los sujetos normales. Por lo tanto la L-DOPA podría estar ejerciendo efectos positivos en la población con EP.

El CNV es un índice neurofisiológico objetivo que demostró ser útil en la evaluación de la respuesta diferencial de la actividad cerebral entre sujetos normales y pacientes con EP. Sin embargo, dado que su generación no es dopaminérgica, es necesario seguir investigando los mecanismos neuroquímicos involucrados en su generación.

#### REFERENCIAS

- ABRAHAM P, McCALLUM WC, DOCHERTY T, NEWTON P, FOX A: The CNV in schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 36:217-218, 1974.
- ABRAHAM P, DOCHERTY T, SPENCER S, VERHEY R, LAMERS TH, EMONDS P, TIMSIT-BERTHIER M, GERONO A, ROUSSEAU J: An international pilot study of CNV in mental illness. *Prog Brain Res*, 54:535-542, 1980.
- AMABILE G, FATTAPOSTA F, POZZESSERE G, ALBANI G, SANARELLI L, RIZZO P, MOROCUTTI C: Parkinson disease: electrophysiological (CNV) analysis related to pharmacological treatment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64:521-524, 1986.
- ANDREASEN NJ, PETERS JF, KNOTT JR: CNVs in hyperactive children: effects of chemotherapy. En WC McCallum, JR Knott. *The responsive Brain*, Jonh Wright, 179, Bristol, 1976.
- BORENSTEIN S, CHERON G, TOSCANO-AGUILAR M, LUDWIG M: Etude comparative de l'amplitude, de la surface et de la durée des ondes pre et postimperatives de la VCN chez un groupe de 40. *Neurophysiol Clin*, 18:129-140, 1988.
- CHAYO-DICHY R, MENESES S, OSTROSKY-SOLIS F: La variación contingente negativa en niños normales y en niños con dislexia. *Investigación Clínica*, 41:227-233, 1989.
- CHAYO-DICHY R, MENESES S, OSTROSKY-SOLIS F, HARMONY T, GUEVARA M: Los potenciales relacionados con los eventos: CNV y PINV en sujetos normales y disléxicos. *Salud Mental*, 13:19-25, 1990.
- DONCHIN E, RITTER W, McCALLUM W: Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. En Callaway E, Tueting P (Ed.). *Event Related Brain Potentials in Man*. Academic, pag. 349, Nueva York, 1978.
- DONGIER M, KONINCKX N: Present day neurophysiological models of mind-body interaction. *Psychother Psychosom*, 18:123-129, 1970.
- EBENEZER I: The dose related effect of atropine on cortical event related slow potentials in the conscious rat. *Brit J Pharmacol Proc (Suppl.)* 77:310, 1982.
- FUSTER J, UYEDA A: Reactivity of limbic neurons of the monkey to appetitive and adverse signals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 30:281-293, 1971.
- GRUNEWALD GF, GRUNEWALD-ZUBERBIER G, NETZ J: Event related EEG changes in children with different abilities to concentrate. En Rothenberg A (Ed.). *Event Related Potentials in Children*. Elsevier Biomedical Press. 295, Nueva York-Oxford, 1982.
- HAIDER M: Neurophysiology of attention, expectation and vigilance. En DI Mostosky (Ed.). *Attention: Contemporary Theory and Analysis*. Appleton Century Croffts. Nueva York, 1970.
- HOEHN MM, YAHR MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17:427-442, 1967.
- HILLYARD SA: The CNV and human behavior. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, (Suppl.) 33:161, 1973.
- IMASHIOYA H, DOLLINS A, KAKIGI SH: Motor response information influence on CNV shape and resolution time. *Pavlovian Journal of Biological Science*, 22:1-6, 1987.
- LIBET B: Slow postsynaptic responses of sympathetic ganglion cells as models for slow potential changes in the brain. En: DA Otto (Ed.). *Multidisciplinary Perspectives in Event Related Brain Potentials Research*. U.S. Government Printing Office. 12-19, Washington, D.C., 1978.
- LOW HD, STOILEN L: CNV, EEG in children. Maturational characteristics and findings in the MCD syndrome. *Electroencephalogr and Clin Neurophysiol*, (Suppl.) 33:139-143, 1973.

19. MARCZYNSKI J: Neurochemical mechanisms in the genesis of slow potentials: a review and some clinical implications. En: DA Otto (Ed.). *Multidisciplinary Perspectives in Event Related Brain Potentials Research*. U. S. Government Printing Office. 25-35, Washington, D.C., 1978.
20. McCALLUM WC: New waves in the brain. *New Scientist*, 36, 592-594, 1967.
21. MUSSO MF, HARTER MR: Contingent negative variation, evoked potential and psychophysical measures of selective attention in children with learning disabilities. En DA Otto (Ed.). *Multidisciplinary Perspectives in Event Related Brain Potential Research*. EPA-600/9-77-043, Washington, D.C., 1978.
22. OLDS J, MINK WD, BEST PJ: Single unit patterns during anticipatory behavior. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 26:144-158, 1969.
23. OSTROSKY-SOLIS F, ARDILA A, QUINTANAR L: Detection of brain damage: neuropsychological assessment in a spanish speaking population. *Int J Neuroscience*, 49:141-149, 1989a.
24. OSTROSKY-SOLIS F, MADRAZO I, DRUCKER-COLIN R, QUINTANAR L: Cognitive effects of adrenal autografting in parkinson's disease. En Ardila A, Ostrosky-Solis. *Brain Organization of Language and Cognitive Processes*. Plenum Press Nueva York, 1989b.
25. PICTON T, CAMPBELL J, BARIBEAU-BRAUN, PROULX S: The neurophysiology of human attention: a tutorial review. En Requin J, Hillsdale NJ (Eds.). *Attention and performance V11*. Erlbaum, Vol 7 pag. 429, 1978.
26. PIRCH J, CORBUS M, RIGDON G, LYNESS W: Generation of cortical event related slow potentials in the rat involves nucleus basalis cholinergic innervation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 63, 464-475, 1986.
27. REBERT CS, IRWIN DA: Slow potentials changes in cat brain during classical appetitive and aversive conditioning of jaw movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 27:152-161, 1969.
28. SCHWAB RS, ENGLAND AC: Projection technique for evaluating surgery in Parkinson disease. En: Gillingham F, Donaldson Y. (Eds.). *Third Symposium on Parkinson Disease*. Edinburgh. E & S, 152-157, Livingstone, 1968.
29. SKINNER E: Abolition of a conditioned surface negative cortical potential during blockade of the nonspecific thalamocortical system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 31:197-209, 1971.
30. TECCE JJ: Contingent negative variation and individual differences: a new approach in brain research. *Arch Gen Psychiat*, 24:1-16, 1971.
31. THIER P, AXMANN D, GIEDKE H: Slow brain potentials and psychomotor retardation in depression. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 63:570-581, 1986.
32. TIMSIT M, KONINCKX M, DARGENT J, FONTAINE O, DONGIER M: Variations contingentes negatives en psychiatrie. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 28, 41-47, 1970.
33. TIMSIT-BERTHIER M, ROUSSEAU JC, DALAUNOY J: Reactivité de l'onde d'attente et des ondes négatives post-imperatives. *EEG Neurophysiol*, 1:245-248, 1971.
34. TIMSIT-BERTHIER M, DELAUNOY J, KONINCKX M, ROUSSEAU J: Slow potential changes in psychiatry 1. Contingent negative variation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 35, 355-361, 1973.
35. TIMSIT-BERTHIER M, GERONO A, ROUSSEAU J: CNV and functional state changes during long lasting and repetitive recording sessions. *Prog Brain Res*, 54, 673-681, 1980.
36. TIMSIT-BERTHIER M, MANTANUS H, ANSSEAU M, DOUMON A, LEGROS JJ: Methodological problems raised by contingent negative variation interpretation in psychopathological conditions. *Adv Biol Psychiat*, 13:80-92, 1983.
37. THOMPSON JW, NEWTON P, POCOCK PV, COOPER R, CROW H, McCALLUM WC, PAPANIKOSTOPOULOS D: Preliminary study of pharmacology of contingent negative variation in man. En: DA Otto (Ed.). *Multidisciplinary Perspectives in Event Related Brain Potentials Research*. U.S. Government Printing Office. 51-55, Washington, D.C., 1978.
38. *Unified Rating Scale for Parkinson Disease*. National Society of Neurosurgery, 1968.
39. VERHEY F, LAMERS TH, EMONDS P. Intercorrelation of CNV variables. *Prog Brain Res*, 54:531-534, 1980.
40. WALTER WG, COOPER R, ALDRIDJIE VJ, McCALLUM WC, WINTER AL: Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203:380-384, 1964.