

R.15.524

0

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 3 número 37 del libro
correspondiente.

Sevilla, 16 MAR 1989

El Jefe del Negociado de Tesis,

Steva Safftte

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

T.D.
A/59

APORTACIONES A LA FUNDAMENTACION NEUROHISTOQUIMICA DEL /
CHOQUE INSULINICO. LOCALIZACION Y MODIFICACION DEL CONTE
NIDO DE MET-ENCEFALINA EN LA PROTUBERANCIA ANULAR DEL GA
TO, TRAS CHOQUE INSULINICO.



TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de

esta Universidad desde el día

hasta el día

Sevilla de

de 19

EL DIRECTOR DE

JUAN DE DIOS ALCANTARA BELLON

1.989

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

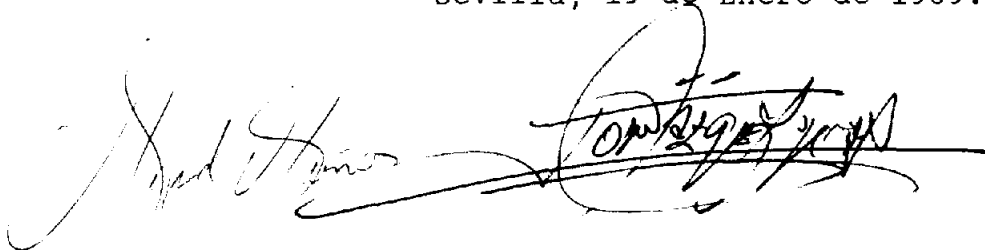
DEPARTAMENTO DE
CIENCIAS MORFOLÓGICAS

AVDA. SÁNCHEZ PIZJUÁN, 4
TELÉFONOS (954) 37 11 81
37 69 88
38 16 62
41009-SEVILLA

DON JOSE VAZQUEZ TAPIOLES, PROFESOR TITULAR
NUMERARIO DE ANATOMIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA /
DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y DON MIGUEL MUÑOZ /
SAEZ DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA POR LA UNIVERSI-
DAD DE SEVILLA

CERTIFICAN: Que el presente trabajo de inves-
tigación que lleva por título: "APORTACIONES A LA /
FUNDAMENTACION NEUROHISTOQUIMICA DEL CHOQUE INSULI-
NICO. LOCALIZACION Y MODIFICACION DEL CONTENIDO DE_
MET-ENCEFALINA EN LA PROTUBERANCIA DEL GATO, TRAS /
CHOQUE INSULINICO", ha sido realizado por el Licen-
ciado en Medicina y Cirugía D. Juan de Dios Alcánta-
ra Bellón, bajo nuestra dirección y ostenta valor y
mérito suficiente para optar al grado de Doctor en_
Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla.

Sevilla, 19 de Enero de 1989.



Fdo: Dr. Muñoz Sáez

Fdo: Prof. Vázquez Tapioles

D E D I C A T O R I A

- A SALUD

. Carácter, generosidad, ímpetu,
dulzura.

. Mi motivación.

- A JUANDE Y SARA

. Mi esperanza.

. Esperando sean comprensivos,
con el tiempo irrecuperable que
les he robado.

- A MIS PADRES

. Por la seguridad y alegría que
proporciona el sentirse querido
en cualquier circunstancia o mo
mento.

A G R A D E C I M I E N T O S

Al Profesor Vázquez Tapioles y al Doctor Muñoz / Sáez, por sus habilidades pedagógicas que nos han llevado a obtener un gran rendimiento, por saber crear un ambiente cordial para laborar, haciendo que una tarea, a / veces ardua, se convierta en agradable y por haber sabido despertarme e impulsarme, el espíritu investigador y_ de búsqueda que todos llevamos en nuestro interior.

Al Doctor Valseca Soto, porque el conocimiento de que aún existen seres humanos abiertos a enseñar y a dar, cuantas veces sea preciso, sin esperar nada a cambio, / nos engrandece como especie y nos estimula a semejarlos.

A Salud Luna Lagares, Jose Montes Real, Antonia / M^a Gutierrez Pérez, Esperanza Morales Gil, Heliodoro Moya, Antonio Luna Lagares, Carmina Blanco Negrodo e Inmaculada Vicente Moreno, porque cada uno de ellos ha contribuido, de una u otra forma, a la realización de esta_ Tesis.

Razonar y convencer, ¡qué difícil, largo y
trabajoso! ¿Sugestionar? ¡Qué fácil, rápido y bara
to!.

D. Santiago Ramón y Cajal

Charlas de Café

La imaginación de los hombres ha inventado—
los gigantes para achacarles la construcción de las
grandes grutas o ciudades encantadas. La realidad /
ha enseñado después que estas grandes grutas están_
hechas por la gota de agua. Por la pura gota de /
agua paciente y eterna.

Federico García Lorca

Conferencias

R E F E R E N C I A S

- A b d: Nervus abducens.
- B C M: Marginal nucleus of the Brachium Conjunctivum.
- C P T: Corpus pontobulbare.
- C T R: Nucleus corporis trapezoidei.
- C T R p: Corpus trapezoideum.
- E m t: Nucleus eminentiae teretis.
- F : Nervus facialis.
- F R : Formatio reticularis.
- G N F: Genu n. facialis.
- I n t: Nucleus interpositus.
- L n g: Lín-gula cerebelli.
- M T : Nucleus motorius n. trigemini.
- N E T: Nucleus tractus spinalis n. trigemini.
- N F : Nucleus n. facialis.
- N N A: Nucleus n. abducentis.
- O s l: Nucleus olivaris superior lateralis.
- O s m: Nucleus olivaris superior medius.
- Ped M: Pedúnculus cerebellaris medius.

Ped S: Pedúnculus cerebellaris superior.

p h : Nucleus praepositus hypoglossus.

R A : Nucleus raphes.

R g c: Nucleus reticularis gigantocellularis.

R l : Nucleus reticularis lateralis.

R p v: Nucleus reticularis parvocellularis.

S S T: Nucleus sensorius superior n. trigemini.

T D : Nucleus tegmentis dorsalis.

T E T: Tractus spinalis n. trigemini.

T M tr: Nucleus tr. mesencephalici n. trigemini.

T P : Tractus pyramidalis.

T R I: Nervus trigeminus.

T S r: Tractus spinocerebellaris ventralis.

V e r: Vermis cerebelli.

V i : Nucleus vestibularis inferior.

V l : Nucleus vestibularis lateralis.

V m : Nucleus vestibularis medialis.

V s : Nucleus vestibularis superior.

P : Posterioridad.

D.A.B: Diaminobencidina.

ClH : Clorhídrico.

mgs. : Miligramos.

cc : Centímetro cúbico.

°C : Grado centígrado.

grs. : Gramos.

Kg. : Kilogramo.

ml. : Mililitro.

V.I. : Unidad Internacional.

min. : Minuto.

E.C.A. : Enzima conversor de angiotensina.

S.N.C. : Sistema Nervioso Central.

APUD : Amina Precursor Uptake Decarboxylase (Sistema).

N.A.N.C.: No Adrenérgico, No Colinérgico.

I N D I C E

| | Pags. |
|---|-------|
| INTRODUCCION | 14 |
| CONSIDERACIONES ANATOMO-FUNCIONALES | 52 |
| MATERIAL Y METODO | 84 |
| MATERIAL | 85 |
| METODO | 92 |
| RESULTADOS | 110 |
| TABLAS | 124 |
| MAPAS CARTOGRAFICOS | 132 |
| ICONOGRAFIA MICROSCOPICA | 141 |
| DISCUSION | 148 |
| TABLAS | 174 |
| RESUMEN | 182 |
| CONCLUSIONES | 185 |
| BIBLIOGRAFIA | 189 |

I N T R O D U C C I O N

Va a hacer diez años que abandonaba la Facultad / de Medicina, una vez logrado mi ansiado título de médi - co, y aunque sea síntoma de que mi juventud comienza a / difuminarse en el tiempo, no puedo negar la increíble ra - pidez con que han transcurrido estos años. Recuerdo, cur - sando mi último año de Licenciatura, la angustia que me - producía el finalizar sin aún conocer todos y cada uno / de los procederes terapéuticos. Pronto sufrí la gran de - silusión, al concienciarme de que a excepción de las en - fermedades infecciosas, el resto de las enfermedades no - podían ser curadas, si entendemos por ello una "restitu - tio ad integrum", sólo aliviarlas; y el paciente diabéti - co, artrósico, bronquítico, cardiópata, etc., continua - ría padeciendo su enfermedad "aún después de ser estudia - do y tratado por mí", y que a lo más que podría aspirar - sería a proporcionarle una mayor calidad de vida y por / supuesto mi integridad profesional, compasión y respeto.

Una vez superada la decepción que me fue muy útil como cura de humildad profesional y que persistió duran - te mis primeros meses de sustituciones rurales, dí co -- mienzo a otra carrera, de mayor duración que la primera - y de mayor dificultad, pues ahora había que conjuntar la tarea asistencia eventual, necesaria para el desarrollo - de la profesión y conseguir una independencia económica, con la preparación de la prueba selectiva M.I.R. que me - permitiera especializarme, y con la realización de la Te

sis de Licenciatura con la que obtener dicho grado.

Finalizadas ambas Tareas con éxito, logré obtener, tras nuevas pruebas, mi anhelada plaza profesional en / propiedad. Sin embargo, llegado este punto, hubiese sido un error el abandonar una marcha científica que, a pesar de su longitud en años, quizás apenas haya comenzado a / dar sus frutos. Pienso que es importante el brindar a / los pacientes los avances que otros colegas con su es -- fuerza han aportado al saber científico, pero no lo es / menos el que cada uno de nosotros sienta el prurito y la noble ambición que nos obligue a contribuir con nuestro_ mayor o menor "granito de arena" al desarrollo de la / Ciencia Médica. Ello hará posible que "la montaña de are_ na" del saber, cada día sea más elevada y existan menos / motivos para que estudiantes como yo en su día, se decep_ cionen al apreciar la inmensidad de conocimientos que / aún hoy nos quedan por descubrir.

Con este planteamiento, mi deseo era el realizar_ un trabajo de investigación innovador, cuya hipótesis / planteara algún tema de interés real en el campo de la / medicina o como señala el filósofo KARL POPPER en -La ló_ gica de la investigación científica-, "el valor de una / hipótesis radica no tanto en si es o no correcta, sino / en su capacidad para estimular intentos y trabajos para_ su refutación".

Sin embargo la oportunidad no era tarea fácil, so
bre todo para alguien que no trabaja en la Universidad, _
pero una noche en una cena que no olvidaré jamás (además
de lo exquisito del menú a base de mariscos), se sentó _
a mi lado, mi amigo el Dr. Muñoz Sáez y no tardamos en /
hablar del tema que nos apasiona a ambos, "La Medicina".
Yo le escuchaba atentamente mientras me esbozaba la lí -
nea de investigación que estaba llevando a cabo en la Fa _
cultad, bajo la dirección del que me refería como su /
Maestro, el Prof. Vázquez Tapioles, sobre NEUROPEPTIDOS _
y cuyo primer trabajo había constituido su Tesis Docto -
ral.

Me fascinó, lo inédito del tema, la ilusión, el /
convencimiento, el énfasis, el proyecto de futuro y el /
respeto inusual con el que hablaba de CAJAL y de su Maes _
tro. No tardó en transmitírmelo, no hablamos de otro te -
ma y fue bien avanzada la noche, ya en su casa, al obser _
varme tan inmerso en el tema, cuando me propuso si desea _
ba formar parte del grupo de trabajo, a lo que accedí /
cargado de entusiasmo inmediatamente.

A los pocos días, en la Facultad, me presentaba /
al Prof. Vázquez Tapioles. Fue una acogida que no me es -
peraba de un profesor: atento, accesible, serio con hu -
mor oportuno, dogmático en sus frases cargadas de razón,
insistente y consciente de que hasta lo utópico es posi -

ble alcanzarlo laborando día a día. Al poco tiempo de / trabajar juntos comencé a comprender el por qué y el sig nificado de la palabra MAESTRO, que lleva implícita un / matiz respetuoso y cariñoso a la vez, y que la otorga el alumno a aquella persona que considera se preocupa por / él, por lo que aprende y por los resultados que obtenga. En cambio, PROFESOR lo otorga la Universidad a ciertos / profesionales que imparten clases, exclusivamente. Ahí / radica la diferencia. Por ello me voy a permitir que en_ el texto, cuando haga referencia al Prof. Vázquez hacer- lo con el término de MAESTRO.

Nuestra línea de investigación es Neurobiológica_ y dentro de este campo abordamos el estudio de diferen - tes NEUROPEPTIDOS, sus modificaciones y localización a / diferentes niveles del encéfalo del gato, tras ser some- tido previamente a la aplicación de técnicas que hipoté- ticamente pueden producir una modificación de los NEURO- PEPTIDOS. En la actualidad ya se han realizado trabajos/ mediante aplicación de acupuntura (MUÑOZ, M. 1986; MORG_ DO, A.L. 1987; VALSECA, F. 1988; COBOS, R. 1988; POLO, A. 1988) determinando las modificaciones de Met-enkefalina_ a diferentes niveles del Sistema Nervioso Central (S.N._ C.) del gato.

Dados los resultados positivos de estos trabajos, nos planteamos la hipótesis que nos lleva a utilizar /

otros tipos de estimulación (estímulos farmacológicos, / laserterapia, magnetoterapia...) y decidimos estimular / mediante choque insulínico en base a la hipótesis de par / tida y determinar las modificaciones, no sólo de met-en- / cefalina sino de sustancia P, al disponer de anticuerpos / para ello.

La parcela, importante, que personalmente me ha / correspondido estudiar ha sido las modificaciones y loca / lización de met-encefalina a nivel de la protuberancia / del gato, tras choque insulínico. Tema inédito y vanguar / dista, como toda la línea de investigación a la que per- / tenece, tal y como nos lo confirmaba, con fecha 3 de Mar / zo de 1988, el Servicio de Información y Documentación / de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, tras reci / bir información de la base de datos de Palo Alto (Cali - / fornia, E.E.U.U.), a través de su terminal europea situa / da en Berna (Suiza).

La elección del gato como animal de experimenta - / ción se ha debido en base a los estudios realizados por / CONRATH-VERRIER, M. (1983; 1984; 1986), en que observan / que las estructuras met-encefalinérgicas son más abundan / tes en este mamífero que en otros estudiados experimen - / talmente. Además de a la disponibilidad de los mapas car / tográficos del encefalo del gato (SNIDER, R.S. 1961) y / la relativa asequibilidad del animal.

El mecanismo de propagación del impulso nervioso de una célula a otra, ha sido motivo de discusión hasta hace poco tiempo. Mientras unos autores pensaban en términos de transmisión eléctrica, otros creían en la transmisión a través de sustancias químicas liberadas en las terminaciones nerviosas.

Se acepta hoy que la transmisión de la mayoría de las sinapsis del sistema nervioso está mediatizada por la intervención de agentes químicos. Estos neurotransmisores o como prefiere LABORIT, H. (1973), neuromoduladores, son liberados tras el paso del potencial de acción a través del axón, en el espacio intersináptico e interactúan con los receptores postsinápticos, incrementando su permeabilidad a los iones y transmitiendo un nuevo potencial de acción.

Para que una determinada sustancia sea considerada como NEUROTRANSMISOR debe reunir los siguientes criterios (FLOREZ, J. y MARTINEZ-LAGE, S.M. 1983):

- 1.- Debe estar presente en la célula presináptica.
- 2.- La neurona presináptica debe poseer los mecanismos de biosíntesis y degradación del neurotransmisor.

- 3.- Debe ser liberado por la estimulación pre -
sináptica y despolarización dependiente de_
la concentración del calcio.
- 4.- Ha de modificar la excitabilidad eléctrica_
de neuronas aisladas.
- 5.- La respuesta desencadenada, debe ser blo --
queada por su antagonista, si es conocido.

La localización topográfica de las vías correspon-
dientes a los NEUROTRANSMISORES centrales constituye un_
objetivo que, consciente o inconscientemente, debe tener
presente todo estudioso del sistema nervioso central, ya
que la caracterización de las vías:

- a) ayuda a precisar el papel de un determinado_
neurotransmisor, si se conoce previamente la
función fisiológica que corresponde a esa /
vía, o viceversa, ayuda a conocer la función
de esa vía si se conoce previamente la /
acción del neurotransmisor.
- b) sirve para comprobar la interacción de diver_
sos neurotransmisores en centros específicos,
previamente analizada con otras técnicas fi-
siológicas o farmacológicas.
- c) es útil para establecer definitivamente el /
mecanismo de acción de los neurofármacos /

que imitan la acción, o interfieren positiva o negativamente la liberación de tal o cual neurotransmisor.

En definitiva, la comprobación neuroanatómica pone el punto final a tantas predicciones, suposiciones, / postulados y sugerencias que surgen de la abigarrada y / profusa investigación neurofisiológica y neurofarmacológica.

La difícil tarea actual del morfólogo y del fisiólogo es descubrir e interpretar los patrones de organización e integración en y entre los diversos núcleos y áreas, para comprender los modelos de comportamiento. Punto crítico, de nuevo, en dicha organización es la variedad de vías neuroquímicas que se van descubriendo en cada nivel, por restringido que sea, (FLOREZ, J.; ARMIJO, J.A. y MEDIAVILLA, A. 1987).

Los distintos sistemas de neurotransmisión que conocemos en la actualidad son:

1.- SISTEMA MONDAMINICO:

1.1. Sistema colinérgico.

1.2. Sistema catecolaminérgico.

1.2.1. Sistema adrenérgico.

1.2.2. Sistema noradrenérgico.

1.2.3. Sistema dopaminérgico.

1.3. Sistema serotoninérgico.

1.4. Sistema histamínico.

2.- SISTEMAS POR AMINOACIDOS.

2.1. La transmisión GABA.

2.2. Glicina.

2.3. Glutamato y Aspartato.

3.- SISTEMAS POR NEUROPEPTIDOS: (Tabla 1)

4.- OTROS SISTEMAS:

4.1. La adenosina.

4.2. El ATP.

TABLA 1

PRINCIPALES NEUROPEPTIDOS AISLADOS EN EL S.N.C.

(Tomado de FARMACOLOGIA HUMANA. FLOREZ, J. y cols. 1987).

PEPTIDOS OPIOIDES

- Proopiomelanocortina (POMC)
 - . Beta-endorfina
 - . N-acetil-beta-endorfina

- Proencefalina A
 - . Met-encefalina
 - . Leu-encefalina
 - . Amidorfina
 - . Metorfamida
 - . Octapéptido
 - . Heptapéptido

- Proencefalina B (Dinorfina)
 - . Alfa-neoendorfina
 - . Beta-dinorfina A
 - . Dinorfina B (Rimorfina)
 - . Leumorfina (Dinorfina B)

PEPTIDOS HIPOFISARIOS

- ACTH (de la POMC)
- Alfa-MSH (de la POMC)

PEPTIDOS HIPOTALAMICOS

- THR
- LHRH (Gn RH)
- Somatostatina
- Corticoliberina (CRH)
- Somatocrinina
- Vasopresina
- Oxitocina
- Neurofisinas

PEPTIDOS GASTROINTESTINALES

- Protaquikinas
 - Sustancia P (SP)
 - Sustancia K (SK)
- Polipeptido intestinal vasoactivo (VIP)
- Colecistokinina (CCK)
- Gastrina
- Neurotensina
- Polipeptido pancreático
- Neuropeptido Y
- Bombesina
- Insulina
- Glucagon
- Secretina

OTROS PEPTIDOS

- Angiotensina II
- Bradikinina
- Carnosina
- Peptidos del sueño

De todos ellos nos centraremos en los NEUROPEPTIDOS, por ser el objetivo de nuestro estudio.

A aquellas moléculas polipeptídicas que realizan funciones neurotransmisoras o neuromoduladoras a nivel de las terminaciones neuronales se les denomina NEUROPEPTIDOS (Tabla 1) y a las neuronas PEPTIDERGICAS, BARGMAN, W. (1966).

La síntesis de los NEUROPEPTIDOS tiene lugar en los ribosomas, en el retículo endoplásmico rugoso del cuerpo neuronal, donde se forma un gran precursor, la pre-pro-proteína, que es el producto inicial del gen específico del neuropéptido, sufre una serie de modificaciones estructurales al actuar enzimas específicos y sucesivos procesos de proteólisis hasta dar origen al neuropéptido. Esto significa que la neurona que comunica mediante neuropéptidos dispone de una particular versatilidad en función de cómo actúe su dotación de enzimas responsables del procesamiento del pro-péptido. Esta dotación está genéticamente controlada, pero su expresión puede estar sometida a sistemas de regulación dependiente de señales aferentes, lo que significa que según sea la señal, puede cambiar el tipo de información codificada en el particular NEUROPEPTIDO que se libere.

Probablemente el descubrimiento que más contribu-

yó a colocar a los péptidos en primer plano fue la identificación de las encefalinas, realizada por HUGHES en / 1975. (HUGHES, J. 1975)

PERT y SNYDER en 1973 determinan la presencia de un receptor específico para la morfina, localizado en / los centros del S.N.C. responsables de la recepción dolorosa. (PERT, C.B. y SNYDER, S.H. 1973)

Fue HUGHES en 1975, quién consiguió el aislamiento del agonista endógeno para aquel receptor, encontró / que una fracción determinada de un extracto procedente / de un homogenizado de cerebro porcino era capaz de bloquear, de manera reversible por naloxona, las contracciones inducidas por estimulación eléctrica del músculo liso. A esta fracción le llamo ENCEFALINA, y una vez aislado el principio activo, se puso de manifiesto que eran dos las sustancias responsables del efecto inhibitorio, y su estructura química era de naturaleza peptídica.

TIR-GLI-GLI-FEN-MET (Metionina-encefalina)

TIR-GLI-GLI-FEN-LEU (Leucina-encefalina)

(HUGHES, J. § cols. 1975).

Actualmente se piensa que todos los PEPTIDOS OPIA CEOS aislados pertenecen a 3 familias peptídicas:

- 1.- PRO-ENCEFALINA A: precursora entre otros de /
la Met-encefalina y de la /
Leu-encefalina.
- 2.- PRO-ENCEFALINA B: precursora de la Leu-encefal
lina y de la Dinorfina.
- 3.- PRO-OPIOMELANOCORTINA: precursora de la B-en-
dorfinina, ACTH, MSH y /
otros péptidos.

La fragmentación de estos precursores proteicos / de gran tamaño, implica rotura de enlaces que vienen determinados por la propia conformación y por la existencia de parejas de aminoácidos básicos.

Las encefalinas derivan de proteínas sintetizadas a nivel de los ribosomas, SOSA, R.P. (1977). Mediante microscopía electrónica se ha demostrado la localización / de MET-ENCEFALINA en el interior de vesículas que abundan en los axones y terminaciones. La liberación se debe al aumento de la concentración externa del ión potasio, fenómeno calcio-dependiente. (HENDERSON, G. § cols. 1978) La mayoría de las neuronas encefalinérgicas son de axóno corto aunque existen algunas largas como, las caudo-palidal o las que partiendo de núcleos bulbares, llegan a la médula, FLOREZ, J. (1983).

La liberación del neuropéptido parece ser un proceso Calcio-dependiente; pero la molécula no es recaptada, sino que sufre fenómenos de dispersión o difusión local, así como metabolización y degradación por peptidasas específicas e inespecíficas. Los péptidos actúan sobre receptores específicos a concentraciones muy pequeñas. (LOH, Y.P. § cols. 1984) (MCKELVY, J.F. y BLUMBERG, S. 1986)

Las encefalinas parecen presentar un mecanismo de degradación enzimática, semejante al ataque que sufre la acetilcolina por parte de la acetilcolinesterasa. La MET-ENCEFALINA puede ser fragmentada por 4 puntos distintos:

- 1.- En la unión Tirosina-glicina, por medio de una aminopeptidasa.
- 2.- En la unión glicina-glicina, por la acción de la catepsina C.
- 3.- En la unión glicina-fenilalanina, por la acción de la dipeptidil-carboxipeptidasa.
- 4.- En la unión fenilalanina-metionina, por la intervención de la carboxi-peptidasa.

Parece que la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa / es la que específicamente degrada las encefalinas, por / lo que se le denomina encefalinasa, MALFROY, B. (1978).

Por inmunohistoquímica y radioinmunoensayo, se ha podido estudiar la distribución regional de los sistemas de encefalinas en el cerebro de la rata y las concentraciones en cerebro humano, observándose una gran variación interregional. Este hecho junto con la visualización de met-encefalina y leu-encefalina en neuronas de / diferentes cortes cerebrales, indica que ambas, no tienen por qué localizarse en la misma neurona.

Según SAR, M. (1978) y UHL, G.R. (1979), las zonas del tronco cerebral de la rata, en las que se aprecia una mayor densidad de fibras y terminaciones encefalinérgicas son: el núcleo parabraquial, el locus coeruleus, algunos núcleos del rafe, el núcleo coclear, el núcleo del tracto solitario, el núcleo espinal del trigémino, los núcleos motores de ciertos pares craneales, el núcleo comisural y la formación reticular. En ratas, el núcleo magno del rafe contiene terminaciones encefalinérgicas y en el núcleo reticular paragigantocelular se encontraron terminaciones y somas encefalinérgicos. En gatos, no se observaron estas terminaciones, pero sí, somas encefalinérgicos en el núcleo paragigantocelular, de

los que algunos proyectan a través de la vía bulbo-espi-
nal, hacia el asta posterior. Se desconoce la proceden -
cia de estas terminaciones encefalinérgicas, pero se pue
de pensar que el sistema opiáceo endógeno activa a neuro-
nas del núcleo magno y paragigantocelular, que a través_
del sistema rafe espinal, ejercen su acción inhibitoria_
sobre el asta posterior de la médula.

Las encefalinas actúan sobre los receptores opiá-
ceos situados en la membrana de neuronas y de otro tipo_
de células. Estos receptores, de características muy dis_
pares, se han identificado con la ayuda de moléculas /
opiáceas exógenas, tales como, nalaxona, etorfina y nor-
mofina. Existen 4 tipos de receptores, mu, sigma, delta,
y kappa. De ellos el sigma es selectivo para las encefa-
linas, (FOURNIE-ZALUSKI, M.C. 1981). En 1984 se demues -
tra que la existencia de receptores opiáceos es exclusi-
va de los vertebrados.

Al analizar las funciones de los péptidos opiá --
ceos o morfinomiméticos endógenos, que también se les de_
nomina ENDORFINAS (SIMON; 1973), podemos observar que /
cumplen cometidos muy importantes interviniendo en:

- 1.- Regulación del centro respiratorio.
- 2.- Analgesia y nocicepción (TORRES, Y. 1986).

- 3.- La actividad motora.
- 4.- La regulación neuroendocrina.
- 5.- La conducta sexual.
- 6.- La enfermedad mental.
- 7.- La actividad convulsivante y anticonvulsivante.
- 8.- La actividad ansiolítica.
- 9.- La conducta impulsiva y de dependencia.
- 10.- Fenómenos cardiovasculares.
- 11.- La digestión y hábitos alimenticios.



La liberación de estas moléculas neuroreguladoras puede ser simultánea o diferenciada en función de los estímulos; y sus efectos moleculares sobre la membrana postsináptica pueden ser sinérgicos o contrapuestos. Con lo cual aumenta notablemente la capacidad de modular respuesta.

Es evidente, pues, que las funciones de las moléculas opiáceas endógenas no tienen por qué ser idénticas entre sí, sino que variarán en función de su localización y de los otros elementos neuroreguladores que las acompañen.

A continuación destacamos aquellas funciones que pueden estar relacionadas con las psicosis endógenas, al

haber sido éstas, la indicación principal de los choques de insulina, tema que nos ocupa.

La riqueza de receptores opiáceos presentes en el estriado y la localización de neuronas y fibras encefalínérgicas en su interior y estriopalidales, permiten suponer que deben influir fisiológicamente en el control del movimiento. De tal forma que en los animales, diversas / encefalinas producen desde hiperactividad motora hasta / fenómenos de rigidez catatónica.

La euforia que producen los opiáceos es un factor determinante de su reconocida capacidad de inducir la dependencia psicológica. Es también interesante la posible relación entre los opiáceos endógenos y ciertos fenómenos de socialización y de vinculación afectiva. Algunos autores han señalado un posible paralelismo entre el síndrome de abstinencia a opiáceos y el cuadro afectivo provocado por deprivación de la persona amada, como si el / contacto social con otras personas activara los sistemas endorfinérgicos.

También es conocida la capacidad de la morfina y sus derivados de producir alteraciones electroencefalográficas que imitan a las de las crisis epilépticas y a dosis altas llegan a producir convulsiones. En contrap-

sición, trabajos como los de TORTELLA, F.C. (1981) y URCA, G. (1980) tratando de mostrar la acción anticonvulsivante de los péptidos opiáceos. Sin embargo los resultados son ambiguos, al igual que lo es funcionalmente la / propia morfina, con acciones tanto excitadoras como de - presoras.

Respecto a la etiopatogenia de la esquizofrenia, _ existen innumerables estudios que desde muy distintos / puntos de vista han abordado el tema, sin hasta la actua_ lidad haber obtenido resultados que aporten alguna luz / cierta y real sobre el tema. Dado que no tendría sentido el enumerar todos y cada uno de los trabajos, si parece_ de interés el señalar los distintos factores que han si- do implicados:

1.- FACTORES SOCIOCULTURALES

En relación con: edad, raza, sexo, cultura,
zona geográfica, clase so-
cio-económica.

2.- FACTORES PSICOGENICOS

Según: el psicoanálisis, el existencialis -
mo, el estructuralismo.

3.- FACTORES NEUROFISIOLOGICOS

Estudios electroencefalográficos: sistemáticos, durante el sueño, con estímulos físicos, químicos, analizadores de frecuencia, electrodos implantados.

4.- FACTORES BIOLOGICOS GENERALES

Estudios de: anatomía patológica, de huellas palmares y dactilares, antropometría, genética, de medicina interna.

5.- FACTORES BIOQUIMICOS

(punto éste que desarrollaremos al ser el / de mayor interés para nuestro trabajo).

6.- DROGAS ALUCINOGENAS

Ya en 1940, GROSS, M. y cols., intentan buscar / una etiología bioquímica de la esquizofrenia, al plan -- tear que existía un aumento de cloruros en los globulos_ rojos de estos pacientes. En 1946 WIKOFF, H.L. y cols. / observan que el contenido de bromo en la sangre de estos pacientes, se encuentra descendido.

En la suposición de que en la etiopatogenia de la esquizofrenia podía intervenir como factor básico un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, algunos autores referían haber encontrado un "factor anti-insulínico" en más de la mitad de los pacientes que estudiaban. GOLDNER, M.G. (1942), no logra confirmar estos resultados.

Sin embargo entre los factores de mayor peso que hacen pensar que exista una alteración bioquímica tenemos:

- 1.- El hecho de que la herencia influye en el padecimiento de la esquizofrenia.
- 2.- El hecho de que se produzcan psicosis similares con la ingestión de productos químicos (L.S.D., anfetaminas, mescalina, etc. ...), en algunas alteraciones del metabolismo (porfiria, patología tiroidea, etc....) o en algunas afecciones cerebrales.
- 3.- El hecho de que se modifique y algunas veces se produzca una mejoría sintomática de la enfermedad con la administración de psicofármacos.

En la década de los sesenta, el origen bioquímico de los desordenes afectivos fueron formulados sobre una base puramente farmacológica (SCHILDKRAUT, J.J. 1967), / tanto la hipótesis catecolaminérgica como la serotoninérgica, descansaban sobre el hecho de que algunos fármacos / como la reserpina que inducen un descenso en el contenido cerebral de aminas biógenas en animales, pueden provocar un cuadro depresivo en algunos pacientes, mientras / que los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la / monoamino-oxidasa (IMAO), son capaces de elevar el tono aminérgico central en animales, bien aumentando los niveles cerebrales de catecolaminas y serotonina, los IMAO, o bien bloqueando los procesos de captación de noradrenalina y serotonina, los tricíclicos.

Desde entonces hasta la actualidad, ha habido múltiples acepciones de este proceso, que se ha volcado más en aclarar, limitar y etiquetar la enfermedad, que en el propio estudio del enfermo. Actualmente es la escuela / americana la pionera en el estudio de la esquizofrenia, junto a la URSS y Francia. Han sido múltiples los trabajos publicados que intentan aportar alguna luz a la posible etiología bioquímica de las psicosis endógenas, sin embargo lo cierto es que continuamos desconociéndola.

En las últimas décadas, la búsqueda de los desca -

rrilamientos metabólicos en la esquizofrenia ha sido ace
lerada por el estudio de los efectos psicológicos o con-
ductuales de sustancias del tipo de la mescalina, la an-
fetamina y el ácido lisérgico. No obstante, existen prueba
bas lo suficiente aceptables, especialmente en la literatu
ra europea, para sugerir que los efectos de estas sus-
tancias en el funcionamiento y la conducta psicológica /
en ningún caso son homólogas a la psicopatología esquizofr
énica.

Por otra parte, es un hecho clínico muy bien conoci
do que las anfetaminas inducen una psicosis paranoicaca
en las personas predispuestas a reaccionar así. Existe /
pues, una especificidad relativa en la psicosis inducida

Pero a pesar del notable incremento de la activi-
dad investigadora en el área bioquímica y neuroquímica, la
cantidad de información obtenida, establecida y veri-
ficada hasta la fecha es virtualmente negativa. Este va-
cío puede ser atribuido en gran medida, al hecho de que no
se ha efectuado ningún esfuerzo para corregir las di-
versas fuentes de error que en el pasado han explicado /
los hallazgos positivos. Estos errores han sido tanto /
técnicos como estadísticos y han surgido como resultado de
la tendencia a señalar hallazgos no específicos, que en
algunos casos son debidos al fracaso de los investigado

dores en tener en cuenta ciertas variables cruciales, como pueden ser la dieta y la ingestión de drogas, estado nutricional, stress, infecciones, inactividad física, / etc.

Naturalmente, el hallazgo de un nivel anormal de un constituyente natural de la sangre o de la orina o la presencia de una sustancia anormal en los mismos líquidos en los sujetos esquizofrénicos, no significa que este fenómeno sea específico de la enfermedad esquizofrénica. Por ejemplo, los trabajos realizados en los años cuarenta, los ya mencionados de GROSS, de WIKOFF y algunos informes de la misma época de la literatura germánica indican alteraciones en el bromo, los cloruros o el cobre, en los pacientes esquizofrénicos, que posteriormente no han sido confirmados.

Que alguna alteración en la transmetilación biológica pueda presentarse en la esquizofrenia fue sugerido por la investigación efectuada en el National Institute of Mental Health. Sin embargo el papel de las catecolaminas o de los productos de su metilación permanece enigmático. Otros investigadores han sugerido que las indolaminas, tales como la serotonina, se encuentran involucradas, al menos en su inicio.

JACQUET, Y. (1976) (citado por MARX, J.L. 1981),

trás administrar B-endorfinas en cerebros de ratas, observó una acción neuroléptica. Posteriormente KLINE, N.S. (1977) tras tratar a un grupo de esquizofrénicos con B-endorfina, observa cierta mejoría, sobre todo en las alucinaciones.

Sin embargo es tal la confusión que hay quienes defienden que las B-endorfinas producen un estado catatónico y que por tanto el beneficio terapéutico habría que buscarlo utilizando un antagonista opiáceo del tipo de la naloxona, al existir posiblemente una hiperactividad endorfinérgica en la esquizofrenia. Para aclarar tales efectos se realizó un amplio estudio financiado por la O.M.S., en siete hospitales de diversos países. Sólo en casos aislados, la naloxona pareció mejorar algunos síntomas, siempre que los pacientes estuvieran además tratados con neurolépticos, empeorando los síntomas cuando dicha asociación no se producía. También dispares son los trabajos que tratan de relacionar los niveles de opiáceos endógenos con la condición patológica del paciente, o la repercusión del tratamiento con los neurolépticos clásicos sobre dichos niveles, (EMRICH, H.M. et al. 1980). Una puesta en común sobre el tema se llevó a cabo en Nueva York, en Octubre de 1981 en una Conferencia de la Academia de Ciencias, (MARX, J.L. 1981). En ella se afirma que según los estudios hasta la fecha, el trata -

miento neuroléptico incrementa la concentración de Endorfinas en algunas áreas cerebrales de animales de experimentación y debido a ello producirían los efectos beneficiosos. PICKAR, D. y cols. (citado por MARX, J.L. 1981), creen que la elevación de las Endorfinas es sólo un efecto indeseable del tratamiento neuroléptico y a ello se debe la mejoría en algunos pacientes tras la administración de naloxona.

Otros autores, refieren que la acción de la naloxona se debería, por una parte, a su acción directa sobre los receptores endógenos opiáceos y por otra a su interacción con el sistema catecolaminérgico a nivel del sistema límbico (FUXE, K. et al. 1980).

La esquizofrenia sigue, pues, siendo un enigma, tanto como concepto patológico, como en sus causas y en su génesis. Por ello su estudio es un auténtico reto y hallazgos aparentemente seguros han sido vueltos a estudiar desde nuevos puntos de vista y nunca resistieron la nueva comprobación.

Otros procederes terapéuticos también han sido utilizados en las psicosis endógenas con buenos resultados, tales como los llamados "grandes tratamientos somáticos": piretoterapia, curas de sueño, choques cardiazólicos, insulínicos, electrochoques, curas con clorproma-

zina y rauwolfia.

Por medio de dichas terapias se han obtenido y se obtienen, en los casos recientes, numerosas curaciones y en los crónicos amplias mejorías. No se hallan demostradas las hipótesis según las cuales determinados efectos somáticos de los tratamientos biológicos, poseerían una importancia de índole específica con respecto al supuesto proceso somático patológico subyacente a la esquizofrenia.

En nuestra línea de trabajo aportamos los cambios que se producen en el contenido de un neuropéptido opiáceo como es la MET-ENCEFALINA en el cerebro de un mamífero, el gato, tras sufrir un choque insulínico. Con ello aportamos, humildemente, nuestro granito de arena en la complicada investigación de las psicosis endógenas y / abordamos con ello la posible explicación bioquímica de los beneficios que aporta el choque insulínico en dicha patología.

Los choques provocados por comas hipoglucémicos / consecutivos a la administración de insulina, han sido / objeto de una rigurosa técnica, puesta a punto en Viena por Mandred SAKEL en 1932. Desde entonces, el método se propagó rápidamente por el mundo entero y constituyó durante casi 30 años la terapéutica de elección de los es-

tados esquizofrénicos. En la actualidad ha sido remplazada prácticamente por las curas neurolépticas. Ciertos / psiquiatras han renunciado a ella. Otros la consideran / aún como un método de elección en las formas hebefrénicas, que reaccionan mal a la quimioterapia, o como un método complementario en los brotes agudos o subagudos. Mediante las curas de insulina y de sueño no se obtiene la mayoría de las veces éxito en las depresiones endógenas. Sin embargo, en ciertos casos pueden ejercer idéntico / efecto que un tratamiento con electrochoques. En las depresiones graves y prolongadas, que no han respondido a a otros tratamientos, puede hallarse indicado un ensayo / con dichas curas.

El tratamiento se prolonga por término medio, / tres meses, es diaria, con excepción de domingos; se / practica en ayunas, por la mañana, con dosis de insulina crecientes, por vía intramuscular. Se comienza con 10 a 20 unidades, aumentando cada día en cantidades similares a las iniciales. La dosis de insulina necesaria y sufi -- ciente para conseguir el coma, sólo puede ser determina -- da mediante tanteo. El coma insulínico deseable se ob -- tiene generalmente con dosis muy variables que oscilan / entre 60 y 120 unidades. El promedio de choques necesa -- rios para el tratamiento es de 50 a 60 según la mayoría a de los autores, lo que determina una duración del trata --

miento de unos 3 meses.

Al estudiar la fisiopatología del coma hipoglucémico, observamos como el exceso de insulina, induce hipoglucemia por los siguientes mecanismos: disminución de / la glucogenolisis hepática, aumento del glucógeno muscular y de la captación de glucosa por las células hepáticas y renales, mantenimiento del consumo tisular de la / misma, etc. a pesar de ello desconocemos en gran medida_ los mecanismos de acción a nivel celular de la insulina, (SMITH, V. 1987) a pesar de su importancia fisiológica.

El correcto funcionamiento del tejido nervioso de_ pende del aporte de azúcar y oxígeno, lo que explica la_ similitud sintomática entre la hipoglucemia y la anoxia. Desde los trabajos de HOLMES, E.G. (1926; 1930), se sabe que el metabolismo cerebral depende totalmente de la com_ bustión de los hidratos de carbono y como sus células / son incapaces de sintetizar glucógeno, tampoco poseen re_ servas glucídicas, estando bajo la absoluta dependencia_ de la glucosa que por vía sanguínea pueda llegarle. Este aporte debe ser continuo y constante, ya que no existe / posibilidad de sustituir dicho material energético; lo / que permite comprender cómo las variaciones del mismo / originaran trastornos metabólicos de mayor o menor enti_ dad. Siendo evidente que el encéfalo es la estructura /

más sensible a una reducción de la glucemia, dado que el resto de los tejidos disponen, ante situaciones de precariedad, de la posibilidad de recurrir a las reservas grasas y proteicas. Se cree que los síntomas cardiovasculares, digestivos, respiratorios y musculares que se observan en la hipoglucemia, constituyen sólo expresión del sufrimiento neurológico.

En el coma hipoglucémico se observa una disminución llamativa del consumo de oxígeno, evidenciada por una reducción de la diferencia en el oxígeno arteriovenoso, inducida por un aumento de este gas en sangre venosa, conservándose el flujo sanguíneo cerebral.

Desde el punto de vista bioquímico, se encuentra disminuida la fosfocreatina, el fosfato orgánico y el lactato con aumento del fosfato inorgánico, lo cual habla en favor de una alteración en el ciclo de los fosfatos orgánicos, especialmente el ATP, esencial en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono.

Actualmente, se continúa aceptando el concepto clásico de HIMWICH, H.E. (1939), que distingue 5 fases en el coma hipoglucémico, de acuerdo con el compromiso sucesivo de los distintos niveles neurológicos:

1.- FASE CORTICOCEREBELOSA: caracterizada por sig

nos que traducen la suspensión o alteración / de las funciones fundamentales de esas estructuras (alteraciones psíquicas, sensoriales y motoras, siendo su máxima expresión la inconsciencia).

- 2.- FASE DIENCEFALICA: se identifica por la aparición de una actividad motora primitiva, hiperpatía talámica e hiperfunción hipotalámica y simpática.
- 3.- FASE MESENCEFALICA: con aumento de respuesta a los estímulos propioceptivos, con produ cción de espasmos tónicos de los miembros.
- 4.- FASE PROTUBERANCIAL Y BULBAR SUPERIOR: caracterizada por los espasmos extensores de los / miembros, con la rigidez de descerebración.
- 5.- FASE BULBAR: integrada por una fase de hiperfunción, con alteraciones respiratorias, se cretorias y reflejas, y una última fase de depresión con apnea irreversible, bradicardia y fibrilación ventricular.

El coma se hace irreversible a partir de que en tra en la fase mesencefálica y protuberancial superior.

Otro factor que influye de manera decisiva es el factor tiempo, ya que la prolongación de un coma le va acercando a su irreversibilidad.

Depende de la intensidad y duración del coma y de las complicaciones que pueden agregarse, en especial la anoxia que suele condicionar secuelas psíquicas o neurológicas permanentes. Se consideran signos de mal pronóstico: la existencia de elementos que indican compromiso protuberancial, con signos de descerebración; la prolongación del cuadro a pesar del tratamiento con glucosa, / especialmente cuando el coma supera los tres días; la / comprobación de fenómenos anóxicos, la hipertermia, la / hipertensión arterial y la taquicardia.

El coma es sólo una etapa del síndrome multifásico que constituye la HIPOGLUCEMIA. Esta produce una sintomatología previa y posterior, que según su intensidad puede manifestarse de las siguientes formas:

1.- En las formas leves de hipoglucemia, se presenta, astenia, fatiga psíquica y física, debilidad muscular e inestabilidad en la marcha. Los sudores son profusos contrastando con la habitual palidez. La sensación de hambre suele ser intensa y son frecuentes además, el temblor, palpitaciones, agitación o depresión, cefaleas y ligera confusión mental.

2.- En las formas de intensidad moderada, las manifestaciones son muy polimorfas, incluyendo convulsiones parciales o generalizadas, con contracturas y espasmos que pueden confundirse con crisis de tetania o de / histeria. Las alteraciones psíquicas, a menudo fugaces, pueden manifestarse con: agitación, delirios, estados de presivos, amnesia, confusión y desorientación. Los trastornos sensoriales: ambliopías transitorias y diplopias. Trastornos neurológicos: distonías y disquinesias, parestias. Alteraciones digestivas: sialorrea, hipermotilidad gástrica con hipersecreción e hiperacidez, epigastralgia, vómitos y diarreas. Alteraciones cardiovasculares; trastornos del ritmo, precordialgia, hipertensión, aplanamiento o inversión de la onda T, alteraciones de la onda P y prolongación del espacio QRS en el electrocardiograma. / Trastornos respiratorios: respiración irregular con tendencia a la bradipnea.

3.- En las formas graves, sobreviene el estupor / y el estado de coma en el que cabe destacar la frecuente apariencia del paciente semejando el sueño fisiológico.

Amplias estadísticas han demostrado que las cifras de remisiones espontáneas, pueden duplicarse con la ayuda de la cura de SAKEL en la esquizofrenia. REGAS, F. y cols. (1968) concluyen que los resultados a largo pla-

zo, apoyan la indicación preferente en las formas hebe - frénicas.

La función de la insulina es muy discutida, toda - vía. Se cree que la acción de la insulina se ejerce di - rectamente sobre la membrana plasmática de la célula. / Existe alguna evidencia que muestra que la insulina ac - túa dentro de la célula de muchos tejidos, incluyendo el músculo, grase e hígado, para intensificar la acción de_ la glucocinasa en la fosforilación de la glucosa a gluco_ sa-6-fosfato. Se han sugerido muchas otras acciones po - tenciales de la insulina en el interior celular, pero no se encuentran totalmente comprobadas. (BLOODWORTH, Jr, / J.M.B. 1973)

Ante esta pobreza de conocimientos, el especular_ sobre la acción que ésta pueda ejercer en el organismo / humano, para modificar la evolución de enfermedades tan_ complejas etiológicamente como las psicosis endógenas, / es todo un reto que algún día alcanzaremos. Si es la in - sulina actuando directamente sobre una reacción bioquími_ ca determinada, si es la psicoterapia ejercida trás el / coma o si es la convulsión ejercida mediante electrocho - que, mediante pentilentetrazol (Cardiazol), o mediante / choque insulínico, la que modifica temporalmente la cas - cada metabólica supuestamente alterada, es el tema a di -

lucidar.

El que los neuropéptidos están implicados, casi / con toda probabilidad en la etiología de ciertas enfermedades mentales, se basa en: a) su amplia distribución / por todo el sistema nervioso central y periférico; b) por su diversidad de efectos; c) por la posibilidad de que / una neurona libere uno o más neuropéptidos y otros tipos de transmisores, simultánea o secuencialmente, cuyas funciones puedan ser sinérgicas o contrapuestas; d) por su extraordinaria potencia farmacológica, y e) por su ubicación fuera del sistema nervioso, en células que tienen / una función endocrina.

Por otra parte, nuestra línea de trabajo pretende contribuir a esclarecer la compleja diferenciación topográfica con que se despliegan los diversos sistemas de / neurotransmisores que originan el complicado lenguaje de la función nerviosa. Está clara la necesidad de conocer la estructura de los diversos sistemas de neurotransmisores y la riqueza de acciones que un determinado fármaco puede ejercer a cualquier nivel de la transmisión nerviosa. Es pues momento de realizar el esfuerzo imaginativo necesario para responder al reto de la moderna biología y día a día ir haciendo realidad los sueños de D. SANTIAGO RAMON Y CAJAL, llegar a conocer a ese gran desconocido, el SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

CONSIDERACIONES
ANATOMOFUNCIONALES

A) EMBRIOLOGIA

Nada mejor para definir y obtener una idea más / real de un concepto, que el profundizar, indagar y llegar a conocer bien su origen. Es por ello, que al adentrarnos en la embriología de la zona a estudiar, podemos observar cómo en la porción cefálica del tubo neural comienzan a producirse una serie de inflexiones, que permiten distinguir en el encéfalo primitivo, una parte más anterior o prosencéfalo; otra media o mesencéfalo y finalmente, una porción posterior y caudal o rombencéfalo.

Una vez cerrado el neuróporo anterior y aproximadamente al final del primer mes de desarrollo, la pared dorsal del tubo encefálico, a nivel de la curvatura del vértice, se deprime constituyendo el esbozo del istmo / rombencefálico (istmo rhombencephali). Posteriormente se van delimitando con mayor precisión las 3 vesículas cefálicas. Así, el istmo rombencefálico limita netamente el rombencéfalo, del mesencéfalo; la eminencia mamilar señala el límite entre el prosencéfalo y el mesencéfalo.

En embriones de 4 a 5 mm. (28 \pm 1 día, horizonte XIII), inmediatamente trás el rombencéfalo, cuya pared / dorsal se adelgaza progresivamente, el tubo neural se dobla para formar la curvatura cervical. El tubo neural / presenta, pues, en esta fase de desarrollo dos curvatu -

ras y tres vesículas.

El desarrollo del rombencéfalo y del prosencéfalo va predominando sobre el del mesencéfalo, y se continúan produciendo intensos cambios que a nivel del rombencéfalo son también muy acusados y se deben, en gran parte, a la aparición de una inflexión de convexidad ventral que se llama curvatura pontina. El ROMBENCEFALO queda así dividido en dos porciones o vesículas. La parte del rombencéfalo que se extiende desde la curvatura pontina al istmo recibe el nombre de METENCEFALO y la que queda comprendida entre la curvatura pontina y la cervical, MIELENCEFALO. Como la curvatura pontina se acentúa progresivamente, la delimitación entre el mielencéfalo y el metencéfalo es cada vez más manifiesta.

Al adelgazarse cada vez más, la mayor parte de la pared dorsal del rombencéfalo, se transforma en la lámina tectoria del IV ventrículo. En contraposición el suelo y la pared lateral rombencefálicos se engruesan considerablemente, desapareciendo los relieves externos de los rombómeros. Un relieve externo longitudinal, incurvado a nivel del puente, se hace prominente y de él surgen, en dirección cráneo-caudal, los nervios trigéminos (V), facial (VII), acústico (VIII), glossofaríngeo (IX) y neumogástrico(X).

El rombencéfalo se ve obligado a adoptar una forma romboidal, debido a su progresivo crecimiento longitudinal que acentúa notablemente la curvatura pontina, de esta forma en los límites laterales de su techo, la lámina tectoria rudimentaria se continúa con las gruesas paredes rombencefálicas laterales. El suelo del rombencéfalo, que se percibe por transparencia a través de la lámina tectoria, muestra un surco sagital y medio (sulcus medianus fossae rhomboidis), y otro transversal que coincide con la curvatura pontina (sulcus transversus fossae / rhomboidis). Este último surco divide al suelo del cuarto ventrículo en dos áreas: una caudal, mielencefálica y otra craneal, METENCEFALICA.

A nivel del área metencefálica el surco interno / del rombencéfalo señala el límite medial del esbozo cerebeloso. Del mielencéfalo derivará el bulbo raquídeo. (medulla oblongata) y del METENCEFALO derivará ventralmente la PROTUBERANCIA ANULAR (PONS VAROLI) y dorsalmente el / cerebelo, GENIS GALVEZ, J.M. (1970).

Por tanto el Puente de Varolio (PONS VAROLI), llamado así en honor de Constanci Valorio, BARCIA GOYANES / 1983 o Protuberancia Anular "PROTUBERANTIA ANULARIS", / ideado por Willis, BARCIA GOYANES, J.J. (1983) o Mesocéfalo, dado por TESTUT en 1926, (TESTUT, L. y JACOB, 1975),

tal y como hemos analizado en el desarrollo embriológico, conforma la parte superior del rombencéfalo y consecuentemente la parte anterior del cerebro posterior o Metencéfalo.

B) CONCEPTO

La Protuberancia anular, es una parte fundamental del sistema nervioso central (SNC), situada a nivel medio del tronco del encéfalo, donde realiza una función / esencial, que le da su nombre de forma muy acertada, "de puente", tanto entre las estructuras superiores con las inferiores, como entre éstas y el cerebelo. Constituyendo además el asiento de importantes núcleos troncoencefálicos que estudiaremos en otros apartados.

C) DIMENSIONES

Son variables según los individuos, con una relación muy directa con el tamaño del cerebelo y con el de sus pedúnculos medios, siendo inexistente en los vertebrados inferiores, para adquirir gradualmente importancia en los mamíferos a medida que avanzan en la serie, / alcanzando en los primates sus mayores dimensiones (TESTUT, L. y LATARJET, A. 1977).

Los valores medios según TESTUT son: 27 mm. para el diámetro vertical, 38 mm. para el transversal y 25 mm. para el antero-posterior.

D) CONFORMACION EXTERNA

Una vez conocidos sus diámetros, es más que comprensible el que asemejemos el Puente de Varolio a una estructura cúbica ligeramente irregular, circunstancia que aprovechan la mayoría de los autores para realizar su estudio de forma sistematizada, al poder analizar de manera más o menos precisa cada una de las 6 caras: anterior, posterior, superior, inferior y las dos caras laterales.

1.- CARA ANTERIOR

Constituida en toda su extensión, por un sistema de fascículos blancos transversales que se dirigen de un pedunculo cerebeloso al otro. "Por su aspecto general recuerdan, según la comparación de Foville, una cabellera con la raya en medio, cuyas dos mitades torciéndose ligeramente, fuesen a reunirse en el pedunculo cerebeloso correspondiente", TESTUT, L. (1977). De estos fascículos, los superiores pasan por encima de la emergencia del nervio trigémino y se dirigen a la parte posterior del pe -

dúnculo cerebeloso medio, los medios que van unidos a / los inferiores hasta llegar a la raíz del trigémino que se tuercen hacia el origen de los nervios facial y auditivo y los inferiores que pasan por debajo del trigémino y se dirigen al borde inferior del pedúnculo cerebeloso medio.

Estos fascículos conforman una cara convexa tanto en sentido transversal como longitudinal y en la cual ca be destacar: un surco longitudinal en la línea media, el SURCO BASILAR o MEDIANO por el que discurre el tronco basilar. A ambos lados de dicho surco y formado por el descenso de las fibras piramidales, se forma una elevación longitudinal que se denomina RODETE PIRAMIDAL. A ambos / lados del rodete y por fuera se encuentra la EMERGENCIA DEL NERVIO TRIGEMINO en la que destaca de forma bien diferenciada, una raíz grande, sensitiva y una pequeña ad junta que constituye la raíz motota. Esta cara, hacia / fuera se continúa con el PEDUNCULO CEREBELOSO MEDIO.

2.- CARA POSTERIOR

Formando parte del suelo del IV ventrículo, del / que forma su mitad superior "TRIANGULO PROTUBERANCIAL / DEL IV VENTRICULO" y recubierta como todo el ventrículo por el cerebelo, destaca en dicha cara un SURCO LONGITU-



DINAL que se extiende de arriba a abajo dividiendo en / dos mitades la cara romboidea de la pared anterior o sue_ lo del IV ventrículo. Al estudiar el triángulo superior_ (protuberancial) se observa a cada lado del surco una pe_ queña eminencia ovoidea que se denomina EMINENCIA TERES_ o EMINENCIA ABDUCENTIS, como también se le denomina al / estar formada por el núcleo de origen del nervio motor / ocular externo o abducens y por el codo que forma el ner_ vio facial a dicho nivel. La eminencia se continúa hacia arriba por un cordón longitudinal que sigue el surco me_ dio y que se denomina FUNICULUS TERES O CORDON REDONDO / de significación aún oscura, por lo que también se le de_ nomina NUCLEUS INCERTUS. Dicho cordón en su trayecto su_ perior diverge de su contralateral, formándose entre / ellos una pequeña depresión que se denomina FOVEA MEDIA_ o FOSITA MEDIA. Lateral a la eminencia teres existe otra pequeña depresión que se denomina FOVEA SUPERIOR, FOSETA SUPERIOR o FOVEA TRIGEMINI ya que su fondo contacta con_ la cara posterior del núcleo masticador. Delante de di_ cha fóvea, antero-lateral, existe una pequeña superficie de color gris pizarro y contornos mal definidos, que / constituye el LOCUS COERULEUS en relación con el núcleo_ mesencefálico del trigémino.

3.- CARA SUPERIOR

Mira hacia los pedúnculos cerebrales de los que / es continuación, distinguiéndose claramente en la parte anterior por la dirección transversal de sus fibras y / por la existencia del SURCO PROTUBERANCIAL SUPERIOR; sin embargo por la parte posterior no existe línea divisoria alguna entre ambas estructuras.

4.- CARA INFERIOR

Dirigida hacia la base del bulbo, se distinguen / en ella a su vez: a) una parte anterior, claramente separada del bulbo por el SURCO BULBO-PROTUBERANCIAL o PROTUBERANCIAL INFERIOR, en el que se encuentran, de dentro / afuera, el AGUJERO CIEGO o FOSITA DE VICQ D'AZYR, la EMERGENCIA DEL MOTOR OCULAR EXTERNO, la FOSITA SUPRAOLIVAR con el NERVIO FACIAL E INTERMEDIARIO y la FOSITA LATERAL, TESTUT, L. (1977) y más externamente el ESTATOACUSTICO en posición lateral, PEREZ CASAS, A. (1977); y / b) una parte posterior a nivel del IV ventrículo en el que la protuberancia y el bulbo se encuentran en continuidad, separados por la línea transversa que pasa por / los dos ángulos laterales del IV ventrículo y que divide al rombo en dos mitades.

5 y 6.- CARAS LATERALES

Que se confunden con los pedúnculos cerebelosos / medios al ser su continuación. Su límite artificial se - ría una línea vertical trazada por la parte externa de / la raíz del trigémino.

E.)- VASCULARIZACION

La irrigación arterial procede del tronco basilar, en número de cuatro a seis, las arterias paramedias, pe - netran en la protuberancia por ambos lados por el surco_ protuberancial. El territorio al que irrigan comprende,_ el fascículo piramidal, los núcleos grises del puente, / las fibras protuberanciales anteriores, medias y poste - riores y la parte yuxtamedial de la cinta de Reil.

Así mismo, las arterias circunflejas cortas, en / número de cuatro a cinco, se desprenden de las caras la - terales del tronco basilar e irrigan los tres quintos ex - ternos de la cara anterior de la protuberancia, TESTUT,_ L. (1977). En cuanto a estructuras internas vascularizan el pedúnculo cerebeloso medio en su unión con la protube - rancia, que es la parte externa de la porción lateral de la cinta de Reil.

La aportación arterial queda completada con las / arterias circunflejas largas y cerebelosas media y superior. La primera envía algunos ramos a la protuberancia, una vez abandonado el tronco basilar y antes de alcanzar el cerebelo. La cerebelosa superior irriga el pedúnculo_ cerebeloso superior.

El retorno venoso lo conforma una red irregular / que se constituye en la cara anterior protuberancial, re coge la sangre y la comunica, por arriba con las venas / de los pedúnculos cerebrales, por abajo con las del bulbo y lateralmente con la red venosa del cerebelo. Desembocando en los colectores venosos principales representados por la vena comunicante posterior, el seno petroso y las venas cerebelosas.

F) CONFORMACION INTERNA

Lo que distingue fundamentalmente a la protuberancia, es la existencia de una enorme cantidad de fibras / transversales en su parte ventral. Como a través de estas fibras se abren paso las longitudinales que ocupan / en el mesencéfalo el pie del pedúnculo cerebral, se da / también el nombre de PIE DE LA PROTUBERANCIA (PARS VENTRALIS PONTIS) o PROTUBERANCIA propiamente dicha (CARPENEN

TABLA 2.- PROFUBERANCIA ANULAR. CONFORMACION INTERNA.

| | | |
|---|---|---|
| I.- PIE (PARS VEN TRALIS / PONTIS) | I.A.- NUCLEOS DEL PUENTE | |
| | I.B.- FIBRAS / TRANSVERSALES | I.B.1.- Relacionadas con el cerebelo. (cortico-pon to-cerebelosas) I.B.2.- Originadas n. acústico. |
| | I.C.- FIBRAS / LONGITUDINALES | I.C.1.- Corticoespinales. I.C.2.- Corticobulbares. I.C.3.- Corticoprotuberanciales. |
| II.- CALOTA (PARS DOR SALIS PON TIS) | II.A.- NUCLEOS DE LOS NERVIOS CRANEALES | II.A.1.- Sección - N. motor del trigémino. Craneal - N. sensitivo del trigémino. - N. del lemnisco lateral. |
| | | II.A.2.- Sección - N. motor del VI par. Caudal - N. motor del VII par. - N. coclear y vestibular. - Agrupaciones aisladas de sustan cia gris. |
| | II.B.- FIBRAS LONGITUDINALES | - Lemnisco medial. - Fascículos longitudinales medios. - Haz espinotalámico. - Haz espinocerebeloso anterior. - Haz trigeminoespinal. |
| | II.C.- FORMA CION RETICU - LAR | II.C.1.- Núcleos - N. gigantocelular. reticu - N. parvicelular. lares - N. central inferior. - N. eminencia medial. - N. paramediano dorsal. |
| | | II.C.2.- Haz central de la calota. |

TER, M. 1985) a esta porción de la misma. Al resto que queda posterior y de menor volumen se le denomina CALOTA PROTUBERANCIAL (PARS DORSALIS PONTIS) o TEGMENTUM.

I.- PIE DE LA PROTUBERANCIA

Compacto y blanco, es continuación del pie del pedúnculo que desciende hacia la pirámide anterior del bulbo y los cordones anterolaterales de la médula.

Puede ser considerado como una estación de relevo, en una vía extensa de dos neuronas, que discurre desde la corteza cerebral hasta la cerebelosa. La primera neurona (corticoprotuberancial) que llega a los núcleos protuberanciales y la segunda neurona (pontocerebelosa) que cruza al hemisferio cerebeloso opuesto por la vía del pedúnculo cerebeloso medio.

Esta porción es filogenéticamente más moderna que la calota y podemos distinguir:

I.A.- LOS NUCLEOS DEL PUENTE.

I.B.- LAS FIBRAS TRANSVERSALES.

I.C.- LAS FIBRAS LONGITUDINALES.

I.A.- LOS NUCLEOS DEL PUENTE (nuclei pontis) se encuentran en los espacios irregulares que resultan del

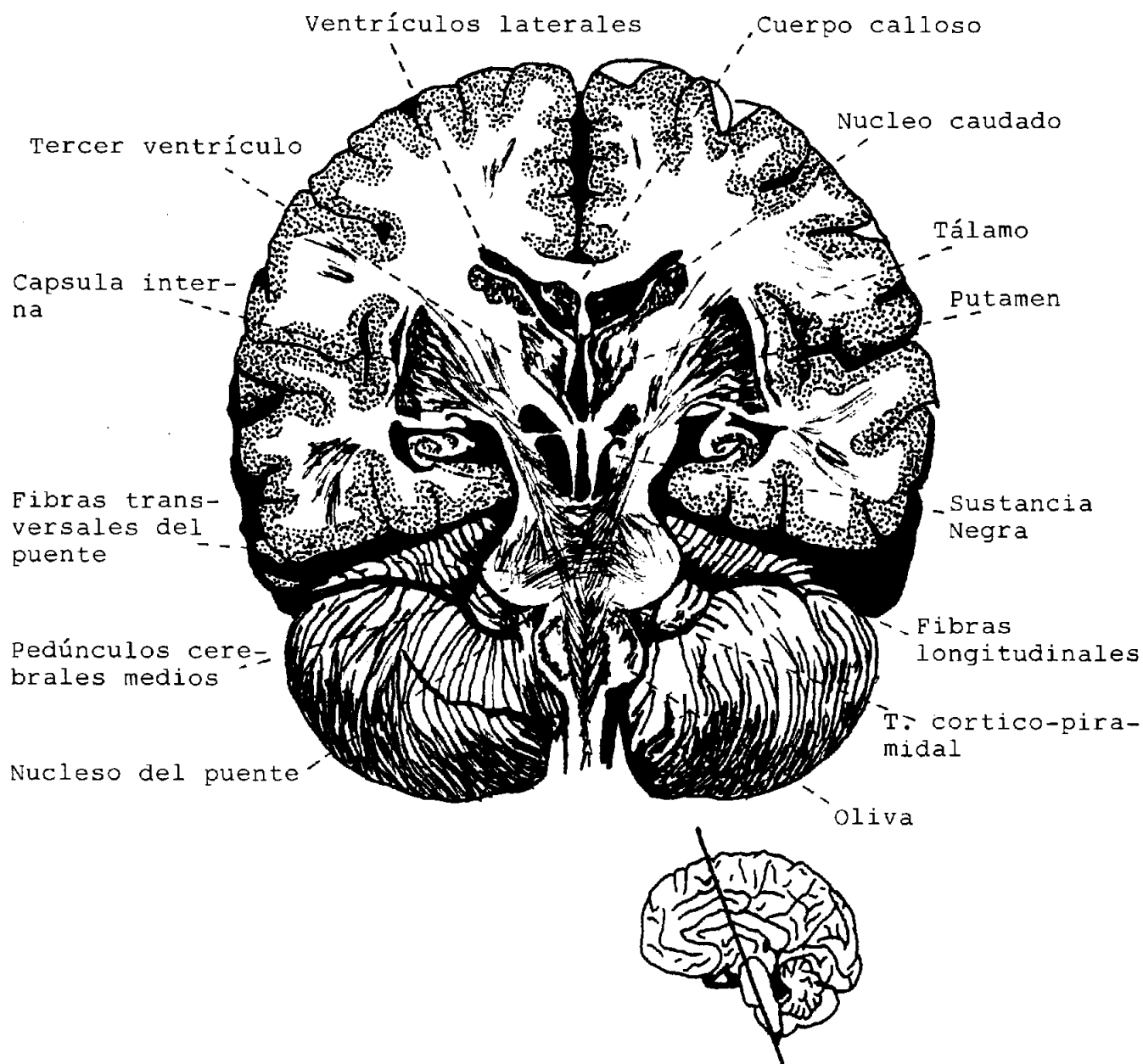


FIGURA 1.- Sección frontal-oblicua, aspecto anterior.

(Tomado de Atlas de Anatomía Humana.

FISS-SZENTAGOTHAJ. 1971).

entrecruzamiento de las fibras transversales y longitudinales, siendo sus células sólo observables con tinción / por el método de Nissl. (ORTS LLORCA, F. 1972)

Son núcleos de sustancia intercalar. Las células que los constituyen son bastante uniformes, de tamaño mediano, suelen tener media docena de prolongaciones dendríticas y un axón, difícil de seguir, que forma una fibra pontocerebelosa, constituyendo una estación intermedia en la vía córtico-ponto-cerebelosa, recibiendo fibras aferentes de la corteza cerebral (tractus córtico-pontinus) de los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, generalmente de la corteza de tipo polar o intermedia. Distinguimos el fascículo frontopontino de Türck, los fascículos parieto y occipitopontinos, el fascículo temporopontino de Arnold. Todos estos fascículos ocupan en el mesencéfalo el quinto lateral del pie del pedúnculo y terminan en núcleos del puente del mismo lado. Un contingente muy importante de fibras córticopontinas, proceden también de la parte central de la corteza cerebral, es decir, de la corteza motora y sensitiva, existiendo una proyección somatotópica de tal forma que áreas corticales se proyectan en regiones específicas de los núcleos pontinos y éstos en regiones bien limitadas del cerebelo.

También descienden fibras aferentes para los núcleos del puente, procedentes del techo mesencefálico, / del núcleo rojo y de la sustancia negra, y quizás algunas de la cinta de Reil Media.

Las fibras aferentes son casi exclusivamente pontocerebelosas, terminando en la porción del cerebelo filogenéticamente más moderna.

I.B.- LAS FIBRAS TRANSVERSALES son, en gran parte, axones de los núcleos protuberanciales que cruzan al lado opuesto y forman el pedúnculo cerebeloso medio.

Según sus relaciones podemos distinguir:

I.B.1.- Fibras en relación con el cerebelo, que son fascículos gruesos de sustancia / blanca, separados entre sí por los núcleos grises pontinos, que forman tabicaciones a las fibras longitudinales de la vía piramidal del pedúnculo a las / que dividen en estrato superficial, medio y profundo. Conforman la continuación de los pedúnculos cerebelosos medios y penetran en la parte central del cerebelo.

I.B.2.- Fibras originadas en los núcleos terminales del acústico; el núcleo anterior_ o ventral del nervio coclear da origen_ a fibras transversales que se dirigen / adentro y constituyen una capa acintada y compacta que se denomina CUERPO TRAPEZOIDE, a lo largo de estas fibras, se / ve una pequeña maraña de sustancia gris que constituye el NUCLEO TRAPEZOIDE. En este penetran gruesas fibras nerviosas_ que parten del cuerpo trapezoide, que / terminan cada una de ellas en fibrillas finas y abundantemente ramificadas, rodeando la célula a la manera de un cáliz (CALIZ de HELD). Cajal consideró es_ tas fibrillas como una sencilla arborización terminal del cilindroeje y que / en el contacto con el cuerpo celular / transmitiría impresiones auditivas.

I.C.- LAS FIBRAS CONGITUINALES que siguen su / trayecto por la pars ventralis o pie protuberancial son:

I.C.1.- Haces córticoespinales.

I.C.2.- Haces córticobulbares.

I.C.3.- Haces córticoprotuberanciales.

Los de mayor volúmen lo constituyen los haces córticoespinales que atravesando la protuberancia penetran_ en las pirámides bulbares, se decusan incompletamente y_ pasan a la médula espinal.

Las fibras córticobulbares se separan del haz corticoespinal y penetran en la formación reticular de la / calota protuberancial, proyectando impulsos mediante neuronas intercalares a los nervios craneales motores.

Las fibras córticoprotuberanciales se originan en la corteza cerebral de los distintos lóbulos y descien-den sin cruzarse hasta los núcleos protuberanciales homolaterales, donde termina. Cada parte de corteza cere-bral da nacimiento a fibras que se dirigen hacia regio-nes bien definidas dentro de los núcleos protuberancia-les.

Importante es el resaltar que la vía más importante es la córticopontocerebelosa, ya que a través de ella la corteza cerebral ejerce su influencia sobre la corte-za cerebelosa.

II.- CALOTA O TEGMENTUM

Situada en la región dorsal de la protuberancia,_

es la continuación ventral de la formación reticular del bulbo, pudiendo distinguir en ella:

II.A.- LOS NUCLEOS DE LOS NERVIOS CRANEALES, V, /
VI, VII y VIII.

II.B.- FIBRAS LONGITUDINALES ASCENDENTES Y DESCENDENTES.

II.C.- FORMACION RETICULAR.

II.A.- Encontramos gran parte del complejo nuclear del nervio trigémino (V), los componentes motores y sensoriales del nervio motor ocular externo (VI), del facial (VII) y los componentes cocleares y vestibulares del VIII par.

Si realizamos su estudio a dos niveles (craneal y caudal) para hacernos una mejor idea en el espacio, podemos observar:

II.A.1.- En la sección a nivel craneal de la calota, el NUCLEO MOTOR DEL NERVIO TRIGEMINO que se encuentra en la formación reticular del puente, en la parte lateral del suelo del IV ventrículo y en línea con las fibras del nervio trigémino que pasan transversalmente a la /

cara ventral del puente.

EL NUCLEO SENSITIVO PRINCIPAL (Superior) DEL NERVIO TRIGEMINO, se sitúa / en la cara lateral del núcleo motor. / Las fibras secundarias procedentes de las segundas neuronas del núcleo sensorial principal cruzan el plano medio y ascienden con el lemnisco medio al tálamo.

También se localiza el NUCLEO DEL LEMNISCO LATERAL que es un pequeño conjunto de células situadas en la cara medial del haz en la parte craneal del / puente. Recibe terminales sinápticas / de fibras del lemnisco lateral y sus / fibras eferentes se suman al fascículo longitudinal medial y otras vuelven al lemnisco. Es una estación de relevo para el núcleo del cuerpo trapezoide.

A este nivel la sustancia blanca es notable debido a la ausencia del cuerpo trapezoide y su reemplazo aquí por los lemniscos laterales y por los pedúnculos cerebelosos superiores en la región dorsolateral.

II.A.2.- En la sección transversa a nivel caudal de la calota (eminencia teres), / nos encontramos el NUCLEO MOTOR DEL / NERVIO OCULAR EXTERNO (VI) que se sitúa en la parte externa de la eminencia medial del IV ventrículo. Forma / junto con la rodilla del nervio facial una prominencia redondeada en el suelo del IV ventrículo que se conoce como / eminencia teres. Las fibras del VI par descienden para emerger por el borde / caudal de la protuberancia.

EL NUCLEO MOTOR DEL NERVIO FACIAL (VII) se localiza en la parte lateral de la formación reticular, inmediatamente / por detrás de la olíva superior. Partiendo de la superficie dorsal del núcleo, fibras que se dirigen dorsomedialmente hacia el suelo del IV ventrículo para formar un haz longitudinal / compacto, ascienden unos 2 mm. medialmente, respecto del núcleo del VI par, y lo abraza formando la rodilla interna del facial. Las fibras de la raíz / motora del nervio facial pasan en sen-

tido ventrolateral por dentro del complejo trigémino-espinal y salen del / tronco del encéfalo cerca del borde / caudal de la protuberancia.

Los NUCLEOS VESTIBULARES se sitúan en_ la fosa romboidea y constan de:

- N. medial o N. vestibular principal.
- N. lateral o N. de Deiters.
- N. superior o N. ascendente de Bechterew.
- N. inferior o N. descendente.

El núcleo vestibular medial se extiende desde el bulbo raquídeo, a nivel / del extremo superior de la oliva, hasta la parte inferior del puente. El núcleo lateral se sitúa por encima del / núcleo inferior y se extiende hacia / arriba casi hasta el núcleo del VI par. El núcleo superior es pequeño y se sitúa por encima del medial y el lateral. Por último el inferior se sitúa entre_ el medial y pedúnculo cerebeloso inferior, encontrándose entremezclado con_ agrupaciones de fibras procedentes de_ la parte descendente del nervio vesti-

bular y del haz vestibuloespinal.

Fibras de estos núcleos que se dirigen al cerebelo pasan superficialmente por el pedúnculo cerebeloso inferior (en el cuerpo yuxtarestiforme) para terminar en el núcleo del techo, el lóbulo floclonodular y la úvula. Estos núcleos reciben axones procedentes de la corteza cerebelosa y del núcleo del techo. Además, los núcleos vestibulares envían fibras a los núcleos pontinos, a los núcleos motores del VI par y a la médula espinal a través del haz vestibuloespinal.

En la superficie del pedúnculo cerebeloso inferior sobresalen ligeramente los NUCLEOS COCLEARES (VENTRAL Y DORSAL), el dorsal, que forma el tubérculo acústico, está situado en la cara posterior del pedúnculo y se continúa medialmente con el área vestibular de la fosa romboidea. De él parten eferencias hacia los núcleos olivar superior, trapezoides, y lemniscal lateral, entre otras.

II.B.- LAS FIBRAS LONGITUDINALES de la calota / en su ascenso son las mismas que se encuentran en el bulbo. El LEMNISCO MEDIAL de grandes dimensiones, situado / a cada lado del rafe medio, se localiza por delante y / por encima de la parte ventral de la protuberancia, siendo atravesado en su parte anterior por las fibras transversales del cuerpo trapezoide.

Los FASCICULOS LONGITUDINALES MEDIOS, se ubican / detrás del anterior, a cada lado del rafe medio, igual / que en el bulbo y los HACES ESPINOTALAMICOS y ESPINOCEREBELOSO ANTERIOR se sitúan en la parte anterolateral. El HAZ y el NUCLEO TRIGEMINOESPINAL se encuentran mediales al pedúnculo cerebeloso inferior.

II.C.- LA FORMACION RETICULAR en el puente aunque ocupa una región similar que en el bulbo, es más extensa. Los dos tercios mediales de la formación reticular lo representan los NUCLEOS RETICULARES que en la / pars caudalis se extiende rostralmente hasta el núcleo / motor del trigémino (reemplaza al núcleo gigantocelular del bulbo) y el núcleo parvocelular. La pars oralis se / extiende hasta el mesencéfalo caudal, encontrándonos al haz reticuloespinal. En el rafe medio se encuentra el núcleo central inferior y en el área subependimaria el núcleo de la eminencia medial y el núcleo paramediano dordo.

sal.

El HAZ CENTRAL DE LA CALOTA, es grande, mixto com puesto por fibras descendentes de algunos núcleos mesen- cefálicos que se proyectan en el complejo olivar infe -- rior, y fibras ascendentes que provienen de la parte in- ferior de la formación reticular del tronco del encéfalo, que se proyectan a ciertos núcleos talámicos. Dicho haz_ se sitúa posterolateral al lemnisco medial.

G) CONSIDERACIONES FUNCIONALES

La mayor parte de lo que denominamos actividad / del subconciente, está controlada por las zonas inferio- res del encéfalo (bulbo, protuberancia, mesencéfalo, hi- potálamo, tálamo y ganglios basales).

El tronco cerebral contiene gran número de circui_ tos neuronales que controlan múltiples funciones crucia- les para el organismo, tales como:

- El control involuntario de la presión arterial_ y de la respiración que se realiza en la subs - tancia reticular del bulbo y protuberancia.
- Los reflejos de la alimentación, como la saliva_ ción en respuesta al contacto de la lengua con_

los alimentos, y el lamerse los labios, dependen de zonas determinadas del bulbo, protuberancia, mesencéfalo, amígdala e hipocampo.

- El control del equilibrio, es una función combinada de las porciones más antiguas del cerebelo y la sustancia reticular del bulbo, protuberancia, y mesencéfalo.
- Sosten del cuerpo contra la gravedad.
- Múltiples movimientos estereotipados.
- Movimientos oculares.
- Funciones gastrointestinales.

Así mismo, y como hemos visto a nivel protuberancial, el tronco cerebral es asiento y punto de partida / de los núcleos de los pares craneales de los basales y / de los pónicos, según sus distintos niveles, constituyendo el paso fundamental de los haces que comunican la corteza cerebral con la periferia y con el cerebelo.

A continuación destacamos las principales entidades o vías que funcionalmente tienen una importancia relevante y no han sido suficientemente tratados en anteriores apartados.

En toda la extensión del tronco cerebral (protuberancia, bulbo, mesencéfalo y algunas porciones del dien-

céfalo) existen áreas neuronales difusas que en su conjunto se denomina FORMACION RETICULAR.

Dispersos en dicha formación se encuentran pequeños núcleos especiales, unos con función motora y otros sensitiva, que operando en conjunción con las neuronas / reticulares difusas, realizan actividades motoras subconscientes en nuestro organismo y que anteriormente hemos / definido.

La mayor parte de la formación reticular es excitadora, especialmente la Formación Reticular de la protuberancia, mesencéfalo, diencéfalo y parte del bulbo, dándoseles el nombre de ZONA FACILITADORA BULBORETICULAR. / La estimulación difusa de esta zona produce un aumento / generalizado del tono muscular, controlándose a este nivel el SOSTENIMIENTO CORPORAL FRENTE A LA GRAVEDAD.

También los movimientos de rotación que son muy / complicados, dependen de la formación reticular protuberancial y mesencefálica.

Entre las vías a destacar, el FASCICULO CORTICOES PINAL (Haz Piramidal) nace en las áreas motoras (Area / 4 de Brodman) de la corteza cerebral, desciende por el / brazo posterior de la capsula interna y a través del / tronco cerebral, se decusa en las pirámides bulbares, /

continuando por los haces corticoespinales lateral y anterior de la médula para terminar en la base de las astas anteriores de la sustancia gris medular.

Este haz, envía gran número de colaterales a los núcleos del puente, donde hacen sinápsis, originando posteriormente las fibras pontocerebelosas que informan al cerebelo. También envía colaterales a la sustancia reticular del tronco cerebral y desde aquí descienden sus fibras a través de los haces reticuloespinales.

Toda la información sensorial recogida por los receptores cinestésicos, entran en la médula espinal por las raíces posteriores y desde aquí sus fibras se dividen en A) Internas, que forman LOS CORDONES POSTERIORES y B) Externas, que forman los HACES ESPINOTALAMICOS, vías ambas de una importancia crucial y que pasamos a describir.

A) Los cordones posteriores de la médula ascienden por toda su longitud hasta llegar al bulbo, donde establece sinápsis a nivel de los núcleos de Goll y Burdach. Desde aquí, se decusan inmediatamente al lado opuesto neuronas de segundo orden, posteriormente siguen hasta el tálamo por vías bilaterales que constituyen el lemnisco medio. Cada lemnisco termina en un complejo de

núcleos ventrobasales situados por detrás y por debajo / del tálamo, a cada lado. En su trayecto por el cerebro / posterior, el lemnisco medio recibe fibras del núcleo / sensitivo del nervio trigémino y de la porción superior de sus núcleos descendentes. Estas fibras desempeñan las mismas funciones sensoriales para la cabeza, que las fibras de los cordones posteriores para el resto del cuerpo.

Desde el complejo ventrobasal, las neuronas de / tercer orden se dirigen a la circunvalación postcentral_ (Area 1 y 2 de Brodman) de la corteza cerebral y a su / vecindad.

Además existen fibras colaterales que se separan_ del lemnisco medial hacia, médula, tallo cerebral y tálamo.

Las funciones del sistema del cordón posterior / son las siguientes:

- Sistema de tacto de localización precisa y cambios finos de intensidad.
- Sensibilidad vibratoria.
- Sensaciones cinestésicas.
- Sensaciones de presión finas.

Las fibras que componen el sistema del cordón posterior, son grandes, ricas en mielina y por tanto proporcionan una transmisión rápida, fiel y precisa.

B) Las fibras externas o laterales que ascienden o descienden algunos segmentos, hacen sinápsis con células del asta posterior y a partir de aquí se forman los HACES ESPINOTALAMICOS ANTERIOR Y LATERAL, que suben hasta el encéfalo.

El haz anterior o ventral, una vez decusado (comisura anterior), asciende hasta el tálamo, proporcionando algunas colaterales a áreas reticulares del bulbo y mesencéfalo.

Los haces espinotalámicos, lateral y espinotectal, son los encargados de la transmisión del dolor y la temperatura, tienen como punto de partida neuronas de segundo orden localizadas en la sustancia gris del asta posterior, los axones se decusan por la comisura anterior / y asciende hacia el encéfalo. Las fibras del haz espinotectal terminan en la sustancia reticular del bulbo, / protuberancia, y mesencéfalo, al igual que lo hacen muchas fibras colaterales del espinotalámico lateral, continuando una pequeña proporción de éstas, su camino hasta los núcleos intralaminares del tálamo.

También, fibras originadas en el núcleo medular / del trigémino se unen a las fibras de los haces espinotálámicos lateral y ventral. Estas fibras transmiten la información sensorial procedente de la cabeza.

Las funciones del sistema espinotalámico son las que se mencionan a continuación:

- Transmisión del dolor.
- Sensaciones térmicas.
- Tacto
 - superficial
 - sensaciones burdas del tacto.
 - sensaciones burdas de presión.
 - sensaciones de comezón y cosquilleo.
- Sensaciones sexuales (GUYTON, A.C. 1973)

Las sensaciones del tacto y presión utilizan el / haz espinotalámico ventral, en tanto que el dolor y la / temperatura lo hacen por el lateral.

El sistema espinotalámico consta de fibras pequeñas, algunas amielínicas, motivo por el que la velocidad de conducción de los estímulos es más lenta, y las localizaciones son menos exactas, representando un tipo más simple de transmisión, pero no por ello menos eficaz / pues de lo contrario mínimas sensaciones nos ocasionarían situaciones displacenteras.

Cuando analizamos el sentido del equilibrio, ya hemos estudiado que la vía primaria para los reflejos de este sentido, comienzan en el aparato vestibular, el cual a través de los nervios vestibulares se unen a los núcleos del mismo nombre, situados en la unión bulbo-protuberancial. También en esta vía existen fibras colaterales que hacen sinápsis con los lóbulos floclonodulares del cerebelo y con el tronco encefálico. De esta forma se controla el juego mutuo de facilitación e inhibición de los músculos extensores, que logran el control automático del equilibrio.

No conocemos con seguridad las vías que transmiten la información del nistagmo (GUYTON, A.C. 1973), desde el aparato vestibular a los músculos oculares, aunque se cree que posiblemente sea el fascículo longitudinal medial, que une los núcleos vestibulares con los oculares; sin embargo la sección de dicho fascículo no evita el nistagmo vestibular, lo cual nos indica que además existirán otras vías en la actualidad desconocidas.

M A T E R I A L Y M E T O D O

MATERIAL

Para el desarrollo de nuestra investigación hemos tenido que utilizar un material muy diverso y amplio que si lo clasificamos según ha sido requerido en el tiempo, por imperativo de la mecánica experimental, podríamos esquematizarlo así:

- 1.- Material bibliográfico.
- 2.- Material farmacológico.
- 3.- Animalario.
- 4.- Material quirúrgico.
- 5.- Material de laboratorio.
- 6.- Material fotográfico.

1.- Material bibliográfico.

- Servicio de Información y Documentación Automatizada de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.
- Biblioteca y Hemeroteca de la Facultad de Medicina.
- Biblioteca del Departamento de Ciencias Morfoló

gicas de la Facultad de Medicina.

- Biblioteca del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

2.- Material farmacológico.

- Insulina "ACTRAPID NOVO MC", solución neutra de insulina porcina monocomponente que contiene 40 U.I./ml. Es un preparado de acción rápida cuyo efecto comienza aproximadamente a la media hora después de su administración, es máximo entre / las dos y media y cinco horas y termina su efecto a las 8 horas aproximadamente.
- Ketamina, es un derivado de la fenciclidina / (psicomimético), que como efecto farmacológico produce una anestesia de inducción rápida y duración breve (20-40 min.), con buen poder analgésico y conservación relativa de reflejos.
- Atropina, Anticolinérgico por bloqueo competitivo de los receptores colinérgicos muscarínicos.
- Heparina "Rovi", sódica purísima al 5%.
Anticoagulante fisiológico que actúa inactivando a la trombina mediante la estimulación de la

función fisiológica de la antitrombina III.

3.- Animalario.

Hemos contado con 10 jaulas existentes en el Departamento de Ciencias Morfológicas de nuestra Facultad. Sin embargo carecíamos tanto en el Departamento, como en el animalario de la Facultad, como en el de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío, del animal base de nuestra investigación, el gato. Es por ello que la búsqueda de al menos una docena de animales, ideales para nuestro trabajo, no tuvo más remedio que "correr de nuestra cuenta" y de la de nuestros amigos y familiares que han colaborado en la captura de gatos abandonados, "algunos con su sangre", pues todo hay que decirlo, y me refiero al padre / de un compañero víctima de una agresión felina que le va lió algún punto de sutura.

Trás la "Odisea" que supuso su obtención, hemos / contado con 10 gatos adultos de un peso medio de 2.500 a 3.500 grs., en esta ocasión y debido a la experiencia de doctorandos precedentes, no se nos escapó ninguno, pero dos de ellos no pudimos utilizarlos. Uno porque falleció en el choque insulínico, antes del abordaje quirúrgico / y el otro no fue posible la perfusión del encéfalo debido a una malformación cardíaca que presentaba.

4.- Material quirúrgico.

En el quirófano experimental del Departamento de Ciencias Morfológicas de nuestra Facultad, hemos desarrollado la fase quirúrgica y una de las fundamentales de nuestro trabajo. Para ello hemos utilizado material de corte, hemostasia, sutura y fungible, que podemos observar en la iconografía.

5.- Material de laboratorio.

Empleamos tiras reactivas para determinación de glucemia BM-Test Glicemie 10-500 mgr/dl (Boehringer Mannheim), que utiliza el método enzimático de la glucosa-oxidasa-peroxidasa, el cual ofrece la ventaja de que azúcares como lactosa, fructosa, galactosa y pentosa no son sustratos para la glucosa-oxidasa y por tanto sin posibilidad de ofrecer resultados incorrectos. Para su lectura y oportuna valoración se ha utilizado un reflectómetro REFLOLUX II (Boehringer Mannheim) con el que se evita la subjetividad de la lectura visual directa sobre la tira reactiva.

Ha sido necesario el uso de frigorífico para la conservación tanto del material biológico, como químico. La relación de instrumentos de laboratorio utilizados es la siguiente:

- Matraces, probetas, tubos, gradillas, pipetas, marca JENA, placas de Petri, porta y cubreobjetos.
- Micropipetas marca OXFORD.
- Medidor de Ph marca RADIOMETER COPENHAGEN.
- Calentador-agitador marca SUPER.
- Balanza marca COBOS.
- Balanza de precisión marca METTLER; mod. H54 AR.
- Microtomo de congelación marca LEITZ, mod. Kryomat 1.700.
- Fotomicroscopio óptico marca NIKON, Mod. OPTIPHOT.
- Lupa binocular NIKON, Mod. SMZ-10.

Material químico.

- Suero fisiológico.
- Paraformaldehído.
- Tampón Sörensen.
- Sacarosa.
- Agua destilada.
- Agua oxigenada.
- Acido clorhídrico.
- Hidroxi-metil-amino-metano (TRIS).

- Hidroxido sódico.
- Tritón X-100.
- Diaminobencidina (D.A.B.).
- Glicerina.

Material biológico.

- Anticuerpo 1: Anti-metionina encefalina con una especificidad del 97'8%.
- Anticuerpo 2: Anti Ig G (H + L) de conejo unido a peroxidasa.
- Suero de carnero.

6.- Material fotográfico.

- Máquina fotográfica LEIKA.
- Máquina fotográfica OLYMPUS TRIP 35.
- Máquina fotográfica del fotomicroscópio NIKON. _
Mod. M-35 FA.
- Pelicula KODAK COLOR VR₄. 60 LD 100. ISO 100/219

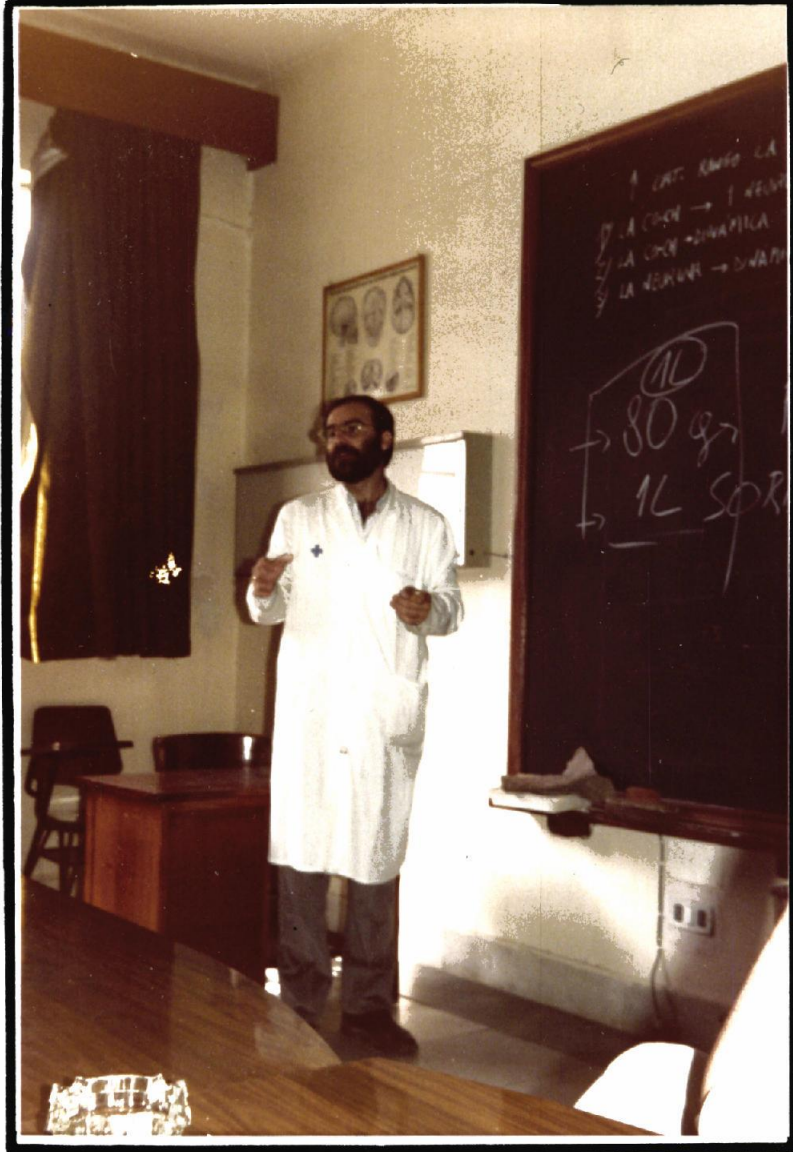


FOTO Nº 1.- Dr. Muñoz explicándonos la base teórica de nuestro trabajo experimental.



FOTO Nº 2.- Parte del material utilizado en las fases quirúrgicas y de perfusión.

METODO

La línea de investigación aplicada, ha sido muy / metódica y compleja, debido a la exactitud, laboriosidad y meticulosidad que cada una de las 10 técnicas diferentes y sucesivas que la integran, requieren para llegar a buen fin.

A pesar de ello, y no por falta de advertencia de nuestro maestro, el Prof. Vázquez, la cadena de técnicas ha fallado en alguno de sus eslabones, bien por mínimas_ alteraciones en las cantidades, en las calidades o en / los tiempos y ha sido preciso repetir la experiencia una y otra vez, hasta obtener unos resultados correctos, per_ fectamente leibles al microscopio y por tanto cartogra - fiables, objetivo fundamental de nuestra labor.

A continuación se detallan cada una de las técni- cas, no sin antes hacer una síntesis de la línea, en la_ Tabla nº 3.

TABLA 3

| FASE | TECNICA | TIEMPO |
|------|--|--|
| I | Admo. Insulina. V.P. | |
| II | Anestesia | |
| III | Quirúrgica | Tiempo A |
| IV | Perfusión | |
| | | Tiempo B |
| V | Fijación | |
| VI | Obtención de cortes | |
| VII | Inmunocitoquímica indirecta. (10 tiempos) | <ol style="list-style-type: none"> 1.- Inmersión A 2.- Inmersión B 3.- Preincubación 4.- Incubación AC-1 5.- Lavado 6.- Incubación AC-2 7.- Lavado 8.- Inmersión C en TRIS ClH 9.- Revelado peroxidasa 10.- Conservación |
| VIII | Montaje | |
| IX | Microscopía | |
| X | Cartografía | |

I.- Administración de insulina. Vía parenteral.

Reducido el animal se procede a su valoración ponderal y posteriormente a la administración, entre 4-5 horas previas de la fase II (máximo efecto insulínico), de 10 U.I./kg por vía intramuscular en la región glútea.

II.- Anestesia.

Transcurrido ese tiempo administramos vía intramuscular profunda una dosis de Ketamina, 35-50 mg/kg. / Posteriormente y ya situado en la mesa del quirófano experimental procedemos a controlar el estado de conciencia, los reflejos corneales y fotomotor, dilatación pupilar, frecuencia cardíaca y respiratoria.

En posición de decúbito supino, se fijan las extremidades mediante hilos tractores al objeto de laborar adecuadamente, si observamos efectos parasimpaticomiméticos secundarios al anestésico utilizado, aplicamos atropina a dosis de 0'05 cc/kg y para evitar una posible obstrucción de las vías respiratorias, por desplazamiento / posterior de la lengua, rotamos la cabeza del animal / unos 45º.

III.- Fase quirúrgica. Tiempo A

Cuyo fin es el abordaje del ventrículo izquierdo_ que nos permita pasar a la fase siguiente o de perfusión.

Para ello se practica una laparatomía abdominal, _ mediante una incisión supraumbilical y media con poste - rior disección reglada y por planos hasta entrar en la / cavidad peritoneal. Como en este proceso la hemorragia / en el campo quirúrgico es inevitable, aprovechamos para _ introducir e impregnar la tira reactiva para control de _ glucemia que será cuantificada mediante el reflectómetro. Asegurados de que el animal se encuentra en hipoglucemia no superior a 15 mg%, realizamos una sección oblicua del diafragma y una toracotomía inferior izquierda para aden _ trarnos en mediastino anterior y abordar pericardio.

Una vez en él procedemos a abrirlo y puncionamos _ el ventrículo izquierdo con un trocar de 2 mm de diáme - tro que conectamos al sistema perfusor. Siempre, antes / de efectuar la punción, y al objeto de confirmar que la _ hacemos en el ventrículo correcto, debemos localizar la _ arteria coronaria izquierda y entonces puncionar a nivel de la punta cardíaca.

Al objeto de que el líquido perfusor difunda me -

por hacia el encéfalo, procedemos a clampar en mediastino posterior, la aorta torácica descendente y para proporcionar al sistema una contraabertura realizamos una / incisión a nivel de la orejuela de aurícula derecha, lugar por donde fluirá la sangre del animal en la fase de perfusión, cada vez más diluida, momento en que se produce el éxitus.

IV.- Fase de perfusión.

El objetivo es conseguir el cambio de la sangre / por el líquido perfusor, principalmente a nivel encefálico que es la zona de nuestro interés. Una vez difundido el líquido a través de los tejidos se produce la fijación del encéfalo gracias a la composición de éste que / a continuación mencionamos.

A) Solución Tampón Sörensen, 1 litro.

B) Solución de fijación, 1 litro (Para-formaldehído al 8%).

La cual preparamos calentando 1 litro de agua destilada hasta cerca del punto de ebullición, momento en / que añadimos 80 grs. de polvo de paraformaldehído de forma lenta y agitando la solución. Posteriormente y con el

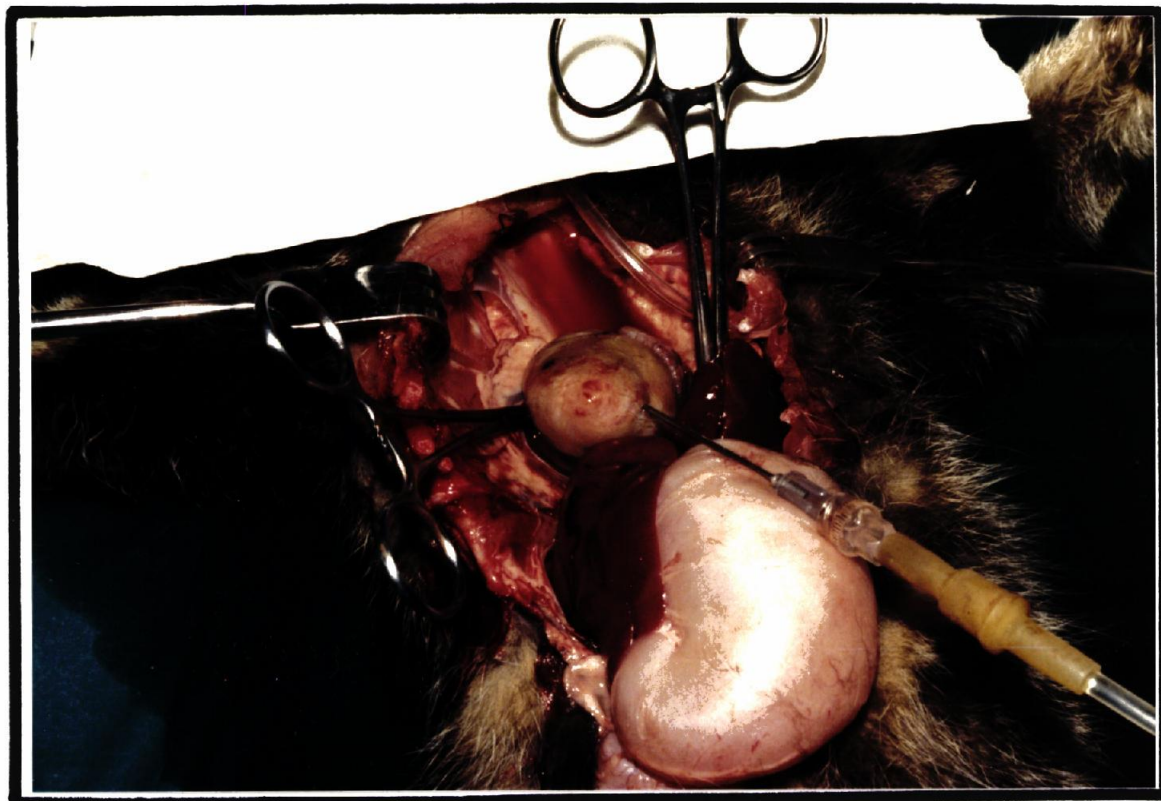


FOTO Nº 3.- Fase quirúrgica. Tiempo A. Abordaje del ventrículo izquierdo.

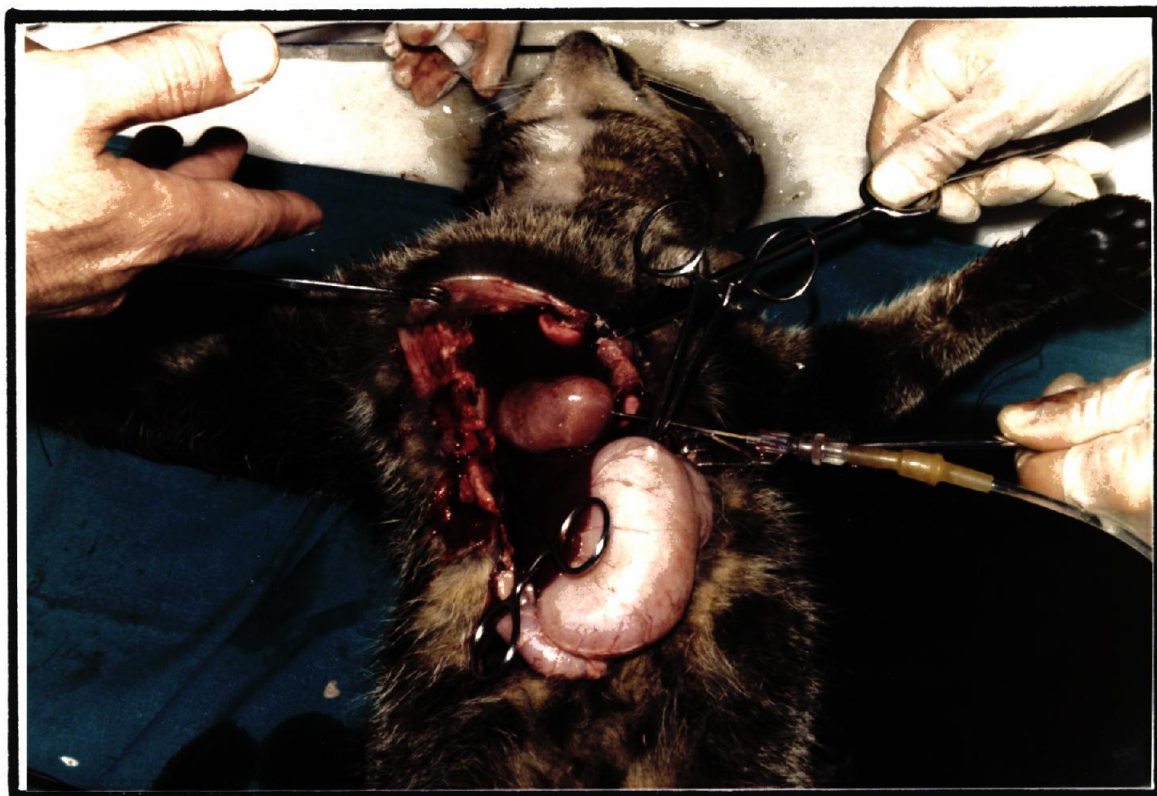


FOTO Nº 4.- Fase de perfusión. Se observa el abdomen con líquido perfusor proveniente de su emergencia por la / contraabertura realizada a nivel de la orejuela de aurícula derecha.

objeto de evitar la precipitación del fijador, añadimos_ gota a gota y hasta que la solución se torne transparente, hidroxido sódico 1 normal. Una vez fría se procede a filtrarla y por último lo mezclamos con la solución A) / con lo cual obtenemos 2 litros de líquido perfusor.

Posteriormente y una vez distribuido el líquido / en frascos apropiados para perfusión, se procede al paso previo de 500-1000 cc de suero salino fisiológico con ob_jeto de comprobar que el circuito funciona y además para lavar el árbol vascular de hematíes. Hechos que verificamos cuando sale líquido claro por la orejuela derecha.

A continuación procedemos de igual forma con el / líquido perfusor hasta observar los signos que nos con - firmen que la fijación tisular se ha producido, tal y como son:

a) fascilualaciones musuclares; b) rigidez de los folículos pilosebáceos de la zona del labio superior; c) emergencia del líquido perfusor por la incisión que previamente hemos realizado en el labio superior; d) endurecimiento generalizado, que suele ser más manifiesto a nivel del cuello.

III.- Fase quirúrgica. Tiempo B

Tiene como objetivo básico la extracción del encéfalo y médula cervical del gato.

Para ello, una vez colocado el animal en decúbito prono, procedemos a la disección por planos de la región cervico-cefálica posterior hasta descubrir ampliamente / el periostio y a continuación realizar una incisión / transversal a nivel de la membrana occipito-atloidea, / que nos permita introducir una pinza gubia, con la que, _ de abajo a arriba, de atrás a adelante y de dentro a / afuera, reseca los huesos, occipital, parietal y fron - tal de la bóveda.

Con el encéfalo al descubierto, se procede a despegar la cara inferior del encéfalo de la base del cráneo en sentido inverso a como realizamos la craniotomía. A continuación seccionamos el tallo hipofisario y los pares craneales para extraer la pieza, no sin antes libe - rar el cerebelo de su tienda con la pinza gubia, ya que _ en el gato se encuentra osificada.

Posteriormente realizamos laminectomía de las vertebras cervicales, la sección de la médula cervical, y / de las raíces nerviosas con extracción en bloque del en-



FOTO Nº 5.- Animal perfundido: a) Rigidez de los folículos pilosebáceos de la zona del labio superior. b) endurecimiento generalizado, más manifiesto a nivel / cervical.

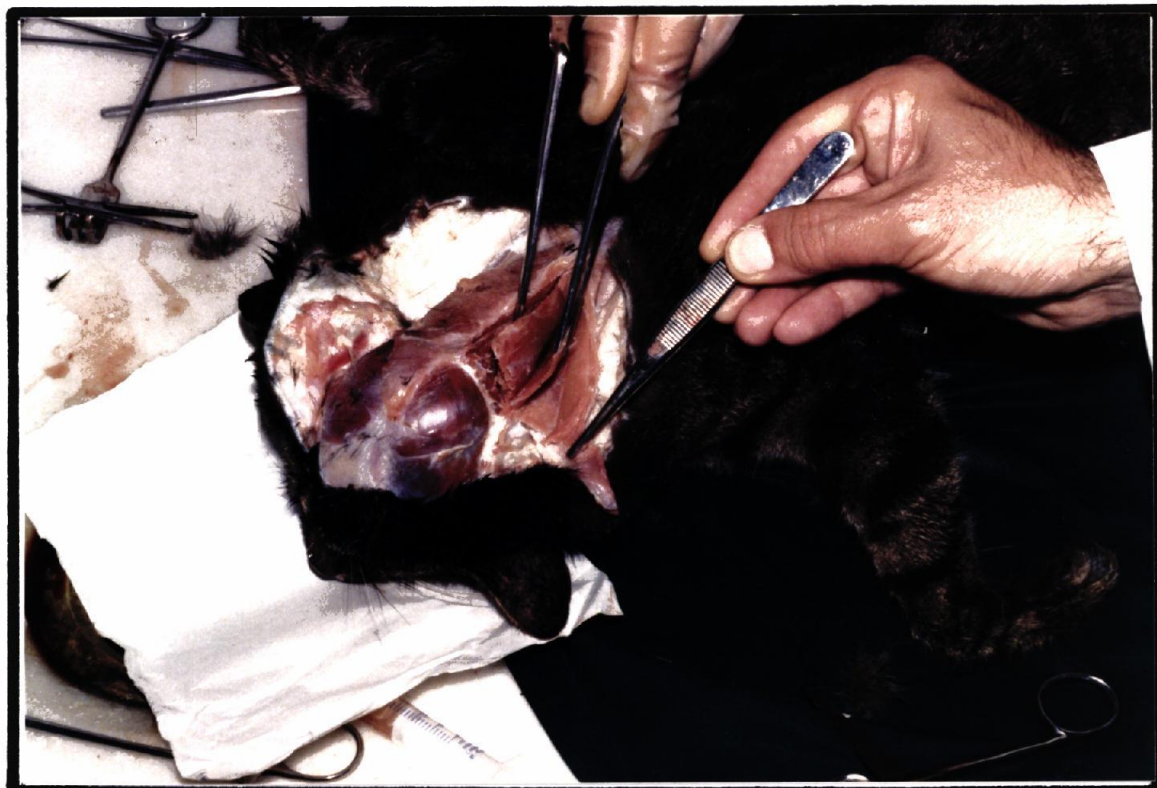


FOTO Nº 6.- Fase quirúrgica. Tiempo B. Disección por planos de la región cervico-cefálica posterior.

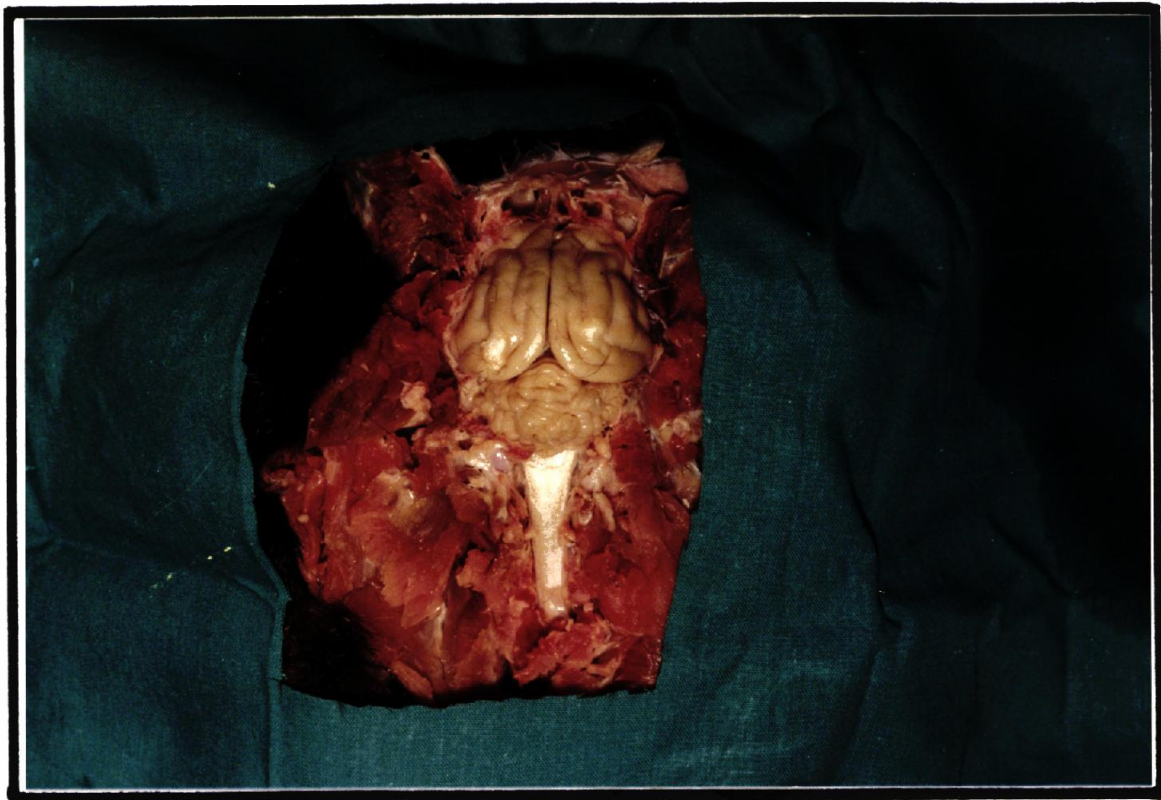


FOTO Nº 7.- Fase quirúrgica. Tiempo B. Encefalo al descubierto tras reseca los huesos, occipital, parietal y / frontal de la bóveda.

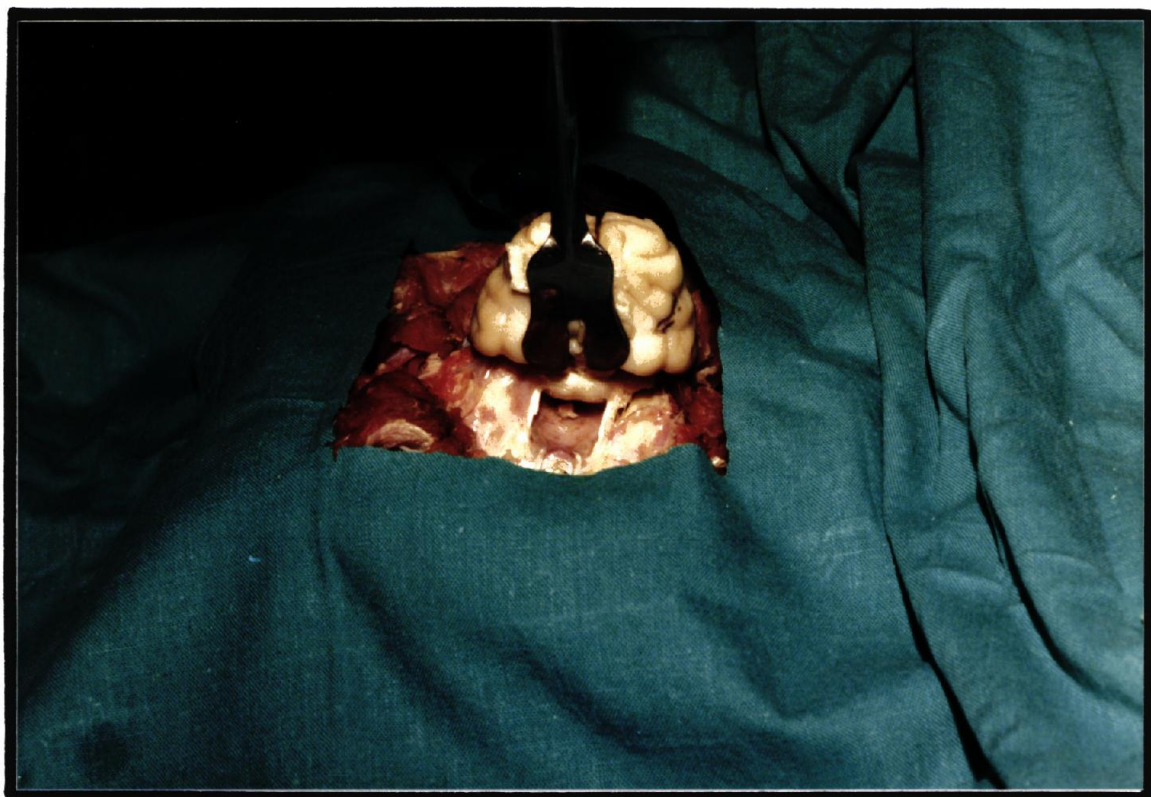


FOTO Nº 8.- Fase quirúrgica. Tiempo B. Sección del Tallo hipofisario y los pares craneales para extraer la pieza.



FOTO Nº 9.- Pieza anatómica: encéfalo, tronco y médula.

céfalo y médula. Por último mediante pinzas se disecan / y separan las cubiertas meníngicas, al objeto de facilitar las fases posteriores.

V.- Fijación.

La pieza anatómica completa se introduce en el / mismo líquido fijador utilizado en la perfusión, durante 12 horas al objeto de conseguir una mayor solidez de la misma.

A continuación realizamos pases sucesivos a soluciones de sacarosa al 10%, 15%, 20%, 25% y 30% transcurriendo en cada solución el tiempo preciso hasta que la pieza toque el fondo del recipiente que la contiene.

En la solución al 30% y a 4°C puede permanecer la pieza todo el tiempo que precisemos, antes de pasar a / las siguientes fases, siempre y cuando tengamos la precaución de cambiar cada varios días la solución, con objeto de evitar indeseables y posibles contaminantes que nos la pudieran deteriorar.

VI.- Obtención de cortes histológicos.

Procedemos con un bisturí a seccionar la masa en-

cefálica correspondiente a los lóbulos cerebrales y que por tanto no nos interesan para nuestro estudio. Una vez aislado el tronco del encéfalo se congela mediante nieve carbónica y nos disponemos a realizar cortes con el microtomo, de 80 micras de grosor, perpendiculares al plano horizontal, (el cero estereotáxico es el punto medio del eje binauditorio, que es perpendicular en el plano horizontal a los ejes tragoinfraorbitarios, el cual es punto de partida de las anterioridades y posterioridades) y que con respecto al eje del tronco del encéfalo forma un ángulo de 60°. Los cortes se introducen en solución Sörensen y en frigorífico a 4°C, en recipientes distintos según la porción troncular a la que correspondan y así / evitar posibles errores y facilitar su posterior identificación microscópica.

VII.- Inmunocitoquímica indirecta.

Podemos decir que es la fase que requiere mayor / precisión al ser muy sensible y específica.

Esta fase consta de 10 tiempos que de forma cronológica se describen:

1.- Inmersión A

Se introducen los cortes en una placa de Petri /
conteniendo una mezcla de agua oxigenada al 1% y Sören -
sen durante 30 minutos.

El agua oxigenada oxida el derivado sulfóxido de_
la met-enkefalina y facilita la posterior observación de
los cortes.

2.- Inmersión B.

Pase de los cortes a solución Sörensen durante 30
minutos.

3.- Preincubación o primer lavado.

Se introducen los cortes en una solución que es /
mezcla de solución Sörensen (tampona la reacción), suero
de carnero o bovino (forma una película sobre el tubo de
ensayo y evita la adherencia posterior del anticuerpo) y
Tritón X-100 (acción detergente que facilita la penetra-
ción del anticuerpo a través de membranas). En esta mez-
cla se mantiene 30 minutos.

4.- Incubación en el primer anticuerpo. (anti met encefalina).

A 2 cc de solución mezcla lavadora le añadimos /

los cortes y 2.5 microlitros de anti met-encefalina y lo mantenemos 18 horas en agitación.

5.- Segundo lavado.

Se sumergen los cortes en 2 cc. de solución mezcla lavadora durante 30 minutos en agitación.

6.- Incubación en el segundo anticuerpo. (anti /
IgG H+L)

Pase a 2 cc. de solución mezcla lavadora a la que se le añade 8 microlitros de anti IgG (H + L) de conejo unido a peroxidasa, manteniendolo en agitación 1 hora.

7.- Tercer lavado.

Se sumergen los cortes durante 30 minutos en solución mezcla y en agitación.

8.- Inmersión C (Tris ClH).

Introducción de los cortes en 2 cc. de una solución formada por:

- Tris 22 grs.
- ClH hasta PH 7.6

- Agua destilada 1 litro

Mantener 5 minutos.

9.- Revelado de las peroxidasas. (D.A.B.)

Se produce al mantener los cortes durante 20 minutos en total oscuridad y en la solución reveladora compuesta por:

- Diaminobencidina (D.A.B.) 15 mgrs.
- Tris ClH (PH 7.6) 50 cc.
- Agua oxigenada al 10% 50 ml.

10.- Conservación.

Una vez revelado se introducen en solución Sörensen a 4°C hasta que se realiza el montaje.

VIII.- Montaje.

Extendemos el corte sobre el portaobjetos y se deja secar. Posteriormente añadimos una gota de solución formada por Sörensen y glicerol en proporción 1:2, de forma que cubra toda la preparación. Por último colocamos el cubreobjeto que previamente impregnamos en sus /

bordes con laca.

IX.- Microscopía.

El estudio lo realizamos en un principio mediante lupa, la cual nos facilita determinar el plano cartográfico en el que nos encontramos. Posteriormente con el microscopio óptico y a 100 aumentos comenzamos el estudio de las estructuras y la distribución de la inmunoreactividad. Utilizamos los 200 aumentos cuando nos encontramos en una localización concreta y deseamos su estudio / con mayor detalle. No hemos podido realizar estudio ultraestructural al no disponer de microscopio electrónico.

X.- Cartografía.

Utilizando la cartografía de SNIDER (1961) y basandonos en su "A stereotaxis atlas of the cat brain" hemos estudiado las posterioridades correspondientes a la estructura pontina, desde P4 a P7.

Una vez situados desde el punto de vista cartográfico hemos localizado nuestros hallazgos inmunorreactivos, según intensidades y localizaciones tanto en los ga

tos controles como en los sometidos a choque insulínico. Para la extrapolación de la inmunorreactividad desde el microscópio óptico a la cartografía, hemos tenido en cuenta que un milímetro sobre el corte histológico, corresponde a 1.1 centímetro sobre el plano cartográfico.

R E S U L T A D O S

El trabajo se ha realizado sobre 8 encéfalos de / gatos. Se les aplicó el método anteriormente descrito en su totalidad, con la excepción de 2 de ellos que han sido utilizados como controles y en los cuales omitimos la fase I, consistente en la administración de insulina.

Empleando los mapas cartográficos del encéfalo / del gato, de SNIDER, R.S. (1961), en los que se reflejan los hallazgos inmunorreactivos obtenidos en los cortes / histológicos correspondientes a las posterioridades estudiadas, desde P₄ a P₇.

Manejamos la nómina latina por los autores de referencia, (SNIDER, R.S. 1961).

En la valoración al microscopio óptico de la inmu norreactividad y para obviar la subjetividad en la interpretación de los resultados, la lectura se llevó a cabo, independientemente, por el doctorando y la dirección, / contrastando con posterioridad los mismos.

La intensidad de la inmunorreactividad la representamos en los mapas cartográficos y en las tablas, a / tenor del siguiente código de colores y signos:

| | | |
|-------------|----|----------|
| - Muy débil | + | Amarillo |
| - Débil | ++ | Verde |

- Moderada +++ Azul
- Intensa ++++ Rojo
- Somas △

DISTRIBUCION DE LA INMUNORREACTIVIDAD SEGUN LOS DISTIN -
TOS PLANOS CARTOGRAFICOS.

POSTERIORIDAD 4.0:

- CONTROL:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

FR (Formatio reticularis), Ped S (Pedunculus ce
rebellaris superior), RA (Nucleus raphes), Rgc (Nucleus_
reticularis gigantocellularis), Rpv (Nucleus reticularis
parvoceularis), SST (Nucleus sensorius superior n. tri
gemini), Tmtr (Nucleus tr. mesencephalici n. trigemini),
TSr (Tractus spinocerebellaris ventralis) y Vm (Nucleus_
vestibularis medialis).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

BCM (Marginal nucleus of the brachium conjuncti -
vum), MT (Nucleus motorius n. trigemini).

INMUNORREACTIVIDAD INTENSA:

MT (Nucleus motorius n. trigemini, pars anterior).

SOMA:

MT (Nucleus motorius n. trigemini, pars anterior).

- CHOQUE INSULINICO:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

BCM (Marginal nucleus of Brachium Conjunctivum),
FR (Formatio reticularis), Ped S (Pedunculus cerebella --
ris superior), RA (Nucleus raphes), SST (Nucleus senso -
rius superior n. trigemini), Tmtr (Nucleus tr. mesencepha
lici n. trigemini), TSr (Tractus spinocerebellaris ven -
tralis) y Vm (Nucleus vestibularis medialis).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

CTRp (Corpus trapezoideum), MT (Nucleus motorius_
n. trigemini), Rgc (Nucleus reticularis gigantocelulla --
ris) y Rpv (Nucleus reticularis parvocellularis).

INMUNORREACTIVIDAD INTENSA:

MT pars anterior (Nucleus motorius n. trigemini).

POSTERIORIDAD 4.5

- CONTROL:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

RA (Nucleus raphes) y Rgc (Nucleus reticularis gi
gantocellularis).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

MT (Nucleus motorius n. trigemini).

- CHOQUE INSULINICO:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

Ped M (Pedunculus cerebellaris medius), Rpv (Nu -
cleus reticularis parvocellularis) y Vm (Nucleus vestibu
laris medialis).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

CTRp (Corpus trapezoideum), MT (Nucleus motorius_
n. trigemini), RA (Nucleus raphes) y SST (Nucleus senso-
rius superior n. trigemini).

INMUNORREACTIVIDAD INTENSA:

Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis).

POSTERIORIDAD 5.0

- CONTROL:

INMUNORREACTIVIDAD MUY DEBIL:

F (Nervus facialis).

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

MT (Nucleus motorius n. trigemini), RA (Nucleus / raphes), Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis), / SST (Nucleus sensorius superior n. trigemini), TRI (Nervus trigeminus) y Vm (Nucleus vestibularis medialis).

- CHOQUE INSULINICO:

INMUNORREACTIVIDAD MUY DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), Vm (Nucleus vestibularis medialis).

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

MT (Nucleus motorius n. trigemini), RA (Nucleus / raphes) y Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis), y TRI (Nervus trigeminus).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

F (Nervus facialis), SST (Nucleus sensorius superior n. trigemini) y VI (Nucleus vestibularis lateralis).

POSTERIORIDAD 5.5

- CONTROL:

INMUNORREACTIVIDAD MUY DEBIL:

F (Nervus facialis).

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

RA (Nucleus raphes), Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis), SST (Nucleus sensorius superior n. trigemini) y Vm (Nucleus vestibularis medialis).

- CHOQUE INSULINICO:

INMUNORREACTIVIDAD MUY DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), Emt (Nucleus eminentia teretis) y Ped S. (Pedunculus cerebellaris superior).

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

RA (Nucleus raphes), Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis) y Vm (Nucleus vestibularis medialis).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

F (Nervus facialis) y SST (Nucleus sensorius supe

rior n. trigemini).

INMUNORREACTIVIDAD INTENSA:

TRI (Nervus trigeminus).

POSTERIORIDAD 6.0

- CONTROL:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), NET (Nucleus tractus spinalis n. trigemini), RA (Nucleus raphes), Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis), TET (Tractus spinalis n. trigemini) y Vm (Nucleus vestibularis medialis).

- CHOQUE INSULINICO:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), F (Nervus facialis), Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis) y TET (Tractus spinalis n. trigemini).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

NET (Nucleus tractus spinalis n. trigemini), RA / (Nucleus raphes) y Vm (Nucleus vestibularis medialis).

POSTERIORIDAD 6.5

- CONTROL:

INMUNORREACTIVIDAD MUY DEBIL:

F (Nervus facialis).

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), NET (Nucleus tractus spinalis n. trigemini), RA (Nucleus raphes), Rgc (Nucleus reticularis gigantocellularis), TET (Tractus spinalis n. trigemini) y Vm (Nucleus vestibularis medialis).

- CHOQUE INSULINICO:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), F (Nervus facialis), RGC (Nucleus reticularis gigantocellularis) y TET (Tractus spinalis n. trigemini)

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

NET (Nucleus tractus spinalis n. trigemini) y RA (Nucleus raphes).

POSTERIORIDAD 7.0

- CONTROL:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), NET (Nucleus tractus_ spinalis n. trigemini), NF (Nucleus n. facialis), RA (Nu_ cleus raphes), Rgc (Nucleus reticularis gigantocellula - ris), TET (Tractus spinalis n. trigemini) y Vm (Nucleus_ vestibularis medialis).

- CHOQUE INSULINICO:

INMUNORREACTIVIDAD DEBIL:

CTRp (Corpus trapezoideum), NET (Nucleus tractus_ spinalis n. trigemini), Rgc (Nucleus reticularis giganto_ cellularis) y TET (Tractus spinalis n. trigemini).

INMUNORREACTIVIDAD MODERADA:

NF (Nucleus n. facialis) y RA (Nucleus raphes).

T A B L A S

TABLA 4

REPRESENTACION DE LA DISTRIBUCION E INTENSIDAD DE LA INMUNORREACTIVIDAD EN LA POSTERIORIDAD 4.0

| POSTERIORIDAD 4.0 | CONTROL | | C. INSULINICO | |
|-------------------|---------|-------|---------------|-------|
| | Fibras | Somas | Fibras | Somas |
| BCM | + + + | 0 | + + | 0 |
| CTRp | 0 | 0 | + + + | 0 |
| FR | + + | 0 | + + | 0 |
| MT | + + + | Δ | + + + | 0 |
| MT pars ant. | + + + + | 0 | + + + + | 0 |
| Ped S | + + | 0 | + + | 0 |
| RA | + + | 0 | + + | 0 |
| Rgc | + + | 0 | + + + | 0 |
| Rpv | + + | 0 | + + + | 0 |
| SST | + + | 0 | + + | 0 |
| Tmtr | + + | 0 | + + | 0 |
| TSr | + + | 0 | + + | 0 |
| Vm | + + | 0 | + + | 0 |

TABLA 5

REPRESENTACION DE LA DISTRIBUCION E INTENSIDAD DE LA INMUNORREACTIVIDAD EN LA POSTERIORIDAD 4.5

| POSTERIORIDAD 4.5 | CONTROL Fibras | C. INSULINICO Fibras |
|-------------------|-------------------|-------------------------|
| CTRp | 0 | + + + |
| MT | + + + | + + + |
| Ped M | 0 | + + |
| RA | + + | + + + |
| Rgc | + + | + + + + |
| Rpv | 0 | + + |
| SST | 0 | + + + |
| Vm | 0 | + + |

TABLA 6

REPRESENTACION DE LA DISTRIBUCION E INTENSIDAD DE LA INMUNORREACTIVIDAD EN LA POSTERIORIDAD 5.0

| POSTERIORIDAD 5.0 | CONTROL Fibras | C. INSULINICO Fibras |
|-------------------|-------------------|-------------------------|
| CTRp | 0 | + |
| F | + | +++ |
| MT | ++ | ++ |
| RA | ++ | ++ |
| Rgc | ++ | ++ |
| SST | ++ | +++ |
| TRI | ++ | ++ |
| Vl | 0 | +++ |
| Vm | ++ | + |

TABLA 7

REPRESENTACION DE LA DISTRIBUCION E INTENSIDAD DE LA INMUNORREACTIVIDAD EN LA POSTERIORIDAD 5.5

| POSTERIORIDAD 5.5 | CONTROL Fibras | C. INSULINICO Fibras |
|-------------------|-------------------|-------------------------|
| CTRp | 0 | + |
| Emt | 0 | + |
| F | + | +++ |
| Ped S | 0 | + |
| RA | ++ | ++ |
| Rgc | ++ | ++ |
| SST | ++ | +++ |
| TRI | 0 | ++++ |
| Vm | ++ | ++ |

TABLA 8

REPRESENTACION DE LA DISTRIBUCION E INTENSIDAD DE LA INMUNORREACTIVIDAD EN LA POSTERIORIDAD 6.0

| POSTERIORIDAD 6.0 | CONTROL Fibras | C. INSULINICO Fibras |
|-------------------|-------------------|-------------------------|
| CTRp | + + | + + |
| F | 0 | + + |
| NET | + + | + + + |
| RA | + + | + + + |
| Rgc | + + | + + |
| TET | + + | + + |
| Vm | + + | + + + |

TABLA 9

REPRESENTACION DE LA DISTRIBUCION E INTENSIDAD DE LA INMUNORREACTIVIDAD EN LA POSTERIORIDAD 6.5

| POSTERIORIDAD 6.5 | CONTROL Fibras | C. INSULINICO Fibras |
|-------------------|-------------------|-------------------------|
| CTRp | + + | + + |
| F | + | + + |
| NET | + + | + + + |
| RA | + + | + + + |
| Rgc | + + | + + |
| TET | + + | + + |
| Vm | + + | 0 |

TABLA 10

REPRESENTACION DE LA DISTRIBUCION E INTENSIDAD DE LA INMU
 NORREACTIVIDAD EN LA POSTERIORIDAD 7.0

| POSTERIORIDAD 7.0 | CONTROL Fibras | C. INSULINICO Fibras |
|-------------------|-------------------|-------------------------|
| CTRp | + + | + + |
| NET | + + | + + |
| NF | + + | + + + |
| RA | + + | + + + |
| Rgc | + + | + + |
| TET | + + | + + |
| Vm | + + | 0 |

CARTOGRAFIA

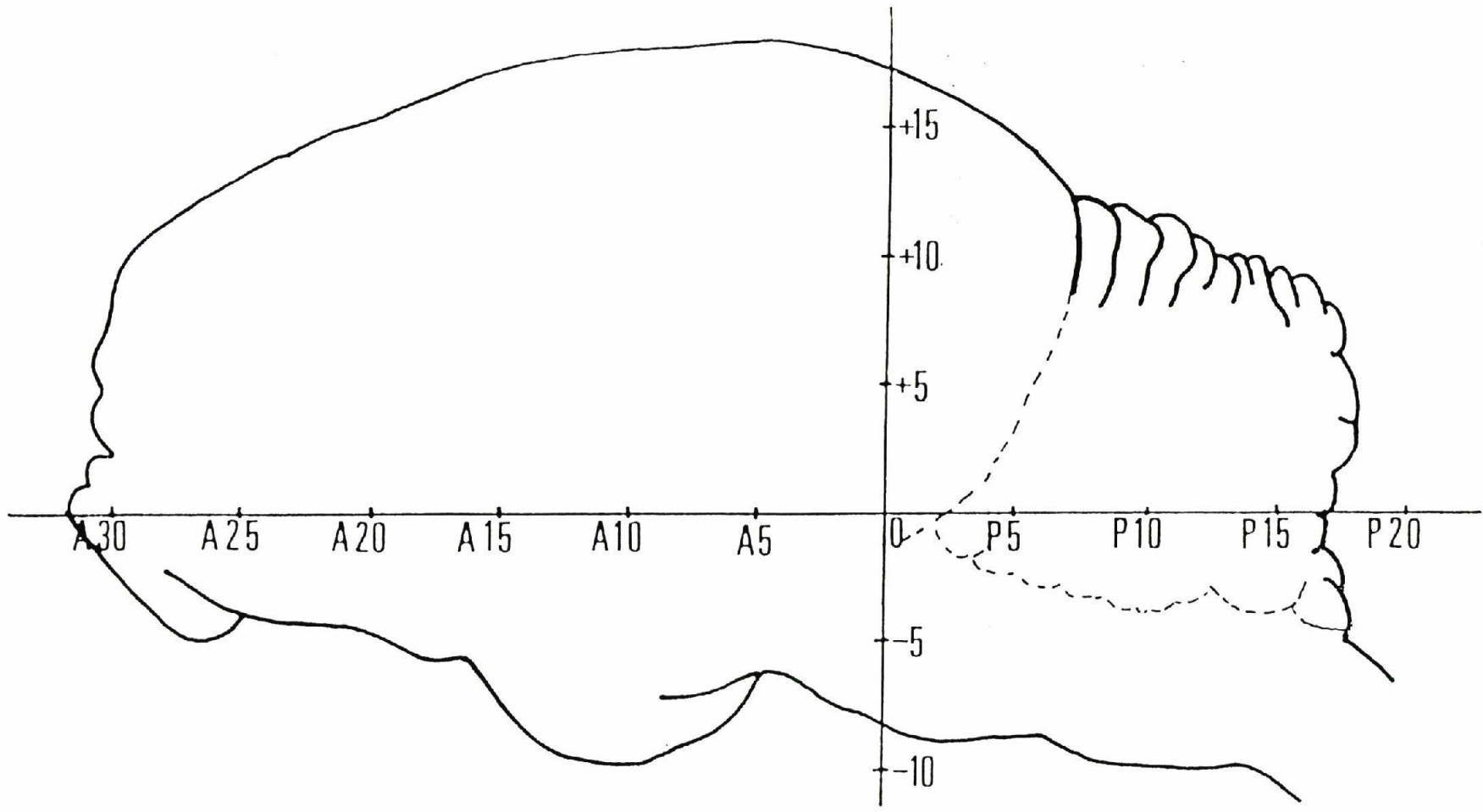
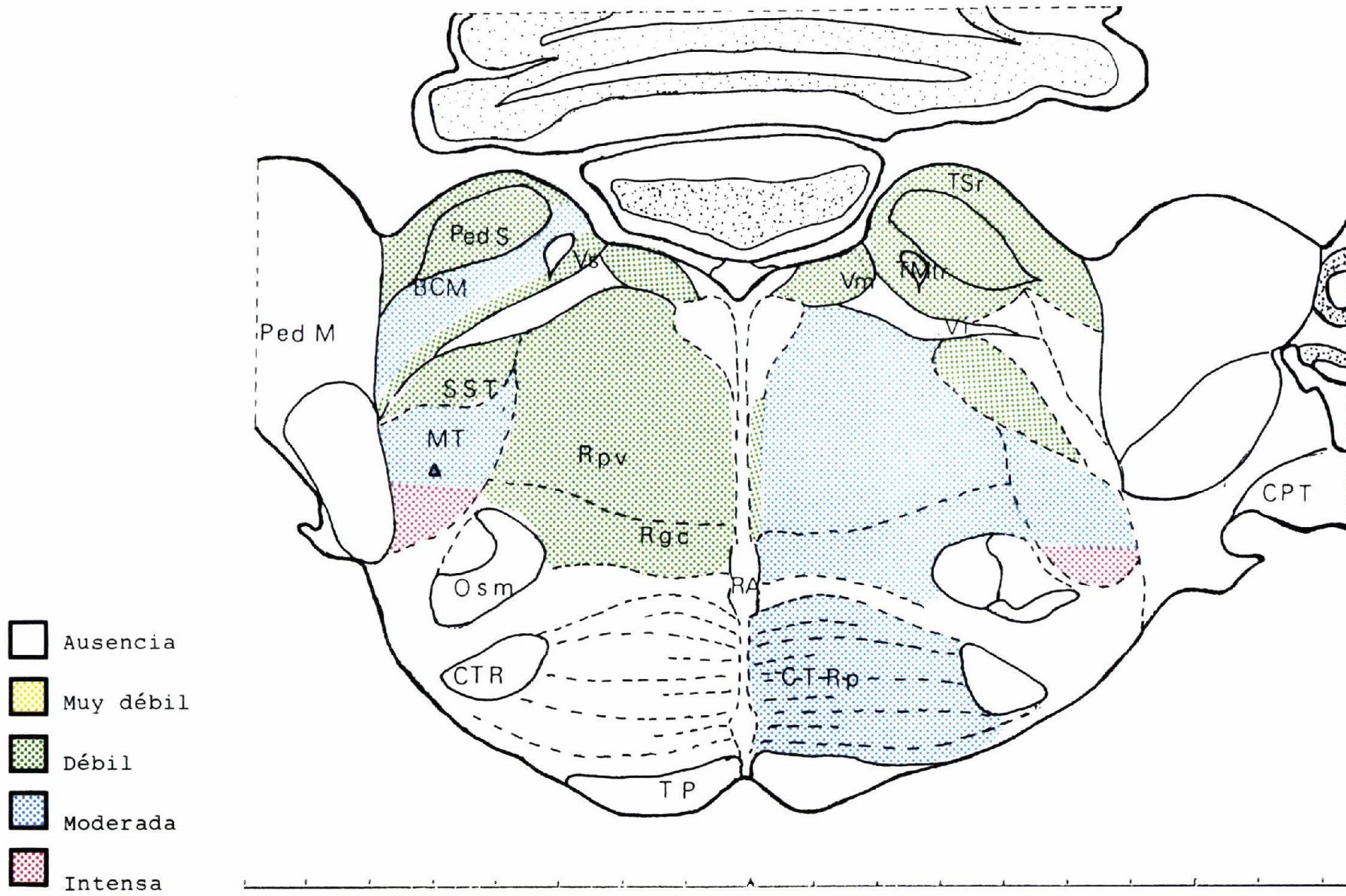


FIGURA 2.- Sistema estereotáxico.

INMUNORREACTIVIDAD



CONTROL

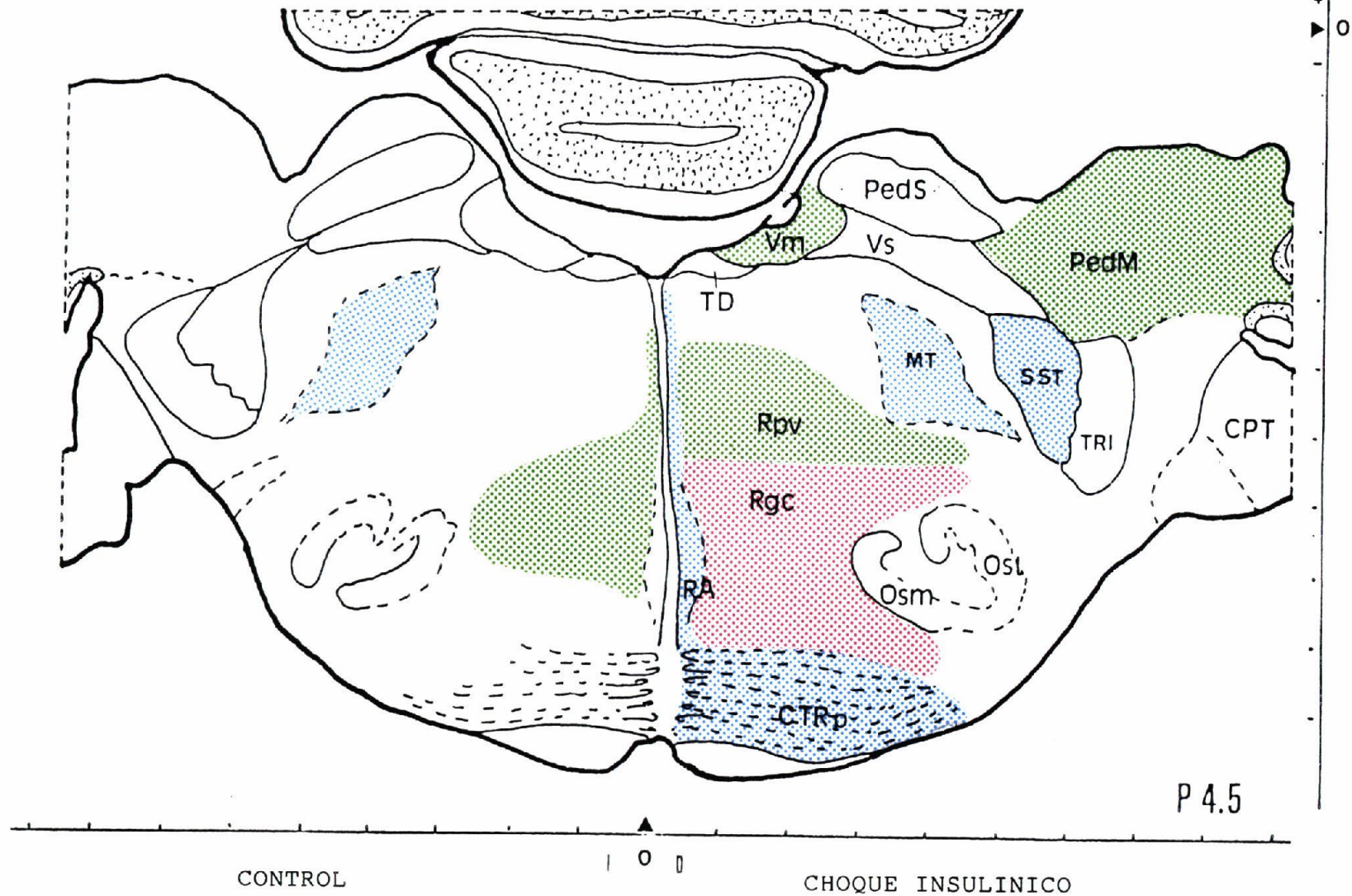
0

CHOQUE INSULINICO

P 4.0

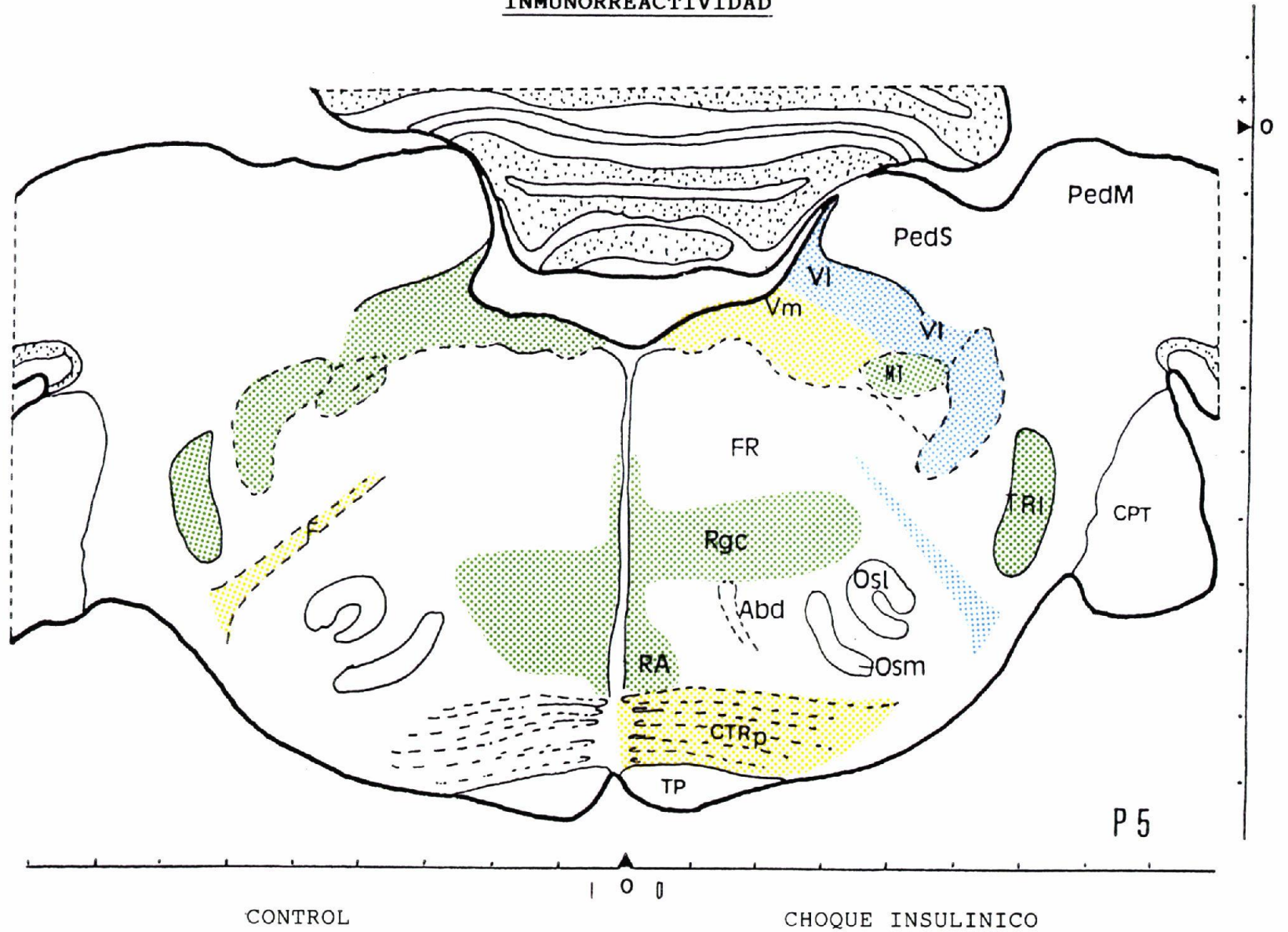
INMUNORREACTIVIDAD

-  Ausencia
-  Muy débil
-  Débil
-  Moderada
-  Intensa



INMUNORREACTIVIDAD

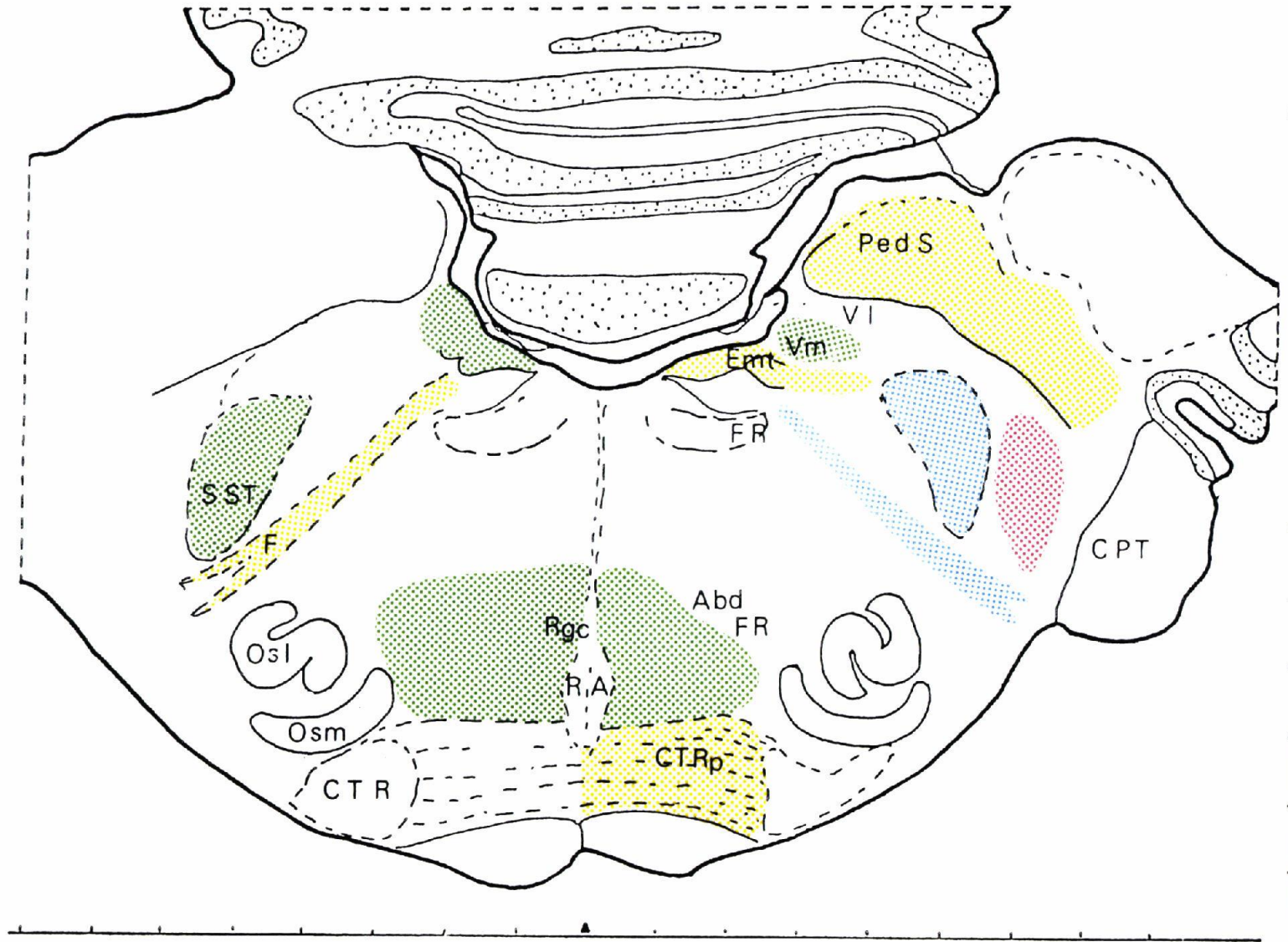
-  Ausencia
-  Muy débil
-  Débil
-  Moderada
-  Intensa



INMUNORREACTIVIDAD



-  Ausencia
-  Muy débil
-  Débil
-  Moderada
-  Intensa



CONTROL

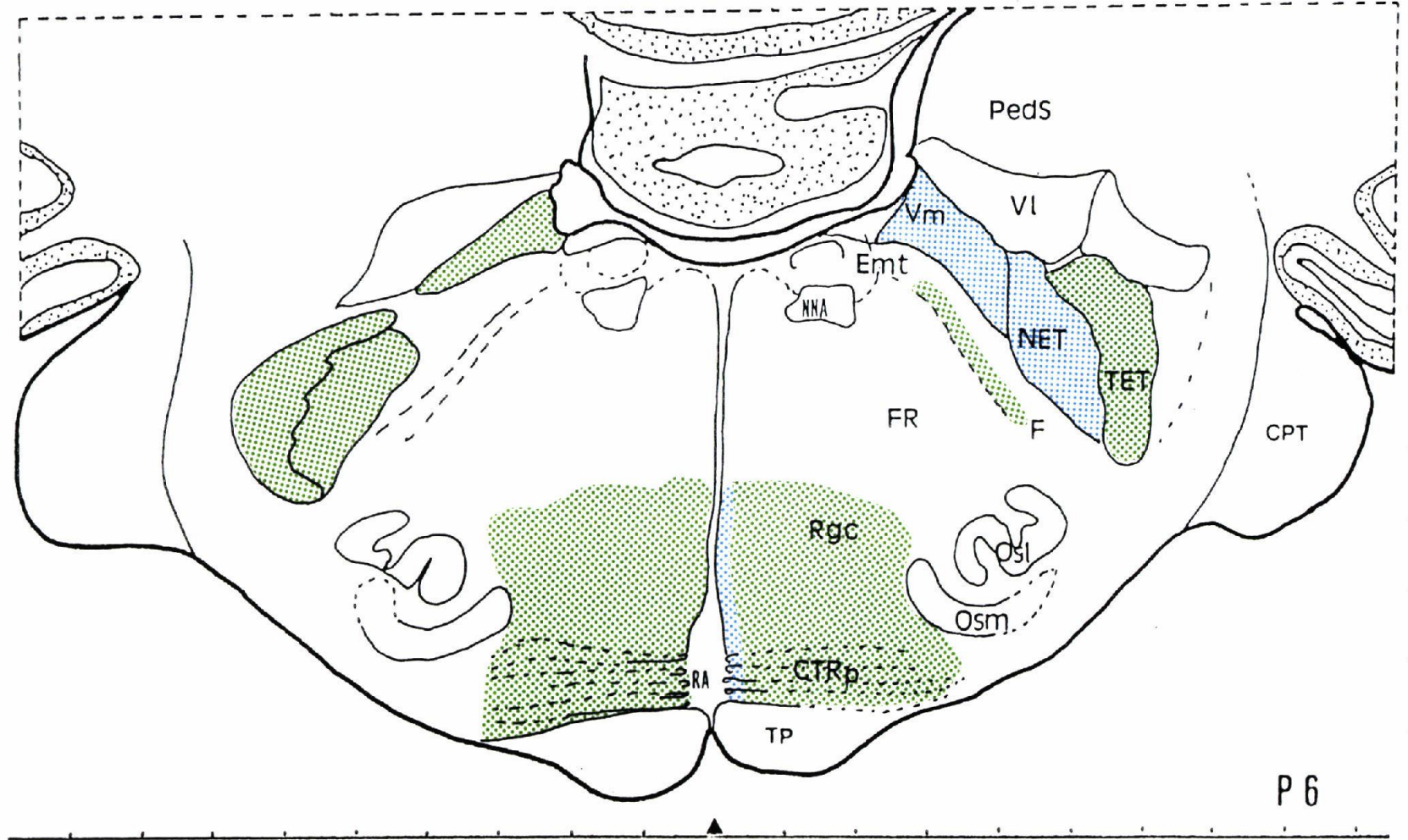
1 0 0

CHOQUE INSULINICO

P5.5

INMUNORREACTIVIDAD

-  Ausencia
-  Muy débil
-  Débil
-  Moderada
-  Intensa



CONTROL

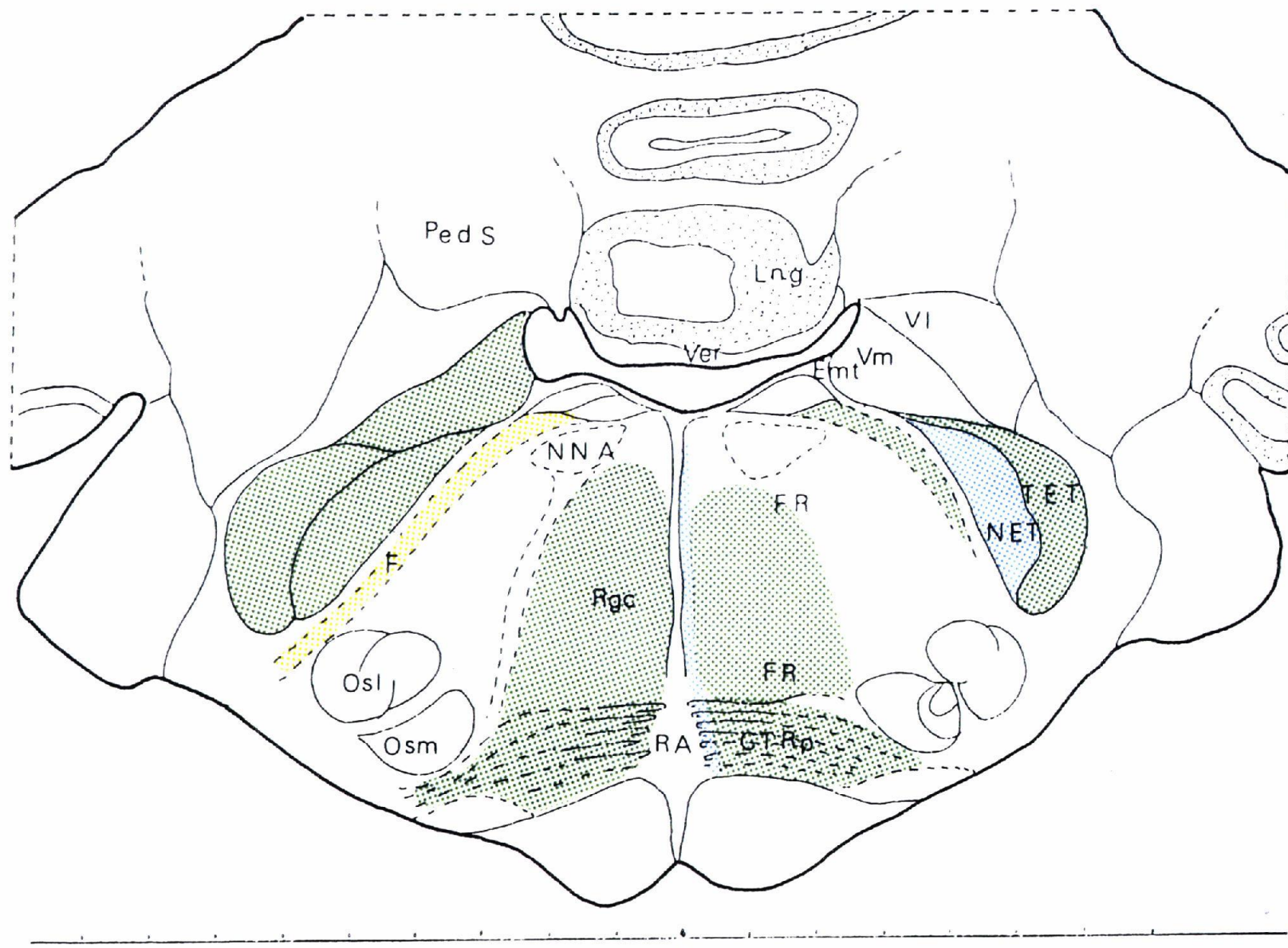
0

CHOQUE INSULINICO

P 6

INMUNORREACTIVIDAD

-  Ausencia
-  Muy débil
-  Débil
-  Moderada
-  Intensa



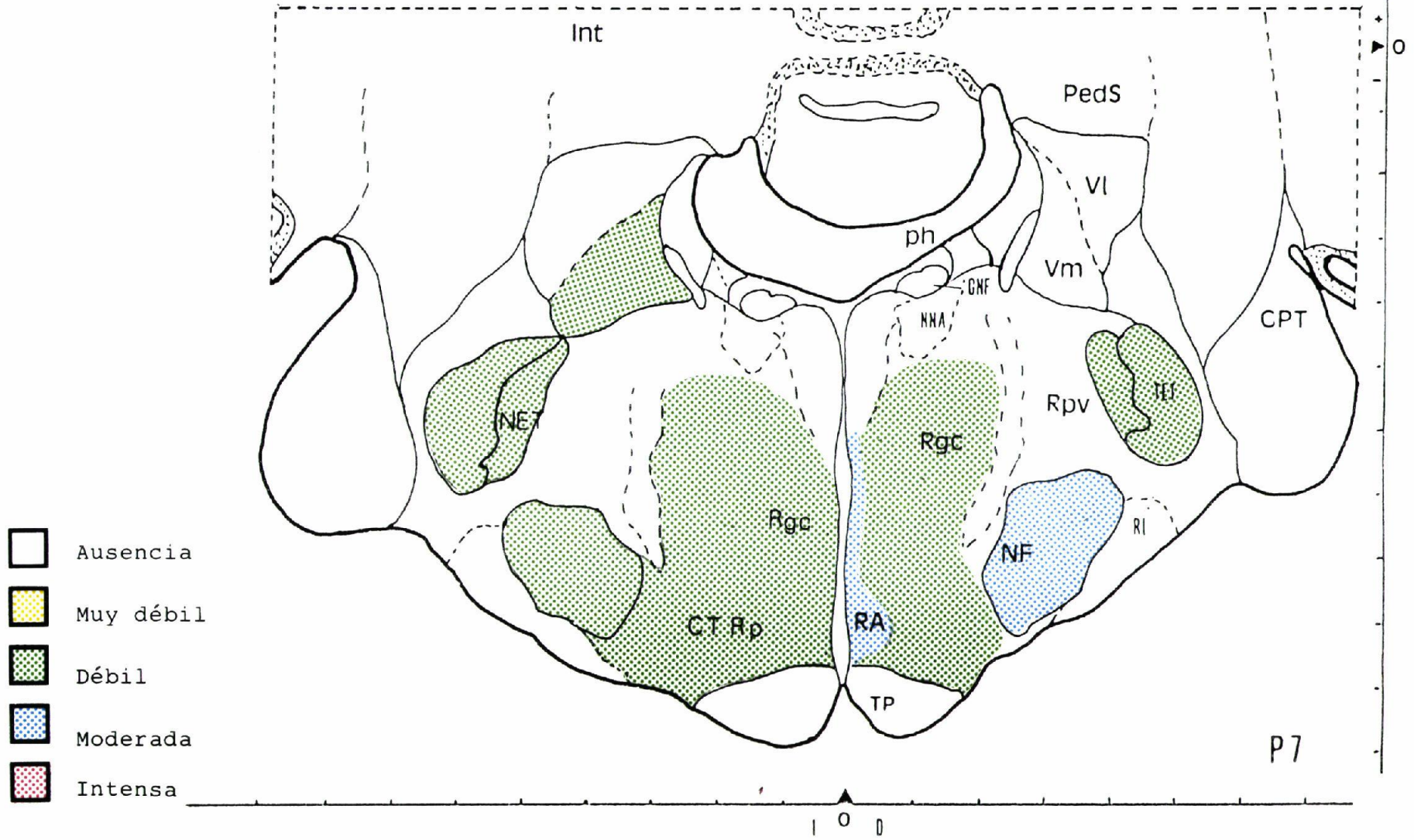
CONTROL

0

CHOQUE INSULINICO

P6.5

INMUNORREACTIVIDAD



CONTROL

CHOQUE INSULINICO

I C O N O G R A F I A M I C R O S C O P I C A



FOTO Nº 10.- SST (Nucleus sensorius n. trigemini)
Posterioridad 4.5. CONTROL
Inmunorreactividad: 0. 200 aumentos

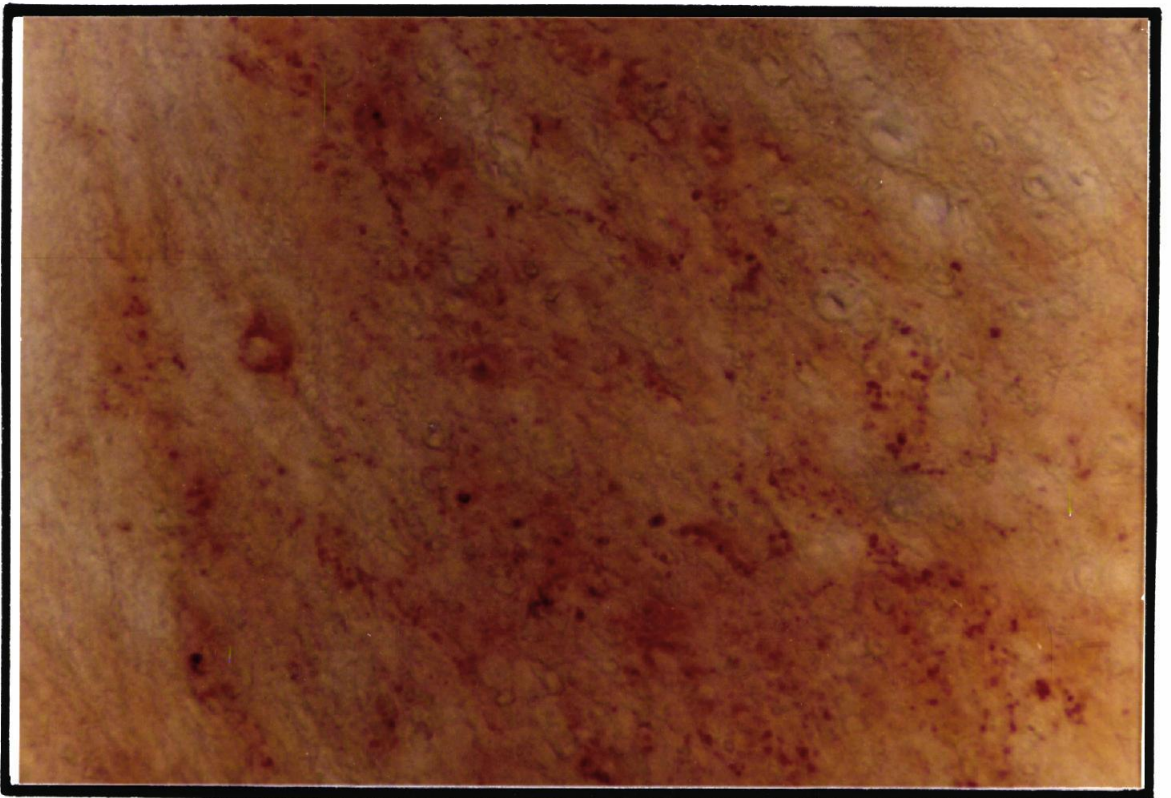


FOTO Nº 11.- SST. Posterioridad 4.5
CHOQUE INSULINICO
Inmunorreactividad: Moderada. 200 aumentos



FOTO Nº 12.- CTRp (Corpus Trapezoideum)
Posterioridad 4.5. CONTROL
Inmunorreactividad: 0. 200 aumentos.

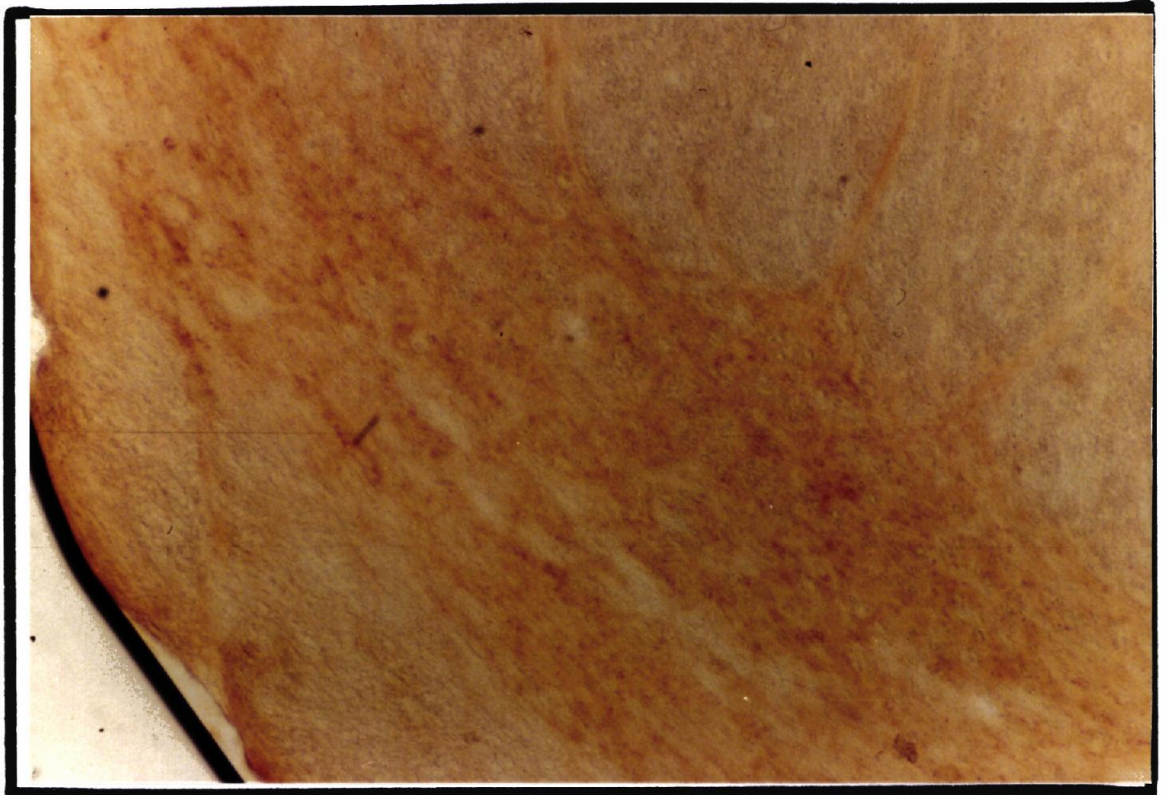


FOTO Nº 13.- CTRp. Posterioridad 4.5
CHOQUE INSULINICO
Inmunorreactividad: Moderada. 200 aumentos



FOTO Nº 14.- Vm. (N. vestibularis medialis)
Posterioridad 4.5. CONTROL
Inmunorreactividad: 0. 100 aumentos

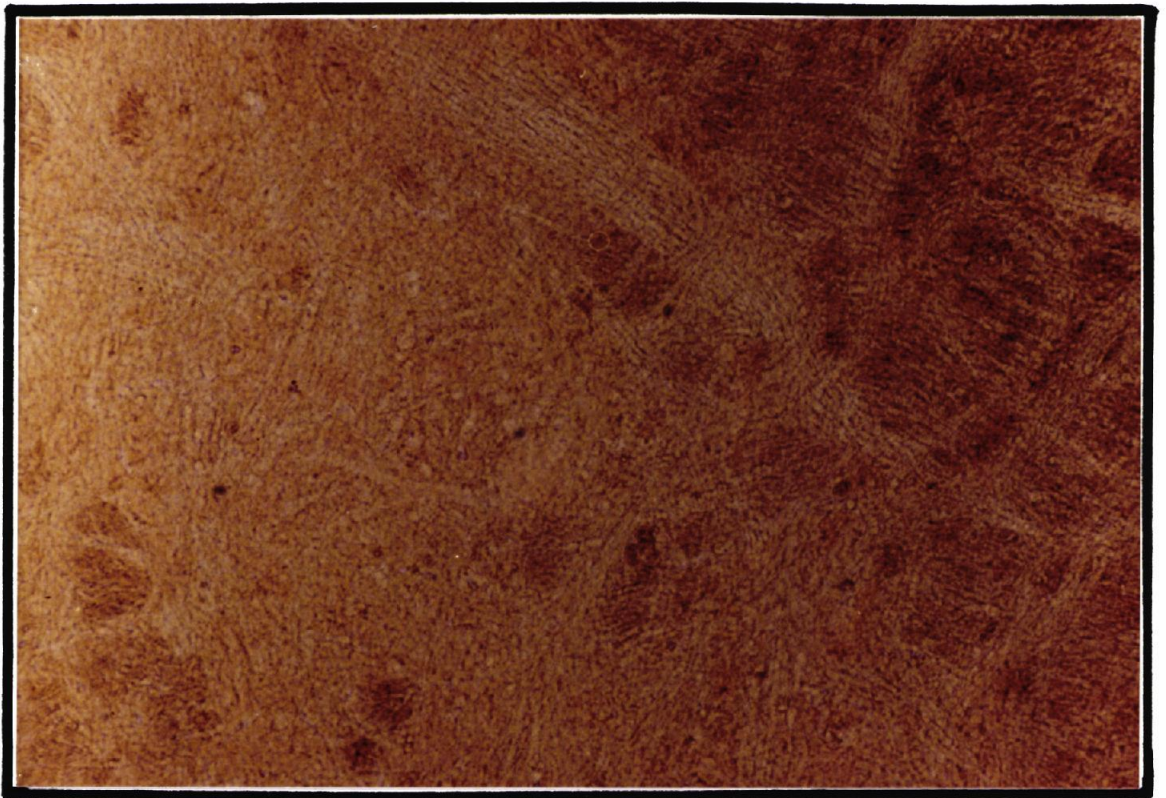


FOTO Nº 15.- Vm. Posterioridad 4.5
CHOQUE INSULINICO
Inmunorreactividad: débil. 100 aumentos



FOTO Nº 16.- F (Nervus facialis)

Posterioridad 5.5. CONTROL

Inmunorreactividad: Muy débil. 200 aumentos



FOTO Nº 17.- F. Posterioridad 5.5

CHOQUE INSULINICO

Inmunorreactividad: Moderada. 200 aumentos



FOTO Nº 18.- NF (Nucleus n. facialis)
Posterioridad 7. CONTROL
Inmunorreactividad: débil. 200 aumentos

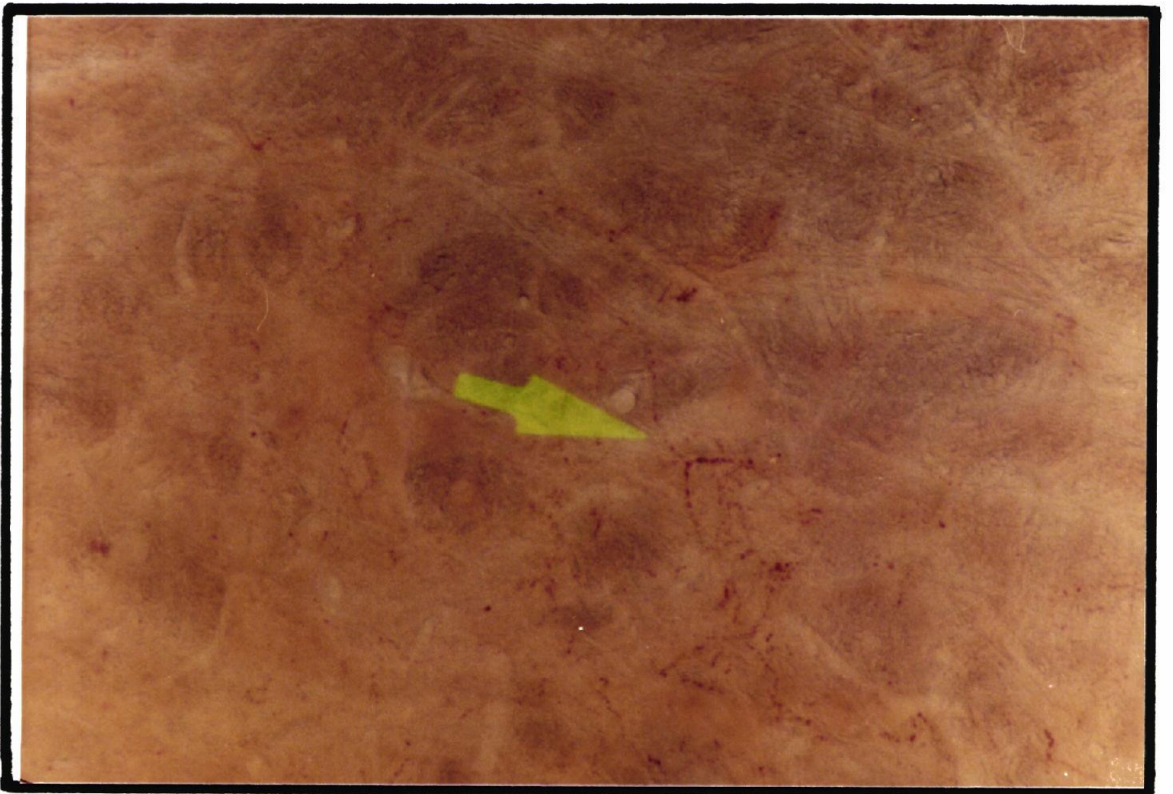


FOTO Nº 19.- NF. Posterioridad 7
CHOQUE INSULINICO
Inmunorreactividad: Moderada. 200 aumentos

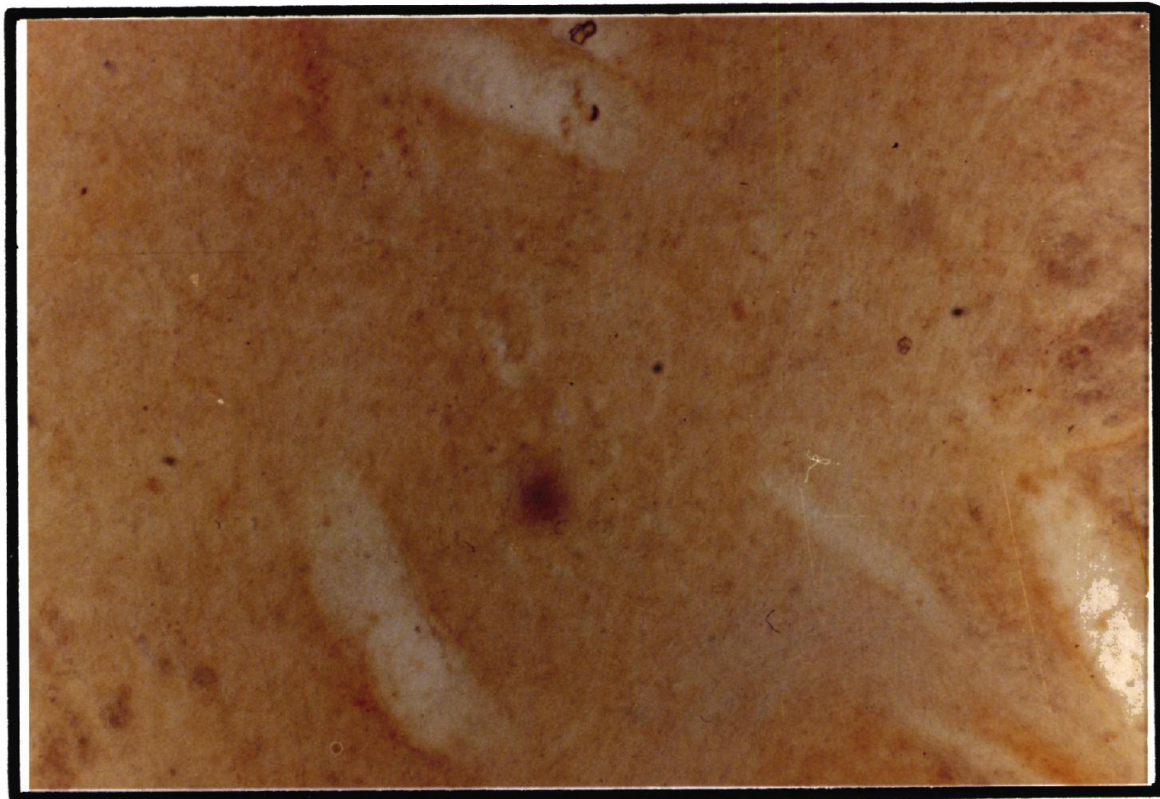


FOTO Nº 20.- RA (Nucleus raphes)
Posterioridad 7. CONTROL
Inmunorreactividad: débil. 100 aumentos

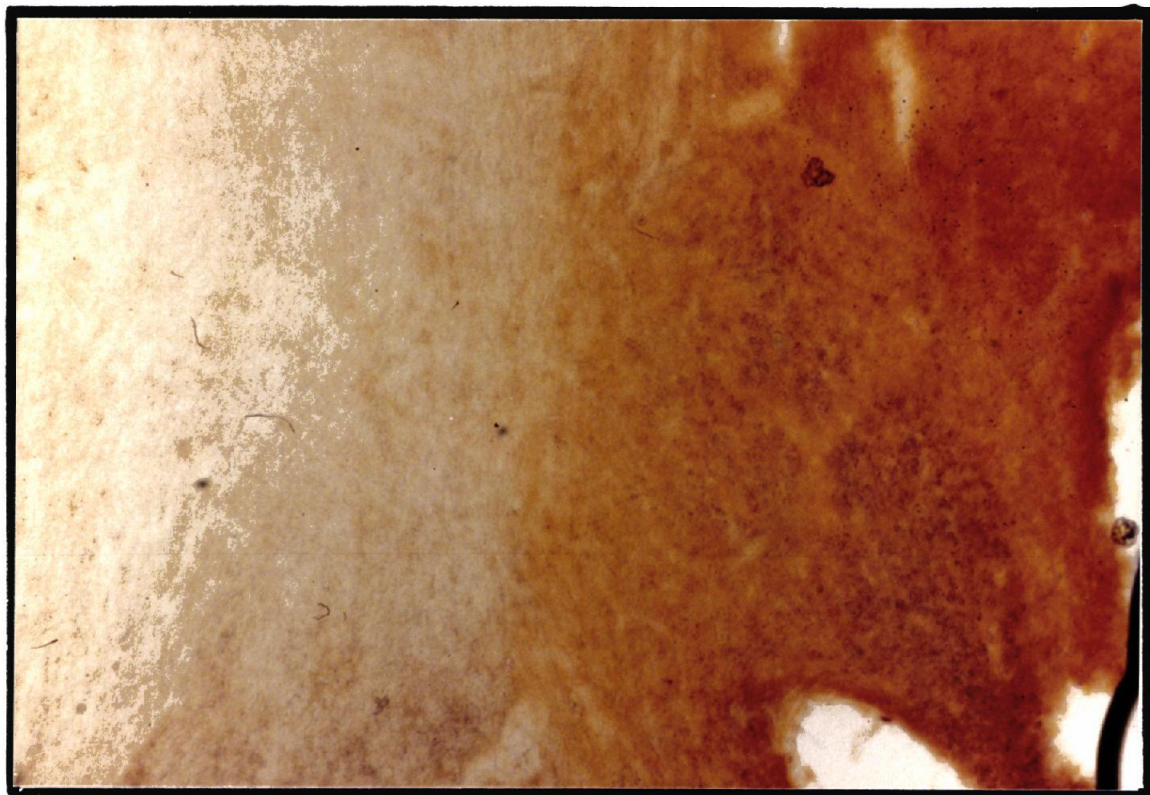


FOTO Nº 21.- RA. Posterioridad 7
CHOQUE INSULINICO
Inmunorreactividad: Moderada. 100 aumentos

D I S C U S I O N

Objetivo esencial del presente capítulo es realizar un estudio comparativo, en el supuesto de que sea posible, de nuestros resultados con los obtenidos por otros autores y en su defecto la valoración aproximativa, lógica y proyectiva de los mismos, en base al actual cuerpo de doctrina.

Con fecha 15 de Marzo de 1988, recibimos la información, previamente solicitada, de los Servicios de Teledocumentación Informatizada MEDLINE (Palo Alto, California), a través de su terminal europea situada en Berna / (Suiza), que nos comunicaba, tras aportar los parámetros claves: INMUNOHISTOQUIMICA, MET-ENCEFALINA, CHOQUE INSULINICO, PROTUBERANCIA ANULAR Y GATO, la ausencia de trabajos experimentales previos, con dichas características. Ello no ha impedido el empleo por nuestra parte de un amplio material bibliográfico, coincidente de forma parcial con nuestra materia, que nos ha servido para dar una mayor solidez a nuestros planteamientos fundamentales, así como para una mejor interpretación y mayor contraste de nuestros resultados.

La idea primaria de nuestra investigación es el aportar alguna luz a la fundamentación científica de la utilidad del choque insulínico en la terapia de las psicosis endógenas, comprobando las modificaciones del sis-

tema met-enkefalínérgico en la protuberancia anular del gato, tras choque insulínico y de forma indirecta abrir un camino que nos conduzca a la etiología y en consecuencia a una terapéutica específica y por ende eficaz de dichos procesos.

La metodología utilizada basada en la técnica inmunohistoquímica indirecta de Stemberguer, siguiendo a / ARLVISON, M.M. y cols. (1983), ha sido similar a la empleada por CONRAD-VERRIER, M. y cols. (1983, 1984, 1986); BURGOS, C. (1986); COVEÑAS, R. y cols. (1986); TORRES, Y. (1986), con la única diferencia de que estos autores utilizaron colchicina, por vía intracisternal en los animales de experimentación, substancia que bloquea el flujo axonal y dendrítico, permitiendo que los péptidos se concentren a nivel de las fibras y de los somas presentando así una inmunorreactividad aumentada, idónea para la localización del péptido motivo del estudio, KARLSSON, / J.D. y SJOSTRAND, J. (1969); SCHUBERT, P. y cols. (1972); HÖKFELT, T. y cols. (1979); UHL, G. R. y cols. (1979).

En nuestra investigación y siguiendo los trabajos de MUÑOZ, M. (1986); VAZQUEZ, J. (1987); MORGADO, A.L. / (1987); VALSECA, F.J. (1988), no hemos utilizado las inyecciones intraventriculares, intracisternales e intratiliares de colchicina, con lo cual nuestros resultados /

no se ven artefactados en sus modificaciones estructurales reales, aspecto este fundamental en nuestra dinámica investigadora.

Tanto el animal de experimentación, como el método utilizado, han sido similares al de estos últimos autores reseñados, exceptuando la técnica de estimulación ya que ellos emplearon la Electroacupuntura (E.A.A.) y / en el presente estudio lo ha sido el choque insulínico / por razón de planteamiento inicial.

Es de interés el matizar aquí dos cuestiones:

- 1.- La técnica de inmunocitoquímica indirecta para la metionina encefalina es la utilizada / por el equipo del Laboratorio de Citología de la Universidad de Pierre et Marie Curie de Paris, CONRAD-VERRIER, M.M. (1983).
- 2.- Los anticuerpos anti-metionina-encefalina utilizados por nosotros, presentan una alta especificidad (97'89%), observándose sólo un / 2'11% de reacciones cruzadas con otros neuro péptidos (0'4% con leu-encefalina, 1'7% con / beta-endorfina y 0'01% con sustancia P, VIP, colecistokinina y dinorfina), ADAMS, J.E. / (1976), que dado el carácter cualitativo de /

nuestro trabajo, no afecta a la valoración final del mismo, lo que nos autoriza a considerar el citado margen de error, como auténticamente teórico.

Cuantitativamente podemos medir la met-enkefalina por 3 métodos fundamentalmente: el bioensayo, el ensayo de radiorreceptores y el radioinmunoensayo, sin embargo y dado que nuestro estudio es eminentemente cualitativo, la técnica utilizada para determinar la localización, mediante la visualización, de la met-enkefalina, ha sido / la técnica inmunohistoquímica y el revelado mediante peroxidasas por razón de escuela, en lugar de la técnica / mediante inmunofluorescencia, igualmente útil y meritoria.

Comenzamos realizando un pretratamiento de los / cortes histológicos con agua oxigenada en Sörensen con / el objeto de, eliminar las peroxidasas endógenas, facilitar la penetración del anticuerpo y obtener el derivado sulfoxido de la met-enkefalina que es más inmunorreactivo. Posteriormente incubamos los cortes con anticuerpo / anti-metionina-enkefalina a una dilución 1/1.600 y acto seguido incubamos en un segundo anticuerpo de conejo / (IgG H+L, unido a peroxidasas) a una dilución 1/250 quedando formado totalmente el complejo inmune, que por úl-

timo se le somete al revelado, mediante el método ya clásico de la 3-3 diaminobencidina que nos pone de manifiesto la inmunorreactividad de la sustancia problema, motivo del estudio.

Para determinar la posible absorción inespecífica del segundo anticuerpo (anti-IgG de conejo), hemos omitido en cortes determinados, el primer baño con el anticuerpo específico (anti-met-encefalina), sirviendonos de controles. En todos ellos la inmunorreactividad fue nula poniéndose de manifiesto la especificidad de dicho anticuerpo.

Igualmente realizamos controles omitiendo el segundo anticuerpo y obtuvimos nula inmunorreactividad, excluyendo de esta forma una posible tinción inespecífica secundaria a la diaminobencidina.

La posible incidencia que sobre el sistema metencefalinérgico pudieran ejercer tanto el anestésico empleado, ketamina, como la situación de "stress" que supone la reducción y la intervención quirúrgica para el animal, no es razón para justificar los cambios inmunorreactivos observados en dicho sistema, ya que en caso afirmativo, idénticas modificaciones hubieran presentado los animales controles.

El haber utilizado la estimulación mediante choque insulínico para observar las modificaciones que se producen en el pentapéptido met-enkefalina, se ha basado en la relación existente, ya descrita, entre los neuropeptidos cerebrales y la etiología de las psicosis endógenas; así como en la mejoría clínica observada en algunas formas de psicosis depresivas y esquizofrénicas, / tras la cura de SAKEL.

Muchos profesionales de los que han tenido experiencia con "tratamientos somáticos" se encuentran convencidos de que hay un gran número de pacientes esquizofrénicos, para los cuales el choque insulínico es el único tratamiento que les lleva a una remisión parcial de / los síntomas y que las remisiones conseguidas son superiores a las que se obtienen con el resto de las terapias alternativas.

En nuestro estudio nos proponemos contribuir al / esclarecimiento de la fundamentación científica de dicha terapia y secundariamente deducir de ello posibles teorías etiopatogénicas válidas para las psicosis endógenas. Dichas teorías y tal como describíamos en el capítulo de introducción, se basan en los estudios neurofarmacológicos existentes, basados en la administración de diversos neuropeptidos y antagonistas opiáceos (beta-endorfina, /

gamma-endorfina, naloxona...), y cuyos resultados son / contradictorios en la actualidad.

Entre los autores a favor de que la etiología de_ las psicosis endógenas radica en una elevación de la actividad opioide (encefalinas), se encuentra TERENIUS; L. y cols. (1976), basándose en el hallazgo de un aumento / de dicha actividad, beta-endorfinas, en pacientes esquizofrénicos sin medicación previa, así como una disminu - ción en el líquido cefalorraquídeo, tras la mejoría clínica producida por neurolépticos.

Apoyando a estos autores, se encuentran los traba_ jos de EMRICH, H.M. y cols. (1980) en los que observan_ disminución de las alucinaciones en pacientes psicóticos, tras dos horas de suministrarles 4 gramos de naloxona / por vía intravenosa.

Autores con criterio contrario a los anteriores / como JACQUETS, Y. (1976), observan una acción neurolépti- ca tras administrar beta-endorfina en cerebros de ratas_ y KLINE, N.S. y cols. (1977), aprecian mejoría clínica / en las manifestaciones alucinatorias en un grupo de pa - cientes esquizofrénicos tras ser tratados con beta-endor_ finas. Por tanto defienden que la etiología radica en un

deficit encefálico.

Con el objeto de aportar luz cierta sobre el tema planteado desde ésta dual perspectiva, se convocó una / Conferencia en la Academia de Ciencias de Nueva York, en Octubre de 1981 (MARX, J.L. 1981), que concluía afirmando que según los estudios disponibles, la administración de neurolépticos incrementa la concentración de endorfinas en algunas áreas cerebrales de animales de experimentación, lo que extrapolado a la clínica humana permite / sostener que los efectos beneficiosos de éstos, son debidos al referido aumento. Sin embargo autores como PICKAR, D. (1981), afirman que la elevación de las endorfinas es sólo un efecto indeseable de la terapia neuroléptica y a ello se debe la mejoría de algunos pacientes, tras la administración de naloxona. FUXE, K. y cols. (1980), refieren que la acción de la naloxona se debería, en parte, a su interacción con el sistema catecolaminérgico a niveldel sistema límbico, y a su acción directa sobre los receptores opiáceos endógenos.

Con la noble ambición de contribuir a un tema tan confuso, controvertido y a la vez apasionante, por lo / que tiene de prometedor y de esperanza, pasamos a la discusión de nuestros resultados.

Investigamos las modificaciones del contenido de met-enkefalina en los núcleos que se encuentran a nivel de la protuberancia anular del gato, comprendidos entre las posterioridades P_4 - P_7 . Para ello utilizamos dos grupos de animales. Un grupo lo han formado los gatos con controles, a los que no se les aplicó ningún tipo de estímulo específico y al otro, de idénticas características, se le indujo choque insulínico. Posteriormente, a ambos grupos de los sometió a la misma dinámica experimental.

Hemos objetivado somas neuronales conteniendo met-enkefalina, únicamente en la P_4 de los gatos controles. La inmunorreactividad fibrilar del péptido met-enkefalina, se ha distribuido de forma muy similar en el grupo control, a la obtenida por VALSECA, F.J. (1988), en el mismo grupo, utilizando idéntica técnica inmunohistoquímica, (TABLAS 11 a 17).

Trás la estimulación con choque insulínico, observamos un incremento de la inmunorreactividad en la mayor parte de los núcleos estudiados, entre los que destacan, los siguientes: Corpus Trapezoideum (CTRp) desde P_4 a $P_{5.5}$, Nervus Facialis (F) desde P_5 a $P_{6.5}$, Nucleus tractus spinalis superior trigemini (NET) desde P_6 a $P_{6.5}$, Nucleus sensorius superior nervus trigemini (SST) desde $P_{4.5}$ a $P_{5.5}$, Nucleus raphes en $P_{4.5}$ y desde P_6 a P_7 , Ner

vus trigeminus (TRI) a nivel P_{5,5} y Nucleus nervus facialis (NF) en la P₇.

Igualmente MOYA, H. (1988), ha obtenido una inmunorreactividad aumentada de forma global, a nivel de las terminaciones nerviosas en el asta posterior de la médula espinal del gato con el mismo método de estimulación.

VALSECA, F.J. (1988), trabajando a nuestro mismo nivel, protuberancia del gato, con met-enkefalina, pero utilizando la Electroacupuntura (E.A.A.) de baja frecuencia como método de estimulación, ha obtenido una disminución generalizada de la inmunorreactividad. Hechos estos que nos ponen de manifiesto las grandes diferencias que se producen a nivel de los sistemas peptidérgicos según los diferentes métodos de estimulación empleados.

Nos resulta muy difícil explicar como actúa la insulina a nivel cerebral para producir las modificaciones peptidérgicas descritas al no haberse aún establecido su mecanismo de acción. Parece ser que las tasas de insulina a nivel cerebral son más elevadas que en el plasma y aunque el número de receptores para la misma es idéntico a nivel cerebral que en los tejidos periféricos, la relación entre los receptores y la concentración de insulina es constante a nivel cerebral a diferencia de lo que ocu

rre a nivel periférico.

El hecho de que exista esta mayor concentración / de insulina a nivel cerebral, unido al conocimiento de / que a dicho nivel no estimula el transporte de glucosa_ al interior celular, induce a pensar en su posible / acción como neurotransmisor cerebral. El papel de la insulina en el sistema nervioso central es desconocido, / aunque se supone que actúe como neurotransmisor y/o neuromodulador.

Ante nuestros resultados y a la vista de la bi -- bliografía hasta ahora comentada, se hace sugerente y / sustancioso el elucubrar de forma coherente, sobre el / complejo y poco conocido campo neurobiológico de los sis temas peptidérgicos.

El incremento inmunorreactivo obtenido tras la es timulación mediante choque insulínico, es susceptible de_ ser interpretado en base a varios supuestos:

- 1.- El choque insulínico ha producido una inhibi- ción de la liberación de met-enkefalina (efec to colchicina); VAZQUEZ, J. y MUÑOZ, M.(1988).
- 2.- El choque insulínico ha inducido un incremen- to de la síntesis del pentapéptido.

3.- El choque insulínico ha desencadenado simultáneamente el supuesto 1 y 2.

4.- El choque insulínico ha provocado el supuesto 2 junto a un incremento de la liberación de / met-encefalina, siendo superior la síntesis / que la liberación.

Basándonos en el supuesto número 1, el choque insulínico, por un mecanismo que aún desconocemos, ha inhibido la liberación de met-encefalina por vía axonal. Con ello obtenemos una razón científica para el mecanismo de actuación beneficioso de la CURA de SAKEL en los pacientes psicóticos.

Apoyándonos en los trabajos de TERENIUS, L. y / cols. (1976); TERENIUS, L. y WHALSTRON, A. (1976); EM -- RICH, H.M. y cols. (1977) que basan la etiología psicótica en niveles elevados de encefalinas, la mejoría clínica, tras choque insulínico, vendría dada al disminuir / los niveles de encefalina tras su bloqueo axónico. En este punto nos parece conveniente dejar claro, que aunque dichos trabajos fueron realizados con beta-endorfina, su estructura peptídica es tan similar a la met-encefalina que la secuencia de los 5 primeros aminoácidos de aquella, son idénticos a la met-encefalina.

3.- El choque insulínico ha desencadenado simultáneamente el supuesto 1 y 2.

4.- El choque insulínico ha provocado el supuesto 2 junto a un incremento de la liberación de / met-encefalina, siendo superior la síntesis / que la liberación.

Basándonos en el supuesto número 1, el choque insulínico, por un mecanismo que aún desconocemos, ha inhibido la liberación de met-encefalina por vía axonal. Con ello obtenemos una razón científica para el mecanismo de actuación beneficioso de la CURA de SAKEL en los pacientes psicóticos.

Apoyándonos en los trabajos de TERENIUS, L. y cols. (1976); TERENIUS, L. y WHALSTRON, A. (1976); EM -- RICH, H.M. y cols. (1977) que basan la etiología psicótica en niveles elevados de encefalinas, la mejoría clínica, tras choque insulínico, vendría dada al disminuir / los niveles de encefalina tras su bloqueo axónico. En este punto nos parece conveniente dejar claro, que aunque dichos trabajos fueron realizados con beta-endorfina, su estructura peptídica es tan similar a la met-encefalina que la secuencia de los 5 primeros aminoácidos de aquella, son idénticos a la met-encefalina.

El hecho de que la acción del mensajero peptídico es lenta en los receptores ionóforos, a diferencia de / los no peptidérgicos, y metabólicos, junto a que son activos a concentraciones bajas, podría explicar la persistencia a veces de la sintomatología psicótica tras choque insulínico y la necesidad de repetir éstos, hasta obtener una más ostensible mejoría clínica, a pesar de haber bloqueado, en teoría, el flujo peptidérgico axonal / desde la primera estimulación insulínica; unido a que la inactivación del mensajero peptídico es lenta, mediante la hidrólisis por neuropeptidasas y no se han descrito / fenómenos de recaptación, a diferencia de las nos peptídicas en que la inactivación es rápida tras la recaptación o inactivación por las monoamino-oxidasas.

Los supuestos número 2, 3 y 4, constan de un denominador común que es, el incremento de la síntesis del / pentapéptido, proceso éste del que aún desconocemos algunos apartados que posteriormente mencionaremos. De estos tres supuestos, el número 4, que basa la acción del choque insulínico como inductor del incremento de la síntesis de met-enkefalina junto al aumento de su liberación, posee una interpretación fisiopatológica más verosímil y además apoya las teorías mantenidas por JACQUET, Y. / (1976); KLINE, N.S. y cols. (1977); y MARX, J.L. (1981)_

que basan las mejorías clínicas producidas en los pacien
tes esquizofrénicos, en elevaciones de los niveles de en
cefalinas.

En nuestros resultados no podemos aseverar el que
dicho aumento en la liberación del pentapéptido se haya_
producido, ya que para ello hubiésemos precisado cuanti-
ficar los niveles de met-encefalina, a nivel intra y ex-
tracelular, hechos que se apartan del objetivo de nues -
tro trabajo, que es eminentemente cualitativo como ya he_
mos indicado y que exigen una infraestructura metodológi_
ca de la que carecemos.

El mecanismo fisiopatológico, de como se produce_
dicha elevación del pentapéptido, tras el choque insulí-
nico podrá ser el siguiente:

En el estado de choque, se produce de manera pri-
mordial un grave trastorno de la microcirculación con /
descenso o cese de la perfusión capilar que condiciona /
una hipoxia tisular, cuya consecuencia metabólica es una
hiperlactacidemia con acidosis. Ante este insulto orgáni-
co altamente deletéreo, se produce una respuesta de /
"stress" con liberación masiva de corticoesteroides y ac-
tivación de los sistemas de neurotransmisión, entre los_
que destacan el sistema monoamínico (catecolaminérgico),_

serotoninérgico e histamínico) y el sistema por neuropéptidos (peptidérgico).

Parece lógico que estos fenómenos, no sólo ocurren en el choque insulínico sino que es extensible a todos los estados de choque, independientemente de la etiología que lo ocasione (hipovolémico, cardiogénico, séptico...). Igualmente ante el electrochoque o ante el choque cardiazolico se produciría esta secuencia de acontecimientos.

La evidencia de que las mejorías clínicas producidas tras el choque insulínico, sean la mayor parte de las veces temporales y que sólo tras repetidos choques se produzca la remisión de los síntomas, puede ser explicado por la degradación que sufren los neuropéptidos tras su liberación.

El hecho de que en la actualidad seamos conocedores de que la encefalinas se degradan enzimáticamente, al igual que la acetilcolina lo hace a través de la acetilcolinesterasa y que concretamente la met-encefalina puede ser fragmentada por cuatro puntos distintos, a través de la acción de una aminopeptidasa, de la catepsina C, de la dipeptidil-carboxipeptidasa y por la carboxipeptidasa, nos apoya en la idea de que el choque insulínico

puede inducir un aumento de la producción y liberación / de neuropéptidos.

Parece que la enzima dipeptidil-carboxipeptidasa, según MALFROY, B. (1978), es la que específicamente de - grada las encefalinas por lo que también se le denomina_ ENCEFALINASA.

La encefalinasa o dipeptidil-carboxipeptidasa, / fue descubierta por SKEGGS, L.T. y cols. (1956), en plas ma equino. Su función fisiológica mejor conocida es la / conversión de la angiotensina I inactiva, en el octapépti do vasopresor angiotensina II (ECA=Enzima conversor de / angiotensina I) por la eliminación del dipéptido His-Leu, a nivel del carboxiterminal del decapeptido.

La ECA, encefalinasa o dipeptidil-carboxipeptida- sa tiene capacidad para hidrolizar muchos substratos pep tídicos, ERDOS, E.G. (1980). Inactiva el nonapéptido bra dikinina, in vitro e in vivo, mediante eliminación se -- cuencial de los dipéptidos Phe-Arg. Así, cuando aparece_ bradikinina en la circulación, el ECA desempeña presumi- blemente un papel esencial en su metabolismo, como se de muestra por la observación de la aparición de un efecto_ hipotensor prolongado de la bradikinina en animales tra- tados con inhibidores de la ECA.

Pero el sustrato para nosotros verdaderamente importante de la ECA o encefalinasa, es la encefalina, ERDOS, E.G. (1980). Conocemos que tanto la metionina-encefalina como la leucina-encefalina resultan fragmentadas in vitro por la encefalinasa. Sin embargo aunque exista encefalinasa a nivel cerebral, aún no se ha determinado si está implicada en el metabolismo in vivo de las encefalinas.

Hoy sabemos que la encefalinasa se halla ampliamente distribuida por toda nuestra economía, encontrándose se en cerebro en grandes concentraciones en los plexos / coroides y también en forma de enzima unida a la membrana de células neuroepiteliales en la sustancia negra, putamen y cuerpo subfornical DEFENDINI, R. y cols. 1983), caracterizándose por sus propiedades enzimáticas e inmunológicas. Se encuentra en gran cantidad en el endotelio vascular y en plasma, poseyendo sustratos y funciones / adicionales en el organismo, además de hidrolizar la bradikinina y la angiotensina I, (HERSH, L.B. y cols. 1983), ya que fragmenta además péptidos vasoactivos tales como la neurotensina y la sustancia P.

Por tanto, la inhibición de esta enzima cobra una gran importancia al afectar a gran número de procesos fisiológicos. La diversidad de localizaciones de la encefa

linasa y la multiplicidad de sus substratos potenciales de acción, deben tenerse en cuenta, ya que es posible / que se produzcan efectos biológicos desconocidos todavía, durante el bloqueo prolongado de esta enzima.

En nuestros resultados observamos como de forma / generalizada existe un aumento de met-enkefalina a nivel de la protuberancia anular del gato, tras sufrir un choque insulínico, tal y como se demuestra al comparar la / inmunorreactividad con los gatos controles, futuros estudios, algunos de ellos ya en marcha, nos confirmaran si esto se produce en los distintos niveles del S.N.C.

De ser así y siendo conocedores de que las enkefalinas son degradadas por las enkefalinasas, para mantener niveles elevados una vez alcanzados, bien mediante / choque o mediante aporte directo al organismo, sólo nos haría falta un fármaco que nos bloqueara la acción de dichas enzimas.

En 1965 se descubre un factor potenciador de la / bradikinina obtenido a partir del veneno de Bothrops jararaca, CUSHMAN, D.W. y cols. (1980), sin embargo dicho descubrimiento no fue apreciado en principio por la mayoría de los investigadores, que estaban más interesados / en el tema de la inhibición de las acciones de ese poli-

péptido. Sin embargo, a finales de la década de los 60, se demuestra que esta mezcla de péptidos obtenidos a partir de veneno de serpiente, también inhibía a la ECA o / encefalinasa y que la actividad potenciadora de la bradikina quedaba perfectamente explicada por la observación de que la ECA también se comportaba como un importante enzima inactivador de bradikina, ERDOS, E.G. / (1976) y CUSHMAN, D.W. y cols. (1980).

Pronto, gran número de péptidos procedentes de veneno de Bothrops y Agkistrodon fueron aislados, secuenciados y sintetizados. El primer inhibidor de la ECA activo por vía oral que se experimentó en la clínica fue / el captopril. Desde finales de la década de los 70 y / principio de los 80 han aparecido nuevos inhibidores específicos de la encefalina o de la ECA y cuyos máximos / representantes son el captopril y recientemente enalapril.

Ante estos planteamientos, cabe el proyectar un / estudio sobre pacientes esquizofrénicos, aportándoles un inhibidor de la ECA conjuntamente con neurolépticos, / tras haberse sometido a una cura de SAKEL. De ser cierta esta hipótesis los niveles elevados de encefalinas obtenidos tras el choque insulínico, se mantendrían un mayor tiempo gracias a que la encefalinasa no podría degradar

la encefalina al ser inhibida por captopril.

El aportar neurolépticos vendría fundamentado en el conocimiento de la coexistencia en el sistema nervioso central de neuropéptidos y de transmisores clásicos.

La coexistencia de mensajeros peptídicos y no peptídicos es de un gran valor ya que desde el punto de vista estructural, permite diferenciar subsistemas de transmisión según sea el péptido asociado. Este mismo sistema de transmisión es el que normalmente usan las neuronas / APUD del S.N.C.

Dicha coexistencia amplía las posibilidades de acción y permite comprender algunas acciones que hasta hoy, resultaban de difícil explicación, como el hecho de que la interacción del neuropéptido con su receptor pueda ser responsable de la aparición de una acción diferente e independiente de la inducida por la interacción del neurotransmisor clásico con su receptor.

La transmisión conjunta de mensajeros no peptídicos y peptídicos explicaría las diferencias que aparecen a la hora de las respuestas funcionales determinadas por cada uno de ellos.

Hoy, somos conocedores de que no existe ninguna / región del S.N.C., a excepción del cerebelo, que no sea / rica en neuropéptidos y de que la de mayor concentración / se encuentre en el hipotálamo. La estimulación adecuada / de determinadas áreas cerebrales puede dar como resulta- / do cualquier combinación posible en la liberación o inhi- / bición de cada uno de los transmisores o neuropéptidos / que coexistan en la misma neurona. La cotransmisión pue- / de explicarnos más de un mecanismo desconocido y respues- / tas que hoy son catalogadas como de paradójicas, como / ocurre por ejemplo, a veces, con la propia morfina. Igual- / mente, la cotransmisión es un fenómeno de importancia / crucial en la comprensión de procesos fisiopatológicos / implicados en la génesis de determinados transtornos men- / tales, así como en la explicación del por qué obtenemos / sólo efectos parciales con el uso de psicofármacos.

Debemos ser conscientes de que nos encontramos en / el inicio de una nueva era molecular y que el enigma / etiológico de dichos procesos está por resolver, eso sí / cada vez algo más cercado; de tal forma que y a pesar de / lo atractivo, tanto desde el punto de vista etiopatológi- / co como fisiopatológico, de este último supuesto, el co- / nocimiento actual sobre la síntesis de los neuropéptidos / y la lentitud con que se realiza dicho proceso para /

otros neuropéptidos, nos hace reflexionar sobre la escasa probabilidad de que en 4 horas (tiempo que transcurre desde la administración de insulina, hasta la fijación / del encéfalo), la neurona sea capaz de sintetizar met-enkefalina, consideración no vinculante, totalmente hipotética y experimental. Es por ello principalmente, por lo que nos inclinamos a pensar que el incremento de inmunoreactividad obtenido en nuestros resultados, sean debidos a un bloqueo axonal del neuropéptido, más que a un / incremento de su síntesis.

Como neurotransmisor o neuromodulador INHIBIDOR / de la transmisión nerviosa (sedación, analgesia, hipertensión), la metionina-enkefalina, al ser bloqueada su liberación, se produce indirectamente la activación de otras moléculas peptidérgicas ACTIVADORAS, como la substancia P.

Partiendo de la base, que al igual que existe un sistema simpático, y otro antagónico parasimpático, existe un sistema, no adrenérgico, no colinérgico (N.A.N.C.) o PEPTIDÉRGICO, CAMPBELL, G. (1971), compuesto a su vez por dos sistemas antagónicos y complementarios, uno INHIBIDOR (encefalinas, endorfinas) y otro ACTIVADOR (Substancia P, colecistokinina, angiotensina,...), el efecto terapéutico del choque insulínico, basándonos en el mode

lo de JESSELL, T. e IVERSEN, L. (1977), vendría dado por el descenso de la actividad del sistema inhibitor, tras el bloqueo molecular vía axonal y consecuentemente del / predominio del sistema activador que produciría la desinhibición del paciente psicótico depresivo o esquizofrénico.

Sin embargo, tampoco dicho sistema se atiene a leyes prefijadas y así se puede observar como en el sistema peptidérgico, la activación de receptores opiáceos no siempre da lugar a efectos inhibitorios, ya que por ejemplo las células mitrales del bulbo olfatorio (células / pertenecientes a sistemas inhibitorios, NICOLL, R.A. / (1980), se activan con la administración iontoforética de péptidos opiáceos. Dicha activación inducida por encefalinas se bloquea por la administración de naloxona, NICOLL, R.A.(1980). Este tipo de excitación ha sido interpretada como consecuencia de la desinhibición de dichas neuronas, tras bloqueo de otras neuronas inhibitorias vecinas.

La transmisión neuronal química es un fenómeno extraordinariamente complejo, en el que intervienen múltiples substancias a nivel extra e intracelular. Los conocimientos adquiridos en los últimos diez años ha obligado a replantear los principios clásicos de la neuroquímica

ca. De igual forma, los modelos biológicos unidireccionales de los trastornos mentales (teoría dopaminérgica / SNYDER, S.H. y cols. (1974) de la esquizofrenia y teoría noradrenérgica de la depresión, VALLEJO, J. (1985), deben ser reemplazados por una aproximación multisistémica que se encuentra en la fase inicial. Es probable que un gran número de mensajeros se hallen implicados en la fisiopatología de la depresión y de la esquizofrenia.

Ante estos hechos, es lógico pensar, que la etiología de las psicosis endógenas no radica de forma exclusiva, ni en la alteración de los transmisores clásicos, de forma aislada, ni en la alteración de las encefalinas o endorfinas, de forma aislada. Parece más probable pensar, que dada la coexistencia de ambos sistemas, el origen de dichas enfermedades radique en el desequilibrio / de ambos, es decir, en una franca disarmonía funcional. En el futuro será necesario establecer la secuencia y jerarquía de las diferentes alteraciones de la comunicación neuronal en cada uno de estos trastornos. Como expresan los Dres. Vázquez y Muñoz, nuestro cerebro funcionalmente es un inmenso ordenador, compuesto por "bits" / positivos y negativos. Dado el elevado número de moléculas neuromoduladoras ("bits") existentes en nuestro cerebro, el número de combinaciones posibles y las possibili-

dades de respuestas, ante diversos estímulos, es incalculable.

La madeja neurobiológica que nos hemos propuesto desenredar es más compleja de lo que en un principio podíamos imaginar, se hace preciso la máxima potenciación de la investigación científica en este sentido, para que algún día podamos conocer con exactitud la trama de este gran e imponente complejo biológico llamado, cerebro.

La eclosión de los péptidos cerebrales en el campo de las neurociencias y en la clínica parece indicar / que nos hallamos ante una posible revolución neurofarmacológica liderada por los neuropéptidos. Su futuro se / promete brillante al ser sustancias naturales, de origen endógeno, carentes de efectos colaterales graves y con / acciones psiconeuroendocrinas y neurofisiológicas específicas.

T A B L A S

TABLA 11

RESULTADOS COMPARATIVOS

Valseca, F.J. (1988)

Alcantara, J.D. (1989)

| POSTERIORI- DAD 4 | CONTROL | | E.A.A. § | | CONTROL | | C.INSULINICO | |
|----------------------|---------|-------|----------|-------|---------|-------|--------------|-------|
| | Fibras | Somas | Fibras | Somas | Fibras | Somas | Fibras | Somas |
| BCM | +++ | 0 | 0 | 0 | +++ | 0 | ++ | 0 |
| CTRp | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | +++ | 0 |
| FR | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 |
| MT | ++++ | △ | 0 | 0 | +++ | △ | +++ | 0 |
| MTpars ant. | ++++ | 0 | 0 | 0 | ++++ | 0 | ++++ | 0 |
| Ped S | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 |
| RA | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 |
| Rgc | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | +++ | 0 |
| Rpv | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | +++ | 0 |
| SST | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 |
| Tmtr | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 |
| TSr | ++++ | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 |
| Vm | +++ | 0 | + | 0 | ++ | 0 | ++ | 0 |

Somas △

Inmunorreactividad intensa ++++

" " moderada +++

" " débil ++

CLAVES: " " muy débil +

" " nula 0

(§) Electroacupuntura

TABLA 12

RESULTADOS COMPARATIVOS

VALSECA, F.J. (1988)

ALCANTARA, J.D. (1989)

| POSTERIORI- DAD 4.5 | CONTROL Fibras | E.A.A. Fibras | CONTROL Fibras | C.INSULINICO Fibras |
|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| CTRp | 0 | 0 | 0 | +++ |
| MT | +++ | + | +++ | +++ |
| Ped M | 0 | 0 | 0 | ++ |
| RA | ++ | 0 | ++ | +++ |
| Rgc | ++ | 0 | ++ | ++++ |
| Rpv | 0 | 0 | 0 | ++ |
| SST | 0 | 0 | 0 | +++ |
| TSr | 0 | 0 | 0 | ++++ |
| Vm | ++ | 0 | 0 | ++ |

TABLA 13

VALSECA, F.J. (1988) ALCANTARA, J.D. (1989)

| POSTERIORI- DAD 5.0 | CONTROL Fibras | E.A.A. Fibras | CONTROL Fibras | C.INSULINICO Fibras |
|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| CTRp | 0 | 0 | 0 | + |
| F | 0 | 0 | + | +++ |
| MT | ++ | + | ++ | ++ |
| Peri F | +++ | 0 | ++ | ++ |
| RA | ++ | 0 | ++ | ++ |
| Rgc | ++ | 0 | ++ | ++ |
| SST | ++ | + | ++ | +++ |
| TRI | ++ | 0 | ++ | ++ |
| VI | 0 | 0 | 0 | +++ |
| Vm | ++ | 0 | ++ | + |

TABLA 14

VALSECA, F.J. (1988)

ALCANTARA, J.D. (1989)

| POSTERIORI- DAD 5.5 | CONTROL Fibras | E.A.A. Fibras | CONTROL Fibras | C.INSULINICO Fibras |
|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| CTRp | 0 | 0 | 0 | + |
| Emt | 0 | 0 | 0 | + |
| F | + | 0 | + | +++ |
| Ped S | 0 | 0 | 0 | + |
| Peri F | +++ | 0 | +++ | 0 |
| RA | ++ | 0 | ++ | ++ |
| Rgc | ++ | 0 | ++ | ++ |
| SST | ++ | + | ++ | +++ |
| TRI | 0 | 0 | 0 | ++++ |
| Vm | ++ | 0 | ++ | ++ |

TABLA 15

Valseca, F.J. (1988)

Alcantara, J.D. (1989)

| POSTERIORI- DAD 6.0 | CONTROL Fibras | E.A.A. Fibras | CONTROL Fibras | C.INSULINICO Fibras |
|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| CTRp | ++ | 0 | ++ | ++ |
| F | 0 | 0 | 0 | ++ |
| NET | ++ | + | ++ | +++ |
| RA | ++ | 0 | ++ | +++ |
| Rgc | ++ | 0 | ++ | ++ |
| TET | ++ | + | ++ | ++ |
| Vm | ++ | 0 | ++ | +++ |

TABLA 16

VALSECA, F.J. (1988)

ALCANTARA, J.D. (1989)

| POSTERIORI- DAD 6.5 | CONTROL Fibras | E.A.A. Fibras | CONTROL Fibras | C.INSULINICO Fibras |
|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| CTRp | ++ | O | ++ | ++ |
| F | + | O | + | ++ |
| NET | ++ | + | ++ | +++ |
| RA | ++ | O | ++ | +++ |
| Rgc | ++ | O | ++ | ++ |
| TET | ++ | + | ++ | ++ |
| Vm | ++ | O | ++ | O |

TABLA 17

VALSECA, F.J. (1988)

ALCANTARA, J.D. (1989)

| POSTERIORI- DAD 7.0 | CONTROL Fibras | E.A.A. Fibras | CONTROL Fibras | C.INSULINICO Fibras |
|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| CTRp | ++ | 0 | ++ | ++ |
| NET | ++ | + | ++ | ++ |
| NF | ++ | 0 | ++ | +++ |
| RA | ++ | 0 | ++ | +++ |
| Rgc | ++ | 0 | ++ | ++ |
| TET | ++ | + | ++ | ++ |
| Vm | ++ | 0 | ++ | 0 |

R E S U M E N

La finalidad de nuestra investigación se ha centrado en aportar elementos de fundamentación de carácter neurohistoquímico a las bases terapéuticas del choque insulínico.

El estudio se ha realizado sobre ocho gatos, dos de los cuales se han utilizado como controles y los seis restantes fueron sometidos a choque insulínico. Todos ellos con posterioridad se intervinieron quirúrgicamente para efectuar, por vía intracardiaca, la perfusión del líquido adecuado para la fijación encefálica primero y obtener el campo experimental después (encéfalo) procediendo a la extracción en bloque de cerebro, tronco y médula cervical.

Seguidamente aislamos la protuberancia y sobre ella efectuamos con el microtomo de congelación, cortes coronales de 80 micras de grosor. A continuación realizamos sobre ellos la técnica de inmunocitoquímica indirecta que nos ha puesto de relieve las modificaciones de la metionina-encefalina, gracias al estudio comparativo CONTROL-CHOQUE.

Los cambios producidos a nivel de las estructuras neuroanatómicas se objetivaron mediante microscopio óptico y una vez determinada la localización e intensidad de

la inmunorreactividad, extrapolamos los resultados a los mapas cartográficos de SNIDER, R.S. (1961).

Realizamos estudio comparativo entre los encéfalos controles y los estimulados mediante la técnica de choque insulínico, punto clave de nuestra investigación. Ante la inexistencia de trabajos similares, según nos confirmaba la Central de Datos de Palo Alto (California), confrontamos nuestros resultados con los obtenidos por VALSECA, F.J. (1988), que aunque utilizó distinto método de estimulación, la Electroacupuntura (E.A.A.) de baja frecuencia, trabajó al mismo nivel encefálico, sobre idéntico animal de experimentación, con igual método y bajo la misma dirección.

Finalmente en nuestra discusión formulamos hipótesis, que entendemos abren nuevos caminos dentro de esta apasionante línea de investigación, basándonos en nuestros resultados y apoyándonos en la bibliografía consultada.

Todo ello nos lleva a culminar nuestra TESIS DOCTORAL con las conclusiones que, elevamos a la categoría de definitivas y respetuosamente, pasamos a leer al doctor Tribunal.



CONCLUSIONES

- 1.- El choque insulínico modifica el sistema met-encefalínérgico a nivel de la protuberancia anular del g^ato.
- 2.- El choque insulínico determina un aumento de inmunorreactividad global del sistema met-encefalínérgico a nivel de la protuberancia anular.
- 3.- La modificación del sistema met-encefalínérgico a nivel de la protuberancia, tras choque insulínico, relaciona dicha técnica terapéutica con este sistema / peptidérgico.
- 4.- Las modificaciones estructurales en el sistema met-encefalínérgico tras choque insulínico, amplía el horizonte bioquímico de las bases etiopatogénicas, fisiopatológicas y terapéuticas de las psicosis.
- 5.- El aumento de inmunorreactividad a nivel de la protuberancia, tras choque insulínico, viene determinado por un bloqueo axonal y/o dendrítico directo o indirecto, del flujo del pentapéptido metionina-encefalina.
- 6.- El choque insulínico produce un aumento del pentapéptido metionina-encefalina a nivel del rafe, determi-

nado por un aumento de la actividad fibrilar.

- 7.- Trás la producción del choque insulínico se induce un aumento de inmunorreactividad a nivel del núcleo sensorial del nervio trigémino, vinculando dicha modificación met-enkefalínérgica al efecto terapéutico de esta técnica.
- 8.- Trás la inducción del choque insulínico, se produce un aumento de la inmunorreactividad fibrilar de la pars met-enkefalínérgica del núcleo del nervio facial, vinculando dicha acción motora a la modulación peptidérgica de la met-enkefalina.
- 9.- Las modificaciones estructurales del sistema met-enkefalínérgico en la protuberancia, trás choque insulínico convencional, contrasta significativamente / con la alta concentración de insulina presente en / el S.N.C.
- 10.- El choque insulínico bloquea los sistemas peptidérgicos inhibidores (metionina-enkefalina), bien sea directa o indirectamente.
- 11.- El aumento de la concentración de met-enkefalina en la protuberancia, trás choque insulínico, concuerda con el incremento de las endorfinas en algunas áreas

del S.N.C., tras la administración de neurolépticos.
Hermanándose ambos procedimientos terapéuticos en su /
fundamentación inmunohistoquímica.

- 12.- La modificación estructural del sistema met-enkefalinérgico, fundamenta la base inmunohistoquímica de la terapéutica, tras choque insulínico.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- ABAD MASSANET, F. (1983): "Los péptidos opiáceos en la regulación del funcionamiento de la hipófisis". Rev. Clin. Esp. 169, 83-86.

- 2.- ADAMS, J.E. (1976): Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. Pain 2: 161-166.

- 3.- ARLVINSON, M., M. CONRATH-VERRIER, M. TAUE, P. MAILLY I.S., DE LA MANCHE, F. CESSELIN, S. BOURGOIN, / and M. HANNON, (1983): "Met-enkephalin-like immunoreactivity ru rat forebrain and spinal cord using / hydrogen peroxide and Triton x-100. Light microscopic study. Brain Res Bull 11: 555-571.

- 4.- BARCIA GOYANES, J.J. (1983): "Omomatología Anatómica Nova. Historia del lenguaje anatómico". Tomo VI. Universidad de Valencia.

- 5.- BARGMAN, W. (1966): Neurosecretion. Intern.

- Rev. Cytol., 19, 183.
- 6.- BEAUMONT, A., and HUGHES, J. (1979). Biology of /
opioid peptides.
Am. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19, 245-267.
- 7.- BLOODWORTH Jr., J.M.B. (1973). Patología Endocrina.
Ed. El Manual Moderno, S.A. Mexico.
- 8.- BURGOS, C. (1986). Cartografía del pentapéptido me-
tionina-encefalina en el diencéfalo del gato: Estu-
dio inmunocitoquímico.
Tesis de licenciatura. Universidad de Sevilla.
- 9.- CAMPBELL, G. (1971). Autonomic innervation of the /
long musculature of a Toad (*Bufo marinus*).
Com. Gen. Pharmacol. 2:281.
- 10.- CARPENTER, M.B. (1985). Neuroanatomía humana.
Ed. El Ateneo. 5ª Ed. Buenos Aires.

- 11.- COBOS ROMANA, R. (1988). Aportaciones a la fundamentación Neuro-histoquímica de la E.A.A. "Localización y Modificación del contenido de Met-encefalina a / nivel de la médula cervical del gato.
Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla.

- 12.- COLLIER, T.J., MILLER, J.S., QUIRK, G., TRAVIS, J., ROUTTENBERG, A. (1981). Remembering rewards in / the enviomment: Endogenous, Hippocampal opiates modulate reinfercement memory assotiations.
Sd. Neurogei. Abstr. 7, 359.

- 13.- CONRAD-VERRIER, M., M. DIETIL, M. ARLVISON, F. CE-SSELIN, S. BOURGOIN, and M. HAMON, (1983). "Localitation of met-enkephalin-like inmunoreactivity within Pain-related Nuclei of cervical spinal cord. Brainstem and Midbrain in the cat".
Brain Research Bulletin. Vol. 11, 587-604.

- 14.- CONRAD-VERRIER, M. (1984). Contribution a l'tude / inmunocytichemique de la metenkephaline et de la / cholecysto kinine dans le systeme de la douleur /

chez le rat et le chat. Thestsd' etat.

- 15.- CONRAD-VERRIER, M., COVEÑAS, R., CHERAHY, A. BOURGOUN, S., and HAMON, N. (1986). Distribution of / met-enkephalin immunoreactive fibre in the thalamus of the cat.
Neuroscience letters, 65, 299-333.
- 16.- COVEÑAS, R., AGUIRRE, J.A., BURGOS, M.C., LOPEZ- / CAMPOS, J.L. (1986). "Estudio inmunocitoquímico de la distribución de la sustancia P en el diencéfalo del gato.
Cuarta reunión nacional de la Sociedad Española de la Histoquímica. Valencia.
- 17.- CUSHMAN, D.W., ONDETTI, M.A. (1980). Inhibitors of angiotensin converting enzyme.
Prog. Med. Chem. 17:41-104.
- 18.- DEFENDINI, R., ZIMMERMAN, E.A., WEARE, J.A., AL -- HENC-GELAS, F., ERDOS, E.G. (1983). Angiotensin- / converting enzyme in epithelial and neuroepithe -- lial celis.

Neuroendocrinology, 37:32-40.

- 19.- EMRICH, H.M. et al (1980). "Gamma-endorphins in / schizophrenia".
Lancet. II. 1364-65.

- 20.- ENRICH, H.M., HOLLT, V., BERGMANN, M., KISSLING, / W., SCHMID, W., ZERSSEN, D.V., y HERZ, A. (1980)./
"Plasma levels of beta-endorphin under chronic neu
roleptic treatment in schizophrenic patients: fai-
lure of naloxone to counteract curative effects of
neuroleptic drugs".
Adv. Biochem. Psychopharmacol. 22, 63-74.

- 21.- ERDOS, E.G. (1976). Conversion of angiotensin I to
angiotensin II.
Am. J. Med. 60:749-759.

- 22.- ERDOS, E.G. (1980). Conversion of angiotensin I to
angiotensin II.
In Topics in Hypertension edited by Laragh JH. New
York: York Medical Books. pp 21-43.

- 23.- FLOREZ, J., ARMIJO, J.A., MEDIAVILLA, A. (1983). /
Compendio de farmacología humana.
- 24.- FLOREZ, J., ARMIJO, J.A., MEDIAVILLA, A. (1987). /
Farmacología Humana.
Ed. Universidad de Navarra, S.A. Pamplona.
- 25.- FLOREZ, J. y MARTINEZ-LAGE, I.M. (1983). Neurofar-
macología fundamental y clínica.
Tomo I, Edit. EUNSA. Pamplona.
- 26.- FOURNIE-ZALUSKI, M.C., GACEL, G., MAIGRET, B., PRE
MILAT, S. y ROQUES, B.P. (1981). Structural requi-
rements for specific recognition of and opia
te receptors.
Molec. Pharmacol. 20:484-491.
- 27.- FUXE, K., ANDERSSON, K., LOCATELLI, V., AGNATI, L.
F., HOKFELT, T., SKIRBOLL, L., MUTT, V. (1980) Cho
lecystokinin peptide produce marked redvetion of /
dopamine turn over in discrete areas in the rat /

brain followin intraventricular injection.

Eur.J. Pharmacol. 67, nº 2-3, 329-331.

- 28.- GENIS GALVEZ, J.M. (1970). Biología del Desarrollo. Fundamentos de embriología. Edit. Espaxs. Barcelona.
- 29.- GOLDNER, M.G. y RICKETTS, H.T. (1942). Significance of insulin inhibition by blood in schizophrenia patients. Arch. Neurol. and Psichiatry, 48:552-560.
- 30.- GRAY, H. (1985). Anatomia. Tomo II, 36 Edic. Editorial Salvat S.A. Barcelona.
- 31.- GROSS, M. y cols. (1940). Biochemical studies in / schizophrenia. The chlorides in blood plasma and / red blood cells. Psychiatric Querterly, 14:834-849.
- 32.- GUYTON, A.C. (1973). Tratado de Fisiología Humana.

4ª Edición. Ed. Interamericana.

- 33.- HENDERSON, G., HUGHES, J. y KOSTERLITZ, H.W.(1978).
In vitro release of leu- and Met-enkephalin from the
corpus striatum.
Nature 271:677-679.
- 34.- HENRIKSEN, S.J., BLOOM, F.E., et al (1978): "Endorph
ins induces no convulsive limbic seizures".
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75, 5.221-5.225.
- 35.- HENRY, J.L. (1982): "Circulating opioids: possible
physiological roles in central nervous function".
Neurosci. BioBehav. Rev. 6, 229-245.
- 36.- HERSH, L.B., GAFFORD, J.T., POWERS, J.C., TANAKA, T.
T., ERDOS, E.G. (1983). Novel substrates for angiot
ensin I-converting enzyme.
Biochem Biophys Res Comm, 110:654-657.
- 37.- HIMWICH, H.E., BOWMAN, K.M. y cols. (1939). Biocheu

mical changes occurring in the cerebral blood during insulin treatment of schizophrenia.

J. Nerv. Ment. 89:273-293.

- 38.- HOKFELT, T., R. ELDE, O. JOHANSSON, L. TERENIUS y L. STTEIN (1979). The distribution of enkephalin / immunoreactive call bodies in the rat central nervous system.

Neurosci. lett. s:25-31.

- 39.- HOLMES, E.G. y HOMES, B.E. (1926). Contributions / to the study of brain metabolism.

"Biochem J", 20:1196-1203.

- 40.- HOLMES, E.G. (1930). Oxidations in central and peripherical nervous tissue.

"Biochem J". 24:914-925.

- 41.- HOLLT. V. (1986). Multiple endogenous opioid peptides.

Trends Neuroscience 6:24-26.

- 42.- HUGHES, J., KOSTERLITZ, H.W., SMITH, T.W., FOTHERGILL, L.A., MORGAN, B.A., MORRIS, H.R. (1975). / Identification of two related pentapeptides from / the brain with potent opiate agonist activity. Nature; 258:577-579.
- 43.- IVERSEN, L.L. (1979). Química del cerebro. En "El cerebro". Monografía de Investigación y Ciencia. Ed. Prensa Científica. Barcelona. pp. 86-100.
- 44.- IVERSEN, L.L. (1983). "Neurotransmisores y enfermedades del Sistema Nervioso Central. Introducción". The Lancet. (ed. esp.) 2:187-192.
- 45.- JACQUET, Y. (1976). (citado por MARX, J.L. 1981).
- 46.- JESSELL, T.M. e IVERSEN, L.L. (1977). Opiate analgesic inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. Nature (London). 268:549-551.

- 47.- JIMENEZ CASTELLANOS, J. (1966). "Lecciones de Neuroanatomía clínica".
Ser. Publ. Univers. Sevilla.
- 48.- JIMENEZ CASTELLANOS, J. (1968). "Lecciones de Neuroanatomía".
Serv. Publ. Univers. Sevilla.
- 49.- JORGENSEN, A., FOG, R. y VEILIS, B. (1979). "Synthetic analogue in treatment of schizophrenia".
Lancet. I. 1935.
- 50.- KALINOWSKY, L.B. and HIPPIUS, H. (1969). Pharmacological convulsive and other somatic treatments in Psychiatry.
Grune & Stratton, New York.
- 51.- KARLSSON, J.O. y SJOSTRAND, J. (1969). The effects of colchicine on the axonal transport of protein / in the optic nerve and tract of the rabbit.
Brain. Res, 13:617-619.

- 52.- KISS, F. y SZENTAGOTHAI, J. (1971). Atlas de Anatomía Humana.
Ed. Aguilar. 1ª Edición.
- 53.- KLINE, N.S., LI, C.H. et al. (1977). "Beta-endorphins induced changes in schizophrenic and depressed patients".
Arch. Gen Psychiat. 34, 1111-1113.
- 54.- LABORIT, H. (1973). Les comportements. Biologic. / Physiologic. Pharmacologic.
Ed. Masson. Paris.
- 55.- LATARJET, N. y RUIZ LIARD, A. (1983). Anatomía Humana.
Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires.
- 56.- MAGOUN, H.N. (1944). "Bulbar inhibition and facilitation of motor activity".
Science, 100:549-550.

- 57.- MAGOUN, H.N. (1944). "Bulbar inhibition and facilitation of motor activity".
Science, 100:549-550.
- 58.- MALFROY, B., SWERTS, J.P., GUYON, A., ROQUES, B.P. y SCHWATZ, J.C. (1978). High affinity enkephalin-degrading peptidase in brain is increased after / morphine.
Nature, 276:523-526.
- 59.- MARX, J.L. (1981). Brain opiates in mental illness.
Science, 214:1013-1015.
- 60.- MORGADO, A. (1987). Aportaciones a la fundamentación neurohistoquímica de la E.A.A. Localización / y modificación del contenido de met-enkefalina a / nivel del hipotálamo del gato, tras estimular con E.A.A.
Tesis Doctoral. Univer. Sevilla.
- 61.- MOYA CABEZAS, H. (1988). "Localización y modifica-



ción del sistema met-encefalinérgico en la médula cervical del gato, tras choque insulínico".

Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla.

- 62.- MUÑOZ SAEZ, M. (1986). "Aportaciones a la fundamentación neurohistoquímica de la E.A.A., localización y modificación del contenido de met-encefalina a nivel del tálamo del gato, tras estimular con electroacupuntura".

Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla.

- 63.- MUÑOZ, M., VAZQUEZ, J. y LOPEZ CAMPOS, J.L. (1987). Modificaciones estructurales del sistema met-encefalinérgico en el tálamo del gato, tras estimulación con E.A.A.

II Congreso SEN. Barcelona.

- 64.- NICOLL, R.A., ALGER, B.E. y JAHR, C.E. (1980). Peptides as putative excitatory neurotransmitters: / carnosine, enkephalin, substance P and TRH. En "neuroactive peptides".

Burgen A. Kosterlitz HW and Iversen LL (eds). Royal society. London, pp. 133-149.

- 65.- ORTS LLORCA, F. (1972). Anatomía Humana.
Tomo II. 4ª Edic. Edit. Científico Médica. Barcelona
na.
- 66.- PEARSE, G. (1956). The tectal projection to the /
brain stem reticular formation in the cat.
Anat. London. 90:559-599.
- 67.- PEREZ CASAS, A. y BENGOCHEA, M.E. (1977). Morfología
gía, Estructura y función de los centros nerviosos.
3ª Edic. Edit. Paz Montalvo. Madrid.
- 68.- PERT, C.B. and SNYDER, S.H. (1973). "P operties of
opiate receptor binding in rat brain".
Proct. Natl. Acad. Sci. USA. 70:2243-2247.
- 69.- PERT, C.B. and SNYDER, S.H. (1973). "Opiate recep-
tor: demonstration in nervous tissue".
Science, 1979, 1011-1014.

- 70.- PICKAR, D.
(Citado por MARX, J.L. 1981).
- 71.- POLO VELASCO, A. (1988). Aportaciones a la fundamentación Neuro-histoquímica de la E.A.A. Localización y Modificación del sistema met-enkefalínérgico en el Bulbo Raquídeo del gato tras estimulación con electroacupuntura.
Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla.
- 72.- POPPER, K.R. (1971). La lógica de la Investigación Científica.
Ed. Tecnos. Madrid.
- 73.- RAMON Y CAJAL, S. (1972). Histología du Systeme / Nerveux de L' Homme et des vertebres.
Tomo II. C.S.I.C. Instituto Ramón y Cajal. Madrid.
- 74.- REGAS, F., BOGROS y CHANOIT (1968).
Ann. Med. Psych. 2, 5, 647-664.

- 75.- ROUVIERE, H. (1972). Anatomía Humana, descriptiva_ y topográfica.
Tomo III. 8ª Edic. Edit. Bailly Bailliere, S.A. Ma drid.
- 76.- SAKEL, M. (1938). "The pharmacological shock treat_ ment of Schizophrenia Nervous and Mental Disease". Monograph series, No, 62. Nervous and mental disea_ ses. Publishing Company, New York.
- 77.- SAKEL, M. (1954). The basic principle of the Sakel treatment, reproducido del Symposium on physiodyna_ mic therapies in psychiatry, publicado en Journal_ of Clinical and Experimental psychopathology and / Quarterly Review of Psychiatry and Neurology.
Vol. XV, Nº 3, Septiembre.
- 78.- SAR, M., STUMPF, W.E., MILER, R.E., CHAKY, K.J. / and CUATRECASAS, P. (1978). Immunohistochemical lo_ calization of enkephalin in rat brain and spinal / cord.
J. Comp. Neurol. 182:17-38.

- 79.- SCHILDKRAUT, J.J. y KETY, S.S. (1967).
Science, 156:21.
- 80.- SCHUBERT, P., KREVTZBERG, G.W., LUX, H.D. (1972).
Neuroplasmic transport in dendrites: effect of colic
chicine on morphology and physiology of motor neu-
rons in the cat.
Brain. Res. 47, 331-343.
- 81.- SHEPHARD, G. (1985). Neurobiología.
Edit. Labor, S.A. Barcelona.
- 82.- SIMON, E.J., HELLER, G.M. and EDELMAN, J. (1973).
"Stereo-specific binding of the potent narcotic /
analgesia 3-H-etorphine to rat brain homogenate".
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 70, 1947-1949.
- 83.- SKEGGS, L.T., KAHN, J.R., SHUMWAY, N.P. (1956). /
The preparation and function of the hypertensin /
converting enzyme.
J. Exp. Med. 103:295-299.

- 84.- SMITH, V. (1987). Insulin action. Biochemical and_ clinical aspects.
Acta Med. Scand. Vol. 222: pag. 7-13.
- 85.- SNIDER, R.S., NIEMER, W.T. (1961). "A stereotaxic_ atlas of the cat brain.
University of Chicago. Press. Chicago.
- 86.- SNYDER, S.H. et al (1974). "Drugs, neurotransmi -- tters and schizophrenia".
Science.
- 87.- SNYDER, S.H., SIMANTOV, R. (1977). The opiate re - ceptor and opioid peptide.
J. Neurochem, 28. 28:13-20.
- 88.- SNYDER, S.H. (1980). Los receptores opiáceos y sus_ tancias endógenas. El cerebro.
Edt. Labor, Barcelona.

- 89.- SOSA, R.P., MC. KNIGHT, A.T., HUGHES, J. and KOSTERLITZ, H.W. (1977). Incorporation of labelled / amino acids into enkephalina FEBS. Letters 84:195-198.
- 90.- TEREINIUS, L. y WHALSTROM, A. (1974). "Inhibitor of narcotic receptor binding in brain extracts and in cerebrospinal fluid". Acta. Pharmacol. Supp. 1:35-55.
- 91.- TEREINIUS, L., WHALSTROM, A. (1975). Search for endogenous ligand for opiate receptor. Acta Physiol. Scand. 94:74-81.
- 92.- TESTUT Y JACOB (1975). Tratado de Anatomía topográfica con aplicaciones médico-quirúrgicas. VIII edición. SALVAT Barcelona.
- 93.- TESTUT Y LATARJET (1977). Anatomía humana. Tomo II, IX edición. Edt. SALVAT. Barcelona.

- 94.- TORTELLA, F.C., COWAN, A. y ADLER, M.W. (1981). /
Comparison of the anticonvulsant effects of opioid
peptides and etorphine in rats after i.c.v. admi -
nistration.
Life Sci. 10:1039-1045.
- 95.- TORRES, Y. (1986). "Demostración por inmunocitoquí
mica del pentapeptido metionina-encefalina en el /
Tálamo e Hipotálamo del gato".
Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla.
- 96.- UHL, G.R., GOODMAN, R.R., KUHAR, M.R., CHILDERS, /
S.R. and SNYDER, S.H. (1979). Immunohistochemical_
mapping of enkephalin containing cell bodies, fi -
bers and nerve terminalis.
Brain Res. 166:75-94.
- 97.- URCA, G. y FRENK, H. (1980). Pro and anticonvul --
sant action of morphine in rats.
Pharmacol. Biochem. Bchav. 13:343-347.

- 98.- VALSECA SOTO, F.J. (1988). Aportaciones a la fundamentación neurohistoquímica de la E.A.A. Localización y modificación del contenido de met-encefalina en la protuberancia del gato, tras estimulación con electroacupuntura.
Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla.
- 99.- VALLEJO, J. (1985). Estados depresivos. En: Vallejo, J, ed. Introducción a la psicopatología y la / psiquiatría, 2ª ed. Barcelona, Salvat Ed.
- 100.- VAZQUEZ TAPIOLES, J., MUÑOZ SAEZ, M., MORGADO CUETO, A.L., VALSECA SOTO, F.J. (1987). Modificación estructural del sistema met-encefalinérgico en el hipotálamo del gato, tras estimulación con E.A.A.
II Congreso S.E.N.
- 101.- VAZQUEZ TAPIOLES, J. y MUÑOZ SAEZ, M. (1988).
Comunicación personal.
- 102.- WIKOFF y cols. (1946). Bromine content of blood in

mental patients.

Arch. Neurol. and psychiatry, 53:305-306.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. JUAN DE DIOS ALCANTARA BELON titulada APORTACIONES A LA FUNDAMENTACION NEUROHISTOQUIMICA DEL CHOQUE INJULINICO. LOCALIZACION Y MODIFICACION DEL CONTENIDO DE MET-ENCEFALINA EN LA acordó otorgarle la calificación de "APTO CUM LAUDE"

Sevilla, 6 de JUNIO 1989

El Vocál,

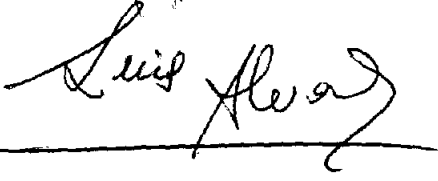
El Vocál,

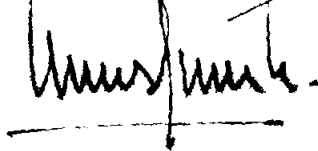
El Vocál,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,







* PROTUBERANCIA DEL GATO, TRAS CHOQUE INJULINICO.