

INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA

*El sistema nervioso y el desarrollo somático**

Por el Profesor

Dr.: RAFAEL ESTRADA GONZÁLEZ**

INTRODUCCION

Desde hace mucho tiempo se conoce la asociación de lesiones groseras del sistema nervioso y alteraciones en el crecimiento somático. Entre otros señalemos algunos ejemplos:

- Destrucciones de la corteza sensoriomotora I y, a veces, de la corteza parietal superior, cuando ocurren tempranamente (perinatal o dos o tres primeros años de la vida) se acompañan de una hemiatrofia corporal aparentemente no proporcionada o condicionada a un defecto motor.
- Ciertos tumores de la región pineal o de la región hipotalámica (craneofaringeomas)² provocan alteraciones de la talla y a veces macrogenitosomía.
- En el síndrome de Down³ también se asocian un defecto estructural y funcional hipotalámico, con alteraciones bien evidentes del desarrollo somático.

Ninguno de estos ejemplos puede demostrar por sí solos, qué papel juega el sistema nervioso en las alteraciones somáticas señaladas y habría muchas razones para considerar que estas no tienen más que una relación muy indirecta con las lesiones del sistema nervioso.

En la antigüedad ya se había observado que la interrupción de la inervación periférica de un músculo inducía una atrofia marcada de este, con disminución en el metabolismo y en el volumen de las fibras musculares denervadas y lo que es más importante aún, que la reinervación iniciaba de nuevo una serie de eventos que conducían a una recuperación metabólica y física del tejido muscular.⁴

También se había observado que en la privación temprana de la inervación muscular el proceso de diferenciación y de crecimiento de la fibra muscular hacia su maduración también se interrumpía.⁴ Todo esto que era muy bien conocido para la fibra muscular, también ha sido demostrado para los receptores sensitivos. Por ejemplo los receptores gustativos degeneran rápidamente cuando se les priva de inervación.⁵ En la mayor parte de los órganos receptores, la integridad estructural de sus células especializadas (no nerviosas) depende de la inervación e inclusive si se impide muy tempranamente la llegada al epitelio de la lengua de los

* Trabajo presentado en la IV Jornada de Endocrinología en diciembre de 1974.

** Director del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

nervios sensitivos correspondientes, se impide la formación de las papilas gustativas. Es decir, que todas las evidencias acumuladas favorecen la hipótesis de que las terminaciones nerviosas sensitivas también ejercen una influencia trófica en el mantenimiento y diferenciación de los receptores.⁵

Aceptamos pues, que a estas conocidas influencias tróficas es a lo que ha dado en llamarse "función trófica de la neurona" sobre tejidos no nerviosos. Nuestros conocimientos sobre el desarrollo somático están muy ligados a la función adenohipofisaria y muy especialmente con la hormona del crecimiento. Durante los últimos treinta años se han ido acumulando un número cada vez más creciente de evidencias de una interdependencia muy estrecha entre el hipotálamo y la adenohipofisis; por lo tanto este nivel es quizás el enclave más importante a través del cual el sistema nervioso ejerce su influencia sobre este proceso.

Dividamos pues nuestra exposición en dos vertientes: en la primera analizaremos la función trófica de la neurona y en especial de la neurona periférica; en la segunda abordaremos algunos aspectos de la función trófica del hipotálamo.

Los avances de la neurofisiología, la biología molecular, la microscopía electrónica y de la microbiología, han permitido conocer apasionantes episodios sobre la estructura y función de la neurona. Debemos considerar a esta célula como a una unidad dentro de un variado complejo de sistemas, poseedora de una intensa actividad metabólica, que es capaz de almacenar y transmitir información en forma de pulsos eléctricos y que, a su vez, elabora, transporta y segrega sustancias de variada composición, que pueden actuar localmente o ser transportadas por la sangre para actuar a distancia sobre otras cé-

lulas. De esta definición vamos a concretar algunos aspectos importantes.

- La función de transmisión de información en forma de pulsos eléctricos: es la mejor conocida y mejor estudiada.⁶ Depende en gran medida de las propiedades de su membrana citoplasmática; pero a nivel de la sinapsis se transmite mediante un mecanismo secretor, que es detonado por el pulso eléctrico propagado por el axón, pero que depende básicamente de un proceso de formación y almacenamiento de sustancias químicas llamadas neurotransmisores o neurohumores, entre los cuales conocemos muy bien la acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina y otros.⁷
- La elaboración, almacenamiento, transporte y secreción de sustancias químicas le confieren a la neurona una esencial función secretora, que aunque ha sido reconocida desde hace muchos años, recientemente ha resurgido el interés en el conocimiento de su verdadera dimensión.

Esta función secretora, a la luz de los conocimientos actuales, parece tener tres aspectos diferentes: la elaboración de los neurotransmisores o neurohumores de carácter esencialmente monoaminérgico, la elaboración de verdaderas hormonas o neurohormonas de carácter peptídico y la elaboración de otras sustancias aún no bien conocidas.

El primer aspecto de la neurosecreción está bien reconocido y parece ser un fenómeno básico o fundamental a todas las neuronas. Veamos como lo define *Berta Scharrer*:⁸ "El neurohumor es el mensajero químico de la transmisión sináptica, que actúa provocando una respuesta post-sináptica estrictamente localizada y de breve duración en la célula efectora conti-

gua. Estos principios activos (como por ejemplo la acetilcolina o la noradrenalina) no poseen varios de los atributos bien conocidos en las secreciones endocrinas y por ello deben ser más apropiadamente clasificados como *transmisores químicos*, *neurotransmisores* o *neurohumores* en contradistinción con las *neurohormonas*. Las imágenes neuronales tomadas al microscopio electrónico muestran unas pequeñas vesículas claras que son particularmente abundantes en las áreas presinápticas. Existen evidencias circunstanciales de que estas *vesículas sinápticas* son sitios de almacenamiento intracelular de acetilcolina. Los terminales axónicos de las neuronas adrenérgicas (en los cuales el microscopio de fluorescencia ha demostrado depósitos de noradrenalina) contienen diferentes cantidades de vesículas que muestran al microscopio electrónico una porción central densa, las cuales parecen representar un almacenamiento de catecolaminas".

En el segundo aspecto veamos la definición de *neurohormonas*: "además de la transmisión sináptica, las neuronas pueden comunicarse con sus células efectoras por intermedio de hormonas mediadoras. No obstante esta actividad está restringida a ciertos grupos de neuronas especializadas dentro del sistema nervioso que poseen atributos glandulares muy por encima del que poseen las neuronas convencionales y las cuales en virtud de esta doble naturaleza son llamadas *células neurosecretoras*. El producto que ellas elaboran ("el material neurosecretor") contiene principios activos capaces de regular diferentes y múltiples variedades de células (*target cells*) distantes que actúan por períodos de tiempo prolongados. Estos atributos permiten un paralelo con las células endocrinas propiamente dichas y sirve para clasificar a los mediadores de la neurosecreción como *neurohormonas*. Los ejemplos típicos son polipéptidos, como la oxitoxina y la vaso-

presina, capaces de transportar proteínas. Bajo el microscopio de luz, la identificación de las neuronas neurosecretoras depende de coloraciones selectivas y de determinadas propiedades histoquímicas. Al microscopio electrónico el material neurohormonal aparece como una estructura membranosa-granular de diferentes tamaños y densidad electrónica, aunque generalmente de alta densidad".

El tercer aspecto relacionado con la elaboración de "otras sustancias aún no bien conocidas", es de más reciente adquisición y es seguramente el más implicado en la mal conocida "función trófica de la neurona" y que según algunos hallazgos parecen indicar se produciría por un transporte activo de sustancias que pasarían desde la neurona hacia el efector, a través de la hendidura sináptica."

En apoyo de esta concepción se ha acumulado en los años recientes una gran cantidad de información referente al transporte activo de partículas y sustancias desde el citoplasma perinuclear de las neuronas hacia el axón y su terminación.

Este transporte axonal o flujo axonal que había sido bien demostrado en las neuronas secretoras de hormonas del hipotálamo, en la actualidad está bien definido en las motoneuronas y en los axones de las neuronas sensitivas y parece jugar un papel importante en los mecanismos, mediante los cuales la neurona ejerce una influencia decisiva en el desarrollo y mantenimiento trófico de receptores y efectores (figs. 1 y 2). Pero aún queda mucho por conocer y el estudio de las relaciones neurotróficas permanecerá a un nivel no satisfactorio, mientras no sea posible analizar los sistemas químicos en ella implicados.⁴⁹ El estudio del músculo denervado y del músculo durante el proceso de reinnervación ha señalado muchos aspectos de interés. Durante la denervación se opera

una caída en la síntesis proteica, con un aumento notable en la proteólisis.

Ambos procesos se invierten de nuevo con el restablecimiento de la inervación. También se producen durante la denervación una serie de alteraciones metabólicas

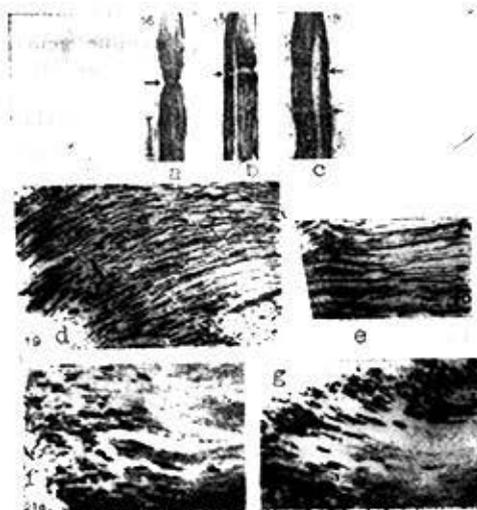


Fig. 1. Tomado de L. Lubinska en Prog. Brain Res. 13: pág. 35.

- Sección longitudinal de un nervio ciático de conejo, aplastado y resecado inmediatamente después del aplastamiento y coloreado para ver actividad de acetilcolinesterasa con el método de Koelle y Friedenwald. La flecha indica el sitio del aplastamiento.
- Una sección de nervio igualmente tratada pero removida 26 horas después del aplastamiento. Nótese el aumento de la actividad ACHE a ambos lados de la lesión. La flecha indica el sitio del aplastamiento.
- Muestra un nervio con dos lesiones de aplastamiento y tratado por el mismo método. La distancia entre ambos aplastamientos es de 3.4 mm. El aumento de la actividad ACHE se encuentra por encima de la lesión proximal y debajo de la distal. No se observa aumento de la actividad ACHE en el pequeño segmento entre ambos aplastamientos.
- Sitios de aumento en la actividad enzimática en el lado distal del aplastamiento o corte del nervio, figura 19. D.P.N. = diaforasa 6 horas después en el nervio ciático de la rata.
- Actividad ACHE 18 horas después del aplastamiento en nervio peroneo del perro.
- f) Esterasa 24 horas después de la sección del ciático de la rata.

cas que indican cierto caos y el establecimiento de vías metabólicas anormales, tales como un aumento en el consumo de glucosa y oxígeno, con utilización de aquella para la síntesis de lípidos. También se han demostrado trastornos en los procesos de fosforilización oxidativa^{4,10,11,12}

Todos estos trastornos o desviaciones cesan con el proceso de reinervación.

Pero los siguientes problemas principales están aún por resolver:

- Una mejor y exacta definición de la función trófica de la célula nerviosa.
- Diferenciación más diáfana entre la función sináptica y la función trófica de la neurona.
- Definición de los sistemas químicos implicados en las relaciones neurotróficas.
- Análisis de la regulación de estas relaciones neurotróficas.

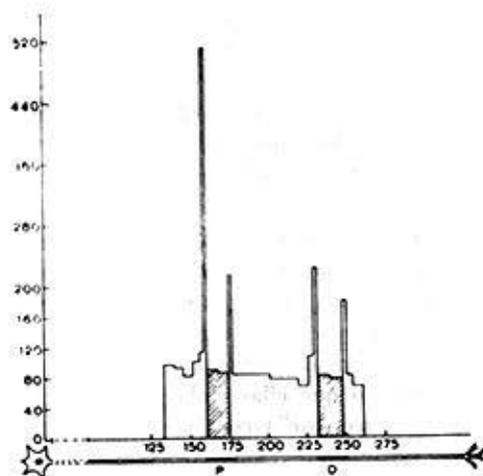


Fig. 2.—Tomado de L. Lubinska Prog Brain Res Vol. 13.

Actividad en el nervio peroneo del perro cortado en dos lugares después de 18 horas. Distancia entre los cortes de 60 mm. P=proximal y D=distal. Las líneas sólidas muestran el largo de las piezas utilizadas para análisis de su actividad en m u moles. Abscisa es = distancia del cuerpo celular en mm. Un aumento de ACHE se muestra a ambos lados de cada lesión.

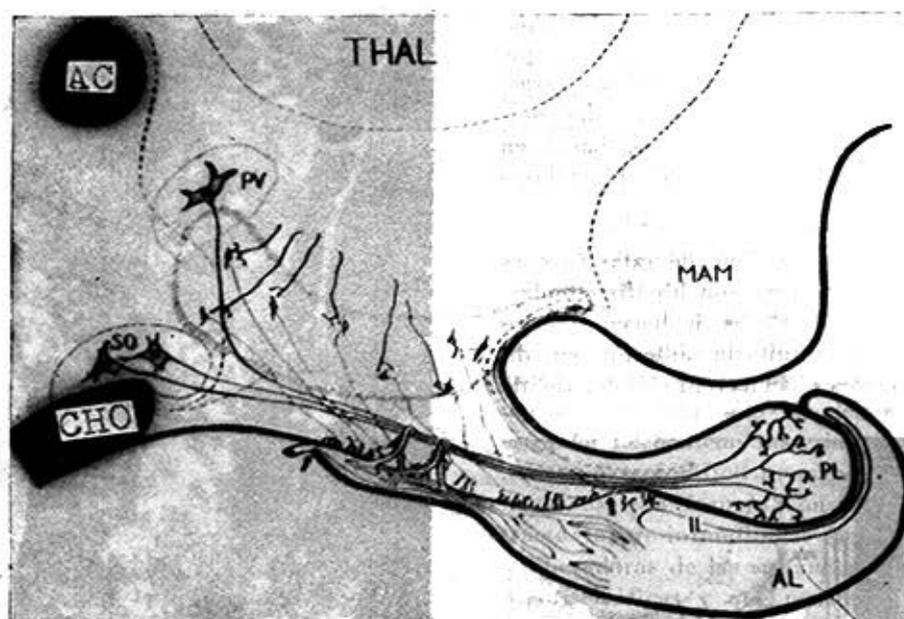


Fig. 3.—Diagrama que muestra los tractos tubero-infundibular y supraóptico y paraventriculo-hipofisario. Las flechas cortas indican las porciones proximal y distal de la zona palisádica que contienen las terminaciones nerviosas del tracto tubero-infundibular. Las fibras más gruesas representan los tractos supraóptico y paraventriculohipofisario que alcanzan la neurohipófisis. La zona rayada indica los límites de la HTA (área hipofisotrófica) que se corresponden con la localización de las células que dan origen al tracto tubero-infundibular. AC = comisura anterior; AL = lóbulo anterior de la hipófisis; PL = lóbulo posterior; PV = núcleo paraventricular; SO = núcleo supraóptico; THAL = tálamo. La línea punteada presenta a la cavidad del tercer ventrículo (Szentagothai, 1964).

Pasemos ahora a analizar algunos aspectos de la función trófica del hipotálamo. En esta dirección es necesario tomar como referencia los trabajos de la escuela húngara con Szentagothai Halasz y otros.^{14,15}

La función hipofisaria anterior es controlada por dos factores principales, el hipotálamo y la acción que sobre ella y el propio hipotálamo realizan las hormonas periféricas en un mecanismo de retroalimentación (*feed-back*). Esto coloca al hipotálamo en una posición principal en el control de la actividad anterohipofisaria por cualquiera de las dos vías.

También sabemos que dicho control se ejerce mediante la actividad secretora de

algunos grupos de neuronas hipotalámicas, que vierten sus productos (neurohormonas de que ya hemos hablado) en un sistema vascular especial hipotálamo-hipofisario, bien conocido bajo el nombre de sistema porta-hipotálamo-hipofisario y cuyas características no vamos a abordar en este trabajo.

Si vamos a detenernos brevemente en relación con el sitio de producción de las sustancias hipofisotróficas y en relación también con los niveles de control de dicha producción.

La existencia de un área hipotalámica relacionada con la producción hipofisotrófica arranca fundamentalmente de los estudios realizados sobre implantaciones de

tejido hipofisario anterior en diferentes regiones del hipotálamo y fuera del hipotálamo, que permitieron determinar que dichos injertos sólo mantenían sus características estructurales y funcionales normales, cuando el trasplante se hacía en una región determinada del hipotálamo (fig. 3).

Por ejemplo si un lote de ratas jóvenes de 60 a 70 g de peso son hipofisectomizadas y a continuación se le hacen injertos homólogos de pituitaria anterior en diferentes regiones del cerebro y debajo de

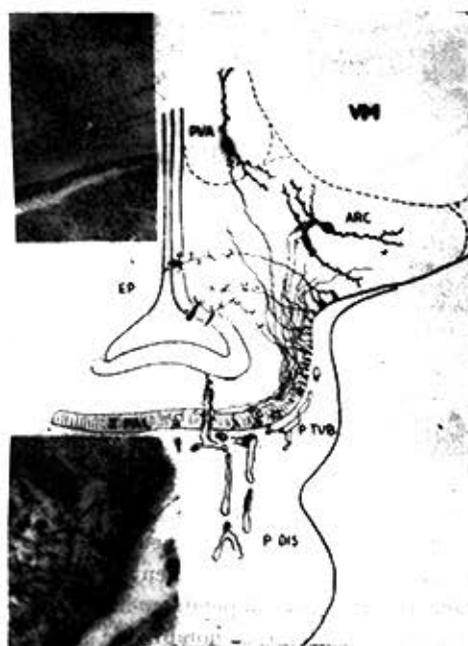


Fig. 4.—Representación semidiagramática del sistema de neuronas de la región tubero-infundibular. Los finos axones de las pequeñas neuronas situadas en el núcleo arcuatus (ARC) y en la porción ventral del núcleo periventricular anterior (PVA) entran al infundíbulo a través del labio lateral de la zona de transición entre la eminencia mediana y el proceso infundibular. Estas fibras terminan en parte alrededor de rizos capilares de la eminencia mediana y la porción proximal del tallo infundibular. (Ver la porción insertada arriba). La mayor parte termina en la zona palisádica de la eminencia mediana y de la pars tuberalis (ver inserción inferior).

EP = epéndima; P Dis = pars distalis; P TUB = pars tuberalis; VM = núcleo ventromedial; ZPAL = zona palisádica (Szentagothai, 1962).

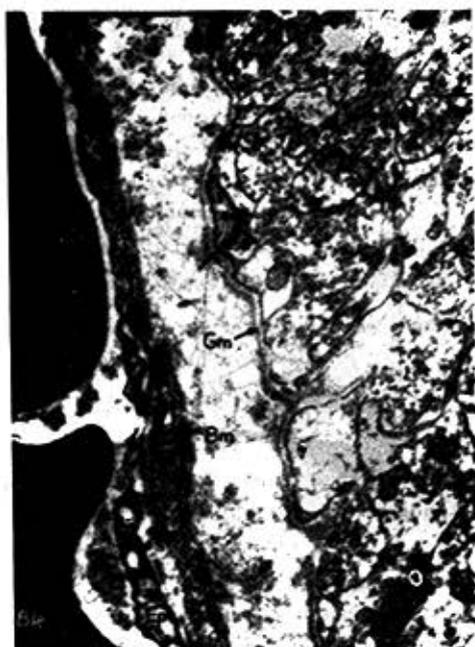


Fig. 5.—Zona superficial (zona palisádica) de la eminencia mediana; a la derecha muestra una gran cantidad de terminaciones nerviosas llenas de vesículas sinápticas y algunas vesículas con centros más densos. Las flechas muestran grandes cuerpos de mayor densidad electrónica. Bps = espacio tisular con filamentos de tejido conectivo; GM = membrana limitante del tejido cerebral; Bm = membrana basal de los capilares del sistema porta; Ep = poros del endotelio vascular; Bk = hematíes en la luz capilar (Szentagothai y Halasz 1964).

la cápsula renal al ritmo de crecimiento de dichas ratas se acerca más al grupo control en las ratas con injertos en el área hipofisotrófica del hipotálamo.

Mencionemos brevemente algunos aspectos estructurales de esta región, siguiendo el trabajo de Halasz¹⁵ (figs. 4, 5 y 6).

La región HTA incluye los núcleos arcuato, porción ventral de los núcleos periventriculares y porción medial de la región retroquiasmática del hipotálamo, incluyen la eminencia mediana. Sus células son del tipo pequeño o parvocelular y sus axones terminan en la región tuberal,



Fig. 6.—Vista a gran aumento de la zona palisádica ($\times 31\ 700$). EP = pared capilar con endotelio poroso; BSP = espacio de tejido conectivo; Bm = membrana basal del capilar; Gm = membrana de la eminencia mediana; Gi = *piales gliales* o pies terminales. Entre los pilares gliales hay terminaciones nerviosas con vesículas sinápticas. La flecha de la derecha señala una vesícula con núcleo central denso (Szentagothai y Halasz, 1964).

muy superficialmente en la eminencia mediana y base del tallo pituitario. Estas terminaciones en su mayoría forman la zona en empalizada de esta región y que está compuesta por una mezcla de terminaciones gliales, axónicas y ependimianas. En estas terminaciones axónicas se pueden observar al microscopio electrónico pequeñas vesículas de $200\text{-}700\ \text{Å}$, idénticas a las vesículas sinápticas de otras neuronas, así como otras vesículas con porción central más densa con diámetros entre 500 y $1\ 300\ \text{Å}$. El tejido nervioso que hemos descrito está separado de la luz vascular del sistema porta, por un pequeño o estrecho espacio con tejido conectivo de 1 a 2 micras de ancho.

Si tomamos en cuenta 1) que las sustancias hipotalámicas esenciales para el mantenimiento de la estructura y función normal de la hipófisis anterior están presentes exclusivamente en la HTA como demuestran los experimentos de injertos ya reseñados; 2) que la HTA corresponde a la región donde las fibras del tracto infundibular se originan; 3) que las terminaciones axónicas de este tracto están en íntimo contacto con los capilares del sistema porta y 4) que la actividad de la hormona trófica sólo es demostrable en extractos hechos con material de dicha región; no será difícil presumir que son las neuronas que forman con sus axones el tracto tubero-infundibular las productoras y liberadoras de las sustancias hipotálamo-hipofisotróficas y que constituyen un sistema neurosecretor completamente separable del sistema supra-óptico-paraventricular-hipofisario.

Existen además algunas indicaciones de que existe un mecanismo adrenérgico en la responsabilidad de liberación de dichas sustancias hipofisotróficas, ya que se han demostrado grandes cantidades de monoaminas (dopamina) en las células nerviosas de la HTA y en la zona superficial de la eminencia mediana.

Pasemos ahora a analizar los niveles de control hipotalámico de la función hipofisaria anterior

Todos conocemos que las neuronas del área hipofisotrófica (HTA) del hipotálamo están relacionadas sinápticamente con numerosas regiones del encéfalo y que de ello puede presumirse un control o influencia de su actividad por impulsos procedentes de muy variados orígenes. Podemos agregar, además, que algunas agrupaciones neuronales hipotalámicas, seguramente relacionadas sinápticamente con el HTA, son capaces de ser excitadas por sustancias circulantes en la sangre o en el LCR

(hormonas o humores, e incluso cambios físicos como la temperatura).

Para determinar al menos el papel de las correcciones sinápticas de la HTA con otras neuronas el grupo húngaro ya referido, diseñó experimentos y aisló totalmente dicha área del resto del SN, con lo que pudo demostrar que en dichas condiciones de aislamiento, pero manteniendo las relaciones normales HTA —antero-hipófisis, las funciones hipofisarias fundamentales se mantenían a niveles normales, lo cual permitió plantearse la tesis de que esta región hipotalámica no es un simple empalme o un punto de integración de las señales provenientes del SN para transformarlas en signos humorales y que por lo tanto el área en cuestión es responsable del mantenimiento basal de la secreción de la adenohipófisis por sí misma.

CONCLUSIONES

- 1) Es bien conocido que la anterohipófisis por medio de sus hormonas tró-

ficas ejerce una acción fundamental en el crecimiento somático general y en el mantenimiento de la estructura y la función de las glándulas endocrinas, que a su vez ejercen variadas influencias sobre el crecimiento y mantenimiento de los diferentes sistemas celulares de la economía.

- 2) El sistema nervioso está bien comprometido a su vez, en el mantenimiento de la estructura y función de la adenohipófisis, siendo el hipotálamo y sus sistemas neurosecretorios los primariamente implicados en esta actividad.
- 3) También el sistema nervioso a los niveles periféricos de los receptores y los efectores no endocrinos, ejerce una función trófica, que aunque no conocemos tan bien en su esencia fisicoquímica, parece ser decisiva en los procesos de diferenciación, crecimiento, y regeneración tisular.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Wilder, Penfield. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain* (1954). Pág. 322-323. Little Brown and company, Boston.
- 2.—Cunéo, H. M. *Brain tumors*. (1952). Charles C. Thomas Publisher Springfield Pág. 43-56.
- 3.—Minkowski, M. Pre-natal neuropathologic changes leading to neurologic or mental disorders. (1952) *Proceedings of the first International Congress of Neuropathology*. Vol I pag. 51-150.
- 4.—Gutmann, E. Neurotrophic relations in the regeneration process. *Prog Brain Res* 13: 72-114, 1964.
- 5.—Zelená, J. Development, degeneration and regeneration of receptor organs. *Prog Brain Res* 13: 175-213, 1964.
- 6.—Akert, K. and P. G. Waser. Mechanisms of synaptic transmission. *Prog Brain Res* Vol. 31: 1969.
- 7.—Carlsson, A. Pharmacology of synaptic monoamine transmission. *Prog Brain Res* 31: 53-60, 1969.
- 8.—Scharter, B. Neurohumors and neurohormones: definitions and terminology (1969). *J Neurovisc Relat (Supplementum IX)*. Springer Verlag Vienna-New York. Pág. 1-22.
- 9.—Singer, M. The trophic quality of the neuron: some theoretical considerations. *Prog Brain Res* 13: 228-230, 1964.
- 10.—Gutmann, E. y P. Hník. Denervation studies in research of neurotrophic relationships. In *denervated Muscle-Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences*. Pág. 13-56, 1962.
- 11.—Bass, A. Energy metabolism in denervated muscle. *Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences*. Pág. 203-273, 1962.
- 12.—Gutmann, E. Metabolic reactivity of the denervated muscle. *Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences*. Pág. 414-432, 1962.
- 13.—Zelená, J. The effect of denervation on muscle development. *Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences*. Pág. 103-135, 1962.
- 14.—Picard, D. The neurosecretory cell of vertebrates. *J Neurovisc Relat (Supplementum IX)* Springer-Verlag. Pág. 23-63, 1969.
- 15.—Halasz, B. Neurohormonal mechanisms controlling trophic hormone secretions of the anterior pituitary. *J Neurovisc Relat (Supplementum IX)*. Springer-Verlag. Pág. 329-361, 1969.

Recibido el trabajo: febrero 7, 1975.