

TABLA XXV

EXPERIMENTO Nº 11: ANOVAS MIXTOS 2x3 CORRESPONDIENTES A LA FRECUENCIA DE BEBIDA REGISTRADA EN SUJETOS EXPERIMENTALES Y CONTROLES DURANTE EL PERIODO POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

COMIDA SECA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		68856.75	1	68856.75	80.706****
B (Días)		240.50	2	120.25	2.999
AxB		33.50	2	16.75	0.418
s/A		11944.56	14	853.18	
Bxs/A		1122.69	28	40.10	

COMIDA HUMEDA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		16.33	1	16.33	1.703
B (Días)		9.88	2	4.94	4.496**
AxB		4.04	2	2.02	1.840
s/A		134.25	14	9.59	
Bxs/A		30.75	28	1.10	

FIGURA 43

Cantidad media de agua bebida por los sujetos experimentales (——) y controles (-----) durante las dos horas de exposición a comida seca (C.S.) y comida húmeda (C.H.) correspondientes a los días de prueba de la fase de línea base y del periodo experimental postoperatorio. Nivel de significación como en figura 11.

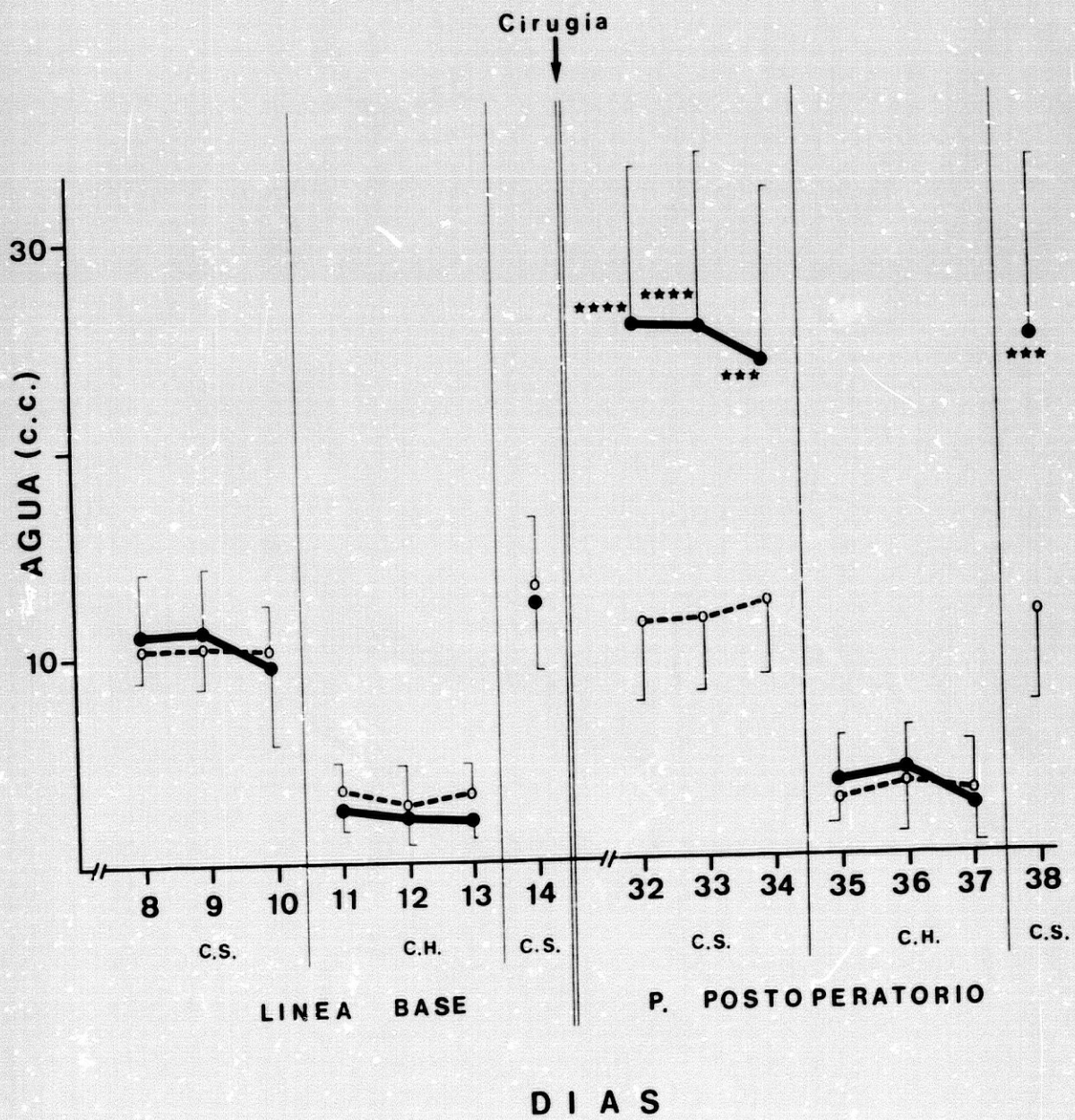


TABLA XXVI

EXPERIMENTO Nº 11: CANTIDAD MEDIA DE AGUA (c.c.) BEBIDA DURANTE LAS 2 HORAS DE PRESENTACION DE COMIDA CORRESPONDIENTES A LA FASE DE LINEA BASE Y AL PERIODO EXPERIMENTAL POSTOPERATORIO.

		LINEA BASE						
Días:		8	9	10	11 [†]	12 [†]	13 [†]	14
Exp.	\bar{x}	10.23	10.97	9.25	3.01	2.63	2.22	11.10
	SD	2.59	2.72	3.03	1.47	1.94	1.09	3.47
Cont.	\bar{x}	10.05	10.62	10.27	3.38	2.95	3.35	12.45
	SD	1.19	2.04	2.07	1.83	1.68	1.31	3.23
t		0.168	0.273	0.739	0.420	0.329	1.765	0.754
p		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

		PERIODO POSTOPERATORIO						
Días:		32	33	34	35 [†]	36 [†]	37 [†]	38
Exp.	\bar{x}	24.51	24.25	22.88	3.21	3.57	3.08	23.30
	SD	7.28	7.53	7.87	1.78	1.65	2.43	8.47
Cont.	\bar{x}	10.32	10.88	11.08	2.78	3.50	3.22	10.70
	SD	2.99	1.99	2.71	1.68	2.29	2.06	3.06
t		4.768	4.538	3.749	0.467	0.066	0.116	3.705
p		<0.001	<0.001	<0.01	N.S.	N.S.	N.S.	<0.01

[†]Durante estos días los animales recibieron alimento húmedo.

TABLA XXVII

EXPERIMENTO Nº 11: ANOVAS MIXTOS 2x3 CORRESPONDIENTES AL TOTAL DE AGUA BEBIDA DURANTE LAS 2 HORAS DE PRESENTACION DE COMIDA A LO LARGO DEL PERIODO POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

COMIDA SECA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		2064.56	1	2064.56	20.979****
B (Días)		2.91	2	1.45	0.256
AxB		11.77	2	5.88	1.034
s/A		1377.76	14	98.41	
Bxs/A		159.33	28	5.69	

COMIDA HUMEDA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		0.18	1	0.18	0.016
B (Días)		2.45	2	1.22	0.831
AxB		0.65	2	0.32	0.219
s/A		152.30	14	10.88	
Bxs/A		41.22	28	1.47	

FIGURA 44

Cantidad media de agua bebida por los sujetos experimentales (—) y controles (-----) durante la fase de línea base y en el periodo experimental postoperatorio a lo largo de las 22 horas de privación alimenticia. Abreviaturas: C.S. comida seca, C.H. comida húmeda. Nivel de significación como en figura 11.

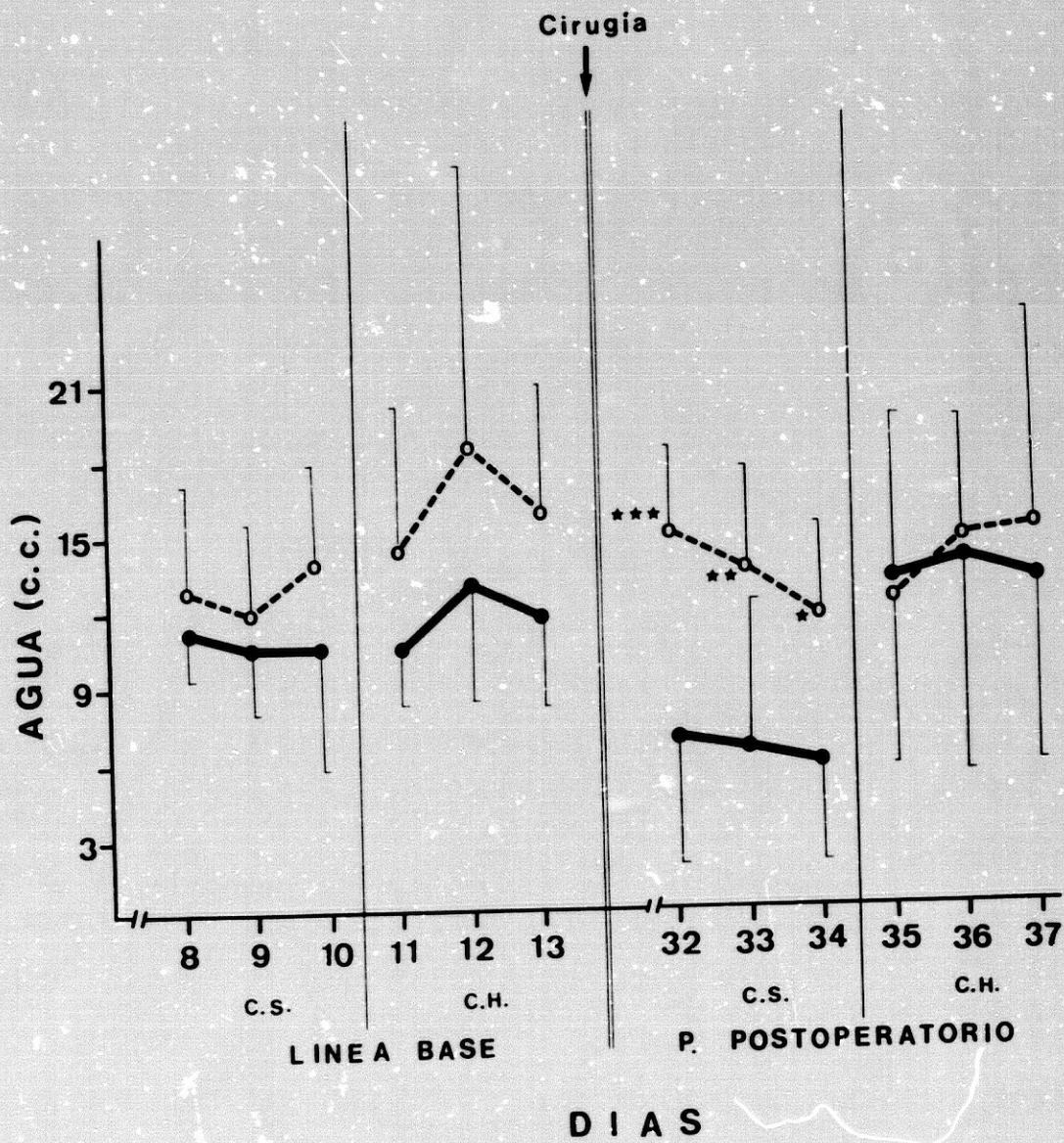


TABLA XXVIII

EXPERIMENTO Nº 11: CANTIDAD MEDIA DE AGUA (c.c.) BEBIDA DURANTE LAS 22 HORAS DE PRIVACION ALIMENTICIA CORRESPONDIENTE A LA FASE DE LINEA BASE Y AL PERIODO EXPERIMENTAL POSTOPERATORIO.

		LINEA BASE					
		Días: 8	9	10	11 ⁺	12 ⁺	13 ⁺
Exp.	\bar{x}	11.45	10.52	10.85	10.68	13.81	12.58
	SD	2.63	3.26	5.27	2.51	4.20	3.71
Cont.	\bar{x}	12.88	11.90	13.17	14.15	18.06	15.21
	SD	4.35	3.87	4.04	5.93	10.91	5.37
	t	0.744	0.722	0.924	1.427	0.963	1.069
	p	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

		PERIODO POSTOPERATORIO					
		Días: 32	33	34	35 ⁺	36 ⁺	37 ⁺
Exp.	\bar{x}	6.36	5.90	5.55	12.46	13.11	12.48
	SD	4.76	6.18	4.48	6.79	8.29	6.70
Cont.	\bar{x}	14.73	13.62	10.91	11.92	13.67	14.31
	SD	3.52	3.93	3.92	6.70	5.00	8.48
	t	3.733	2.785	2.382	0.150	0.153	0.448
	p	<0.01	<0.025	<0.05	N.S.	N.S.	N.S.

⁺Durante estos días los animales recibieron alimento húmedo.

TABLA XXIX

EXPERIMENTO Nº 11: ANOVAS MIXTOS 2x3 CORRESPONDIENTES AL TOTAL DE AGUA BEBIDA DURANTE LAS 22 HORAS DE PRIVACION ALIMENTICIA A LO LARGO DE LA FASE DE PRUEBA DEL PERIODO POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

COMIDA SECA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		614.19	1	614.19	9.492***
B (Días)		44.49	2	22.24	6.927***
AxB		20.10	2	10.05	3.130
s/A		905.85	14	64.70	
Bxs/A		89.91	28	3.21	

COMIDA HUMEDA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		4.57	1	4.57	0.030
B (Días)		15.44	2	7.72	0.744
AxB		11.18	2	5.59	0.539
s/A		2122.86	14	151.63	
Bxs/A		290.47	28	10.37	

FIGURA 45

Cantidad media de agua bebida en 24 horas por los sujetos experimentales (——) y controles (-----) durante los días indicados en el eje de abscisas (en presencia de comida seca). Al considerar aisladamente cada uno de los días de esta curva, no se detectaron diferencias significativas. Sin embargo, al comparar la cantidad total de agua bebida a lo largo de los tres días de prueba señalados, se obtuvo un valor de F significativo ($F=4.634$, $p<0.05$). Nivel de significación como en figura 11.

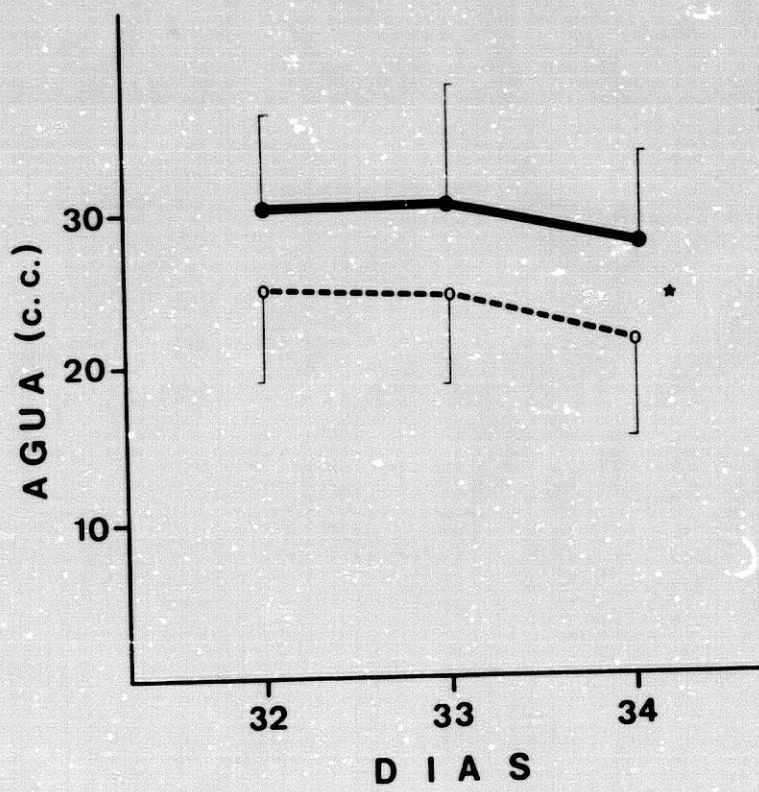


TABLA XXX

EXPERIMENTO Nº 11: CANTIDAD DE AGUA (c.c.) BEBIDA DIARIAMENTE DURANTE LOS TRES DIAS DE PRUEBA POSTOPERATORIOS EN LOS QUE SE PRESENTO COMIDA SECA.

		Días:	32	33	34
Exp.	\bar{x}		30.87	30.15	28.43
	SD		4.46	7.07	5.88
Cont.	\bar{x}		25.06	24.51	22.00
	SD		5.78	5.27	5.66
	t		2.105	1.693	2.087
	p		N.S.	N.S.	N.S.

FIGURA 46

Longitud media de la respuesta de bebida registrada en el grupo experimental (—) y control (-----) durante las distintas fases experimentales indicadas en el eje de abscisas. Abreviaturas como en figura 44. Nivel de significación como en figura 11.

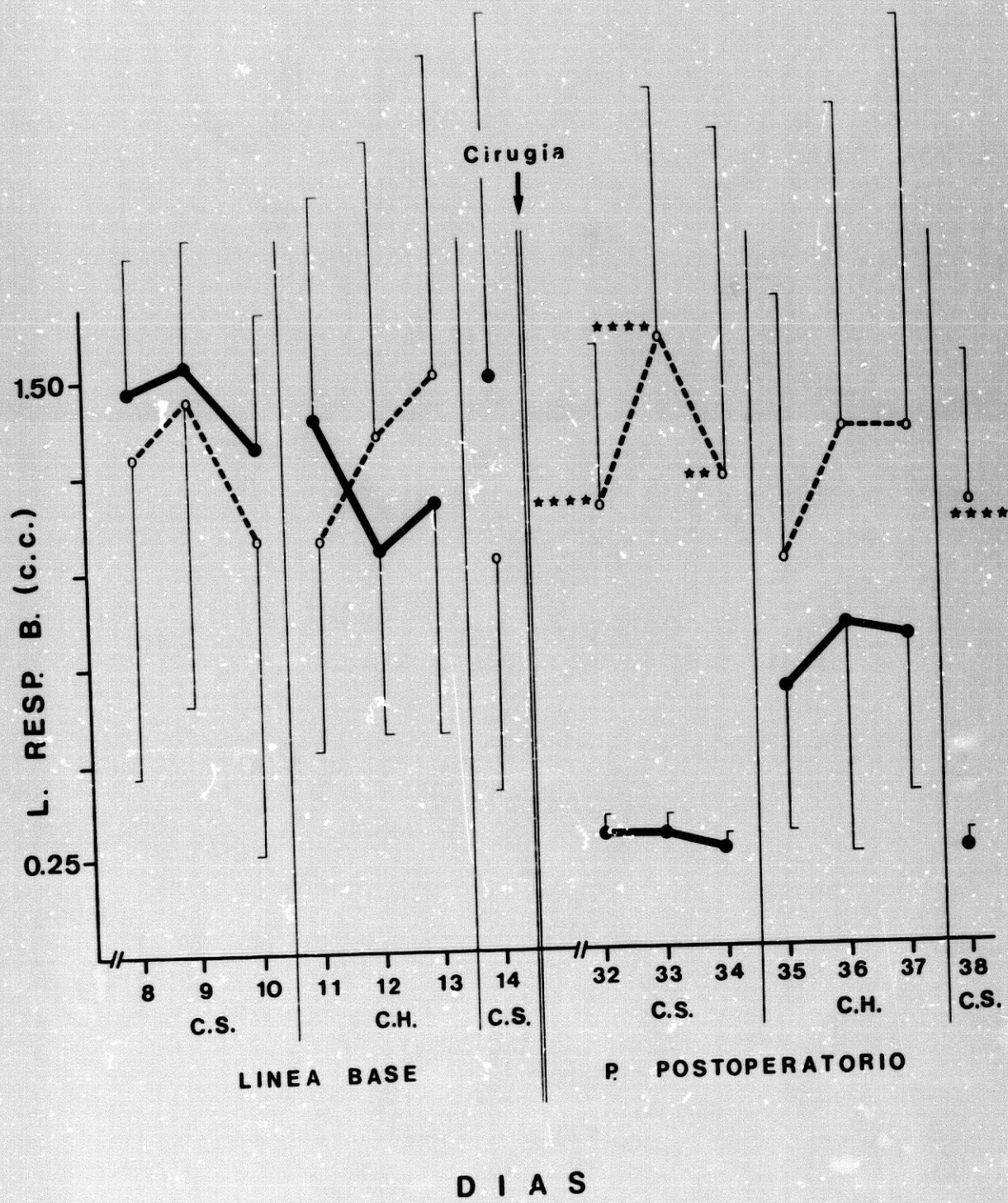


TABLA XXXI

EXPERIMENTO Nº 11: LONGITUD DE LA RESPUESTA DE BEBIDA (en c.c.) CALCULADA DURANTE LA FASE DE LINEA BASE Y A LO LARGO DEL PERIODO EXPERIMENTAL POSTOPERATORIO.

		LINEA BASE							
		Días:	8	9	10	11 ⁺	12 ⁺	13 ⁺	14
Exp.	\bar{x}	1.46	1.54	1.28	1.34	1.09	1.15	1.46	
	SD	0.58	0.50	0.39	0.61	0.49	0.61	0.98	
Cont.	\bar{x}	1.27	1.40	1.11	1.15	1.28	1.43	0.98	
	SD	0.83	0.84	0.87	0.59	0.72	0.82	0.60	
	t	0.500	0.378	0.472	0.593	0.575	0.736	1.116	
	p	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

		PERIODO POSTOPERATORIO							
		Días:	32	33	34	35 ⁺	36 ⁺	37 ⁺	38
Exp.	\bar{x}	0.28	0.28	0.25	0.64	1.08	0.94	0.24	
	SD	0.06	0.06	0.07	0.34	0.64	0.41	0.06	
Cont.	\bar{x}	1.11	1.51	1.19	0.90	1.31	1.30	1.18	
	SD	0.41	0.60	0.85	0.67	0.89	1.18	0.36	
	t	5.533	5.371	2.937	0.928	0.560	0.765	6.714	
	p	<0.001	<0.001	<0.025	N.S.	N.S.	N.S.	<0.001	

⁺Durante estos días los animales recibieron alimento húmedo.

TABLA XXXII

EXPERIMENTO Nº 11: ANOVAS MIXTOS 2x3 CORRESPONDIENTES A LA CANTIDAD MEDIA DE AGUA BEBIDA POR RESPUESTA REGISTRADA EN LOS SUJETOS EXPERIMENTALES Y CONTROLES DURANTE EL PERIODO POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

COMIDA SECA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		11.98	1	11.98	19.515****
B (Días)		0.37	2	0.19	3.176
AxB		0.34	2	0.17	2.938
s/A		8.59	14	0.61	
Bxs/A		1.63	28	0.06	

COMIDA HUMEDA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		0.97	1	0.97	0.627
B (Días)		1.63	2	0.81	4.276**
AxB		0.04	2	0.02	0.095
s/A		21.57	14	1.54	
Bxs/A		5.32	28	0.19	

FIGURA 47

Cantidad media de restos alimenticios registrados en el grupo experimental (—) y control (-----) durante los distintos días señalados en el eje de abscisas. Abreviaturas como en figura 44. Nivel de significación como en figura 11.

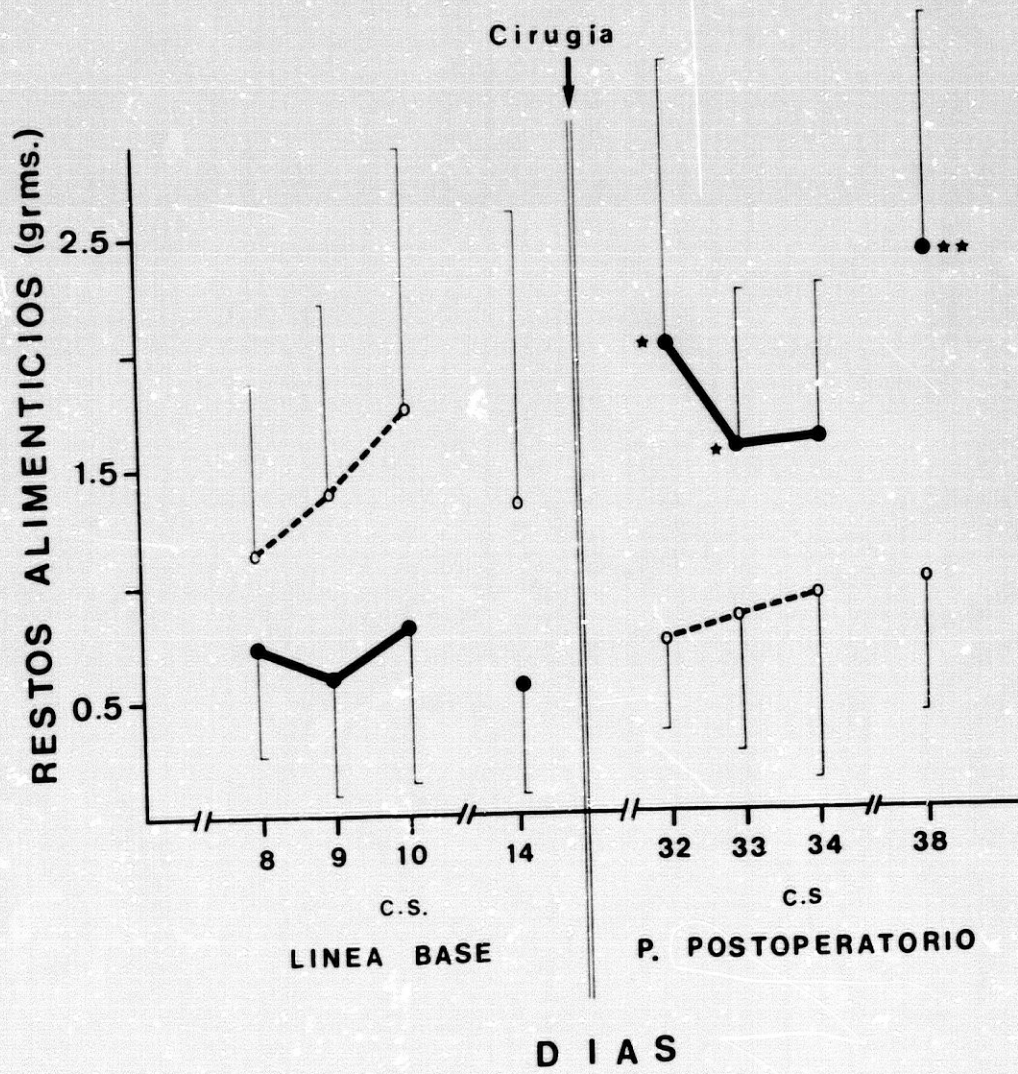


TABLA XXXIII

EXPERIMENTO Nº 11: CANTIDAD MEDIA DE RESTOS ALIMENTICIOS (GRMS.) REGISTRADOS EN PRESENCIA DE ALIMENTO SECO DURANTE LA FASE DE LINEA BASE Y A LO LARGO DEL PERIODO EXPERIMENTAL POSTOPERATORIO.

CIRUGIA
↓

		Días: 8	9	10	14	32	33	34	38
Exp.	\bar{x}	0.76	0.58	0.79	0.50	2.01	1.48	1.51	2.31
	SD	0.58	0.49	0.66	0.48	1.35	0.58	0.68	1.11
Cont.	\bar{x}	1.11	1.41	1.69	1.26	0.69	0.76	0.81	0.98
	SD	0.74	0.96	1.38	1.27	0.38	0.62	0.79	0.64
	t	1.000	2.075	1.551	1.490	2.490	2.229	1.794	2.770
	p	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	<0.05	<0.05	N.S.	<0.025

TABLA XXXIV

EXPERIMENTO Nº 11: ANOVAS MIXTOS 2x3 CORRESPONDIENTES A LA MAGNITUD DE RESTOS ALIMENTICIOS OBSERVADOS DURANTE LA LINEA BASE Y EN EL PERIODO EXPERIMENTAL POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

LINEA BASE

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		5.86	1	5.86	2.649
B (Días)		0.84	2	0.42	2.586
AxB		0.71	2	0.36	2.203
s/A		30.97	14	2.21	
Bxs/A		4.52	28	0.16	

PERIODO POSTOPERATORIO

	FV	SC	gl	MC	F
A (Sección)		9.82	1	9.82	6.993**
B (Días)		0.46	2	0.23	0.602
AxB		1.05	2	0.52	1.379
s/A		19.66	14	1.40	
Bxs/A		10.64	28	0.38	

EXPERIMENTO Nº 12

Dado el profundo déficit en secreción salival demostrado en las ratas experimentales del estudio expuesto anteriormente, cabe suponer que las lesiones mecánicas centradas sobre el oído medio hayan seccionado fibras secretomotoras salivatorias, las cuales parecen transcurrir anatómicamente a través de la pared posterior e inferior de la caja timpánica antes de inervar sus ganglios respectivos. Por tanto, si este sistema periférico de naturaleza secretora constituye la vía eferente de los cuerpos celulares salivatorios agrupados en la Formación Reticular Parvocelular, la sección de estos axones secretomotores debe bloquear la secreción salival ya demostrada en experimentos previos (véanse experimentos nº 1, nº 5 y nº 9) tras la activación de dicha zona troncoencefálica. Este experimento fue efectuado con la intención de comprobar la hipótesis anterior.

METODO

Sujetos.

En el presente experimento se emplearon 40 ratas macho de la raza Wistar, nacidas y criadas en el Animalario de la Universidad de Granada. Cada animal fue colocado individualmente en jaulas experimentales de las mismas características a las expuestas previamente en este mismo apartado del experimento nº 1. Igualmente, salvo cuando se indique lo contrario, tanto la alimentación como las condiciones medioambientales a que estuvieron sometidos los sujetos de este estudio fueron análogas a las indicadas en experimentos anteriores (Véase "Sujetos" del experimento nº 1). El peso de las ratas en el día de la cirugía estereotáxica oscilaba entre 280 y 380 gramos.

Cirugía.

Antes de comenzar el procedimiento quirúrgico, los 40 animales utilizados en este estudio fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos independientes. Así, pues, dado que en el presente experimento se efectuaron en un mismo animal dos intervenciones quirúrgicas, sección/no sección del sistema eferente del oído medio y activación/no activación de la Formación Reticular Parvocelular, los distintos grupos empleados y el número de animales asignados a cada uno de ellos fue el siguiente:

- Grupo I: Sección+Lesión (S+L). Tanto en éste como en el resto de los grupos del presente experimento, antes de comenzar cualquier proceso quirúrgico los animales eran anestesiados con éter etílico (Quimón, Barcelona). Seguidamente, las ratas eran inyectadas intraperitonealmente con Tiopental (Pentothal Sódico, Abbott Laboratorios, S.A. Madrid) a una dosis de 42 mgrs./kgr. En todos los animales de este grupo y a fin de seccionar las fibras salivatorias que transcurren a través del oído medio, las barras auditivas eran colocadas según el procedimiento seguido en los sujetos experimentales del experimento nº 11. A continuación los sujetos eran fijados en el instrumento estereotáxico con el propósito de lesionar electrolíticamente el área reticular Parvocelular, de acuerdo con el procedimiento quirúrgico ya descrito en el apartado de "Cirugía" del experimento nº 1, empleándose las mismas coordenadas estereotáxicas. En este primer grupo se utilizaron 8 ratas.

- Grupo II: No Sección+Lesión (NS+L). En esta ocasión los animales fueron tratados igual que los sujetos asignados al grupo anterior, salvo en lo que se refiere al sistema de sujeción lateral empleado. Así, en las 14 ratas utilizadas en el presente grupo, las barras auditivas empleadas para evitar el desplazamiento lateral de la cabeza del animal durante la cirugía estereotáxica presentaban el dispositivo de seguridad descrito en la figura 8, con lo que se evitaba la posibilidad de dañar los sistemas secretomotores que discurren a través del oído medio.

- Grupo III: No Sección+No Lesión (NS+NL). En este grupo se utilizaron 12 ratas que fueron operadas intracerebralmente pero no lesionadas electrolíticamente, según el procedimiento y coordenadas estereotáxicas descritas en el experimento nº 1. En esta ocasión se empleó, igualmente, el mismo sistema de sujeción lateral no traumático repetidamente utilizado en los tres primeros capítulos. El presente grupo fue control del grupo NS+L.

- Grupo IV: Sección+No Lesión (S+NL). En este último grupo, los 6 animales empleados fueron operados intracerebralmente utilizando barras auditivas exentas del sistema de seguridad previamente descrito. Los sujetos no fueron lesionados electrolíticamente. Estos animales fueron controles del grupo S+L.

Procedimiento experimental.

Finalizada la cirugía estereotáxica correspondiente a cada uno de los grupos indicados anteriormente, se registraba en los 40 animales utilizados en este experimento la cantidad de saliva secretada durante la hora siguiente a la intervención cerebral. Con este fin, se siguió el mismo procedimiento experimental descrito con anterioridad en el experimento nº 1.

Concluido este proceso de medición de la respuesta secretora salival, los animales de cada uno de los cuatro grupos empleados en este estudio eran colocados nuevamente en sus correspondientes jaulas experimentales, en donde permanecieron durante 14 días con agua y comida ad libitum. Seguidamente, con la intención de evaluar el efecto de los distintos tratamientos experimentales administrados a cada grupo de animales sobre la frecuencia media de bebida, todos los sujetos que participaron en el presente estudio fueron sometidos a una prueba de prandialidad típica. En este caso, sólo se esperaba que desarrollasen prandialidad aquellos animales con daño en el oído medio (grupos S+L y S+NL. Véase experimento nº 11), independientemente de que hubieran sido lesionados electrolíticamente (véase experimento nº 2). Esta demostración constituiría una prueba experimental que indicaría si la inserción de las barras auditivas en los grupos indicados anteriormente ha seccionado o no los sistemas secretomotores del oído medio. Por su parte, la ausencia de prandialidad en los grupos NS+L y NS+NL sugeriría que tales fibras salivatorias no han sido dañadas en absoluto o en su totalidad.

Pues bien, transcurridos los 14 días de recuperación anteriormente señalados, todos los animales eran habituados a comer alimento seco (pienso compuesto "Sandermus") durante un periodo de 2 horas diarias, comprendido entre las 10 a.m. y las 12 a.m. Durante las 24 horas del día los sujetos disponían de agua ad libitum. En el cuarto día de habituación, correspondiente al decimo-octavo día postoperatorio, se registró durante las 2 horas matinales de exposición a comida seca el número de respuestas de toma de agua emitidas por las ratas de cada grupo. Asimismo, durante el periodo de alimentación de 2 horas correspondientes a dicho decimo-octavo día postoperatorio, se midió la cantidad de agua bebida por cada animal y la magnitud de alimento seco ingerido. La longitud media de la respuesta de bebida fue calculada para cada animal según el procedimiento ya expuesto en el experimento nº 3.

Días antes de que se efectuara la cirugía intracerebral y periférica ya mencionada en el apartado anterior, los 40 animales utilizados en este experimento fueron sometidos a una prueba de prandialidad análoga a la descrita anteriormente registrándose, asimismo, todos aquellos parámetros medidos en la fase de prueba postoperatoria. De este modo, los datos obtenidos con anterioridad al día de la cirugía fueron utilizados como medida de línea base.

Histología.

Concluido el procedimiento experimental descrito previamente, todos los sujetos experimentales lesionados intracerebralmente (grupos S+L y NS+L) fueron perfundidos cardíacamente de acuerdo con el método ya expuesto en el experimento nº 4. Extraído el encéfalo, éste era laminado y la localización de las lesiones determinada tal y como se indicó con anterioridad (véase "Histología" del experimento nº 4). Los cortes cerebrales más representativos fueron microfotografiados (Olympus Optical Co., mod. PM-6. Japón).

Análisis de los datos.

El efecto de la activación del área Parvocelular bulbopontina sobre la secreción de saliva, según el estado funcional de los nervios salivatorios que transcurren a través del oído medio (seccionados o no seccionados), fue evaluado mediante un ANOVA mixto 2x2x3 realizado de acuerdo con el procedimiento de medias no ponderadas expuesto por Keppel (1973). En este análisis de varianza se manipularon dos variables entre grupos y una intrasujetos. Cada una de las variables manipuladas entre grupos, lo fue a dos niveles. Así, para la variable "Lesión" se establecieron dos condiciones: lesión versus no lesión. Del mismo modo, para la variable "Sección" se diseñaron las dos condiciones siguientes: sección versus no sección. Por último, la variable intrasujetos, al igual que en los experimentos precedentes, fue manipulada a 3 niveles (tiempo: 0, 20 y 60 minutos).

Con la intención de completar la información global proporcionada por el ANOVA anterior, se efectuaron 6 pruebas t de Student para grupos independientes (McGuigan, 1968). En dichas pruebas se compararon entre sí la media total de saliva secretada por cada uno de los 4 grupos

de animales del presente experimento, durante la hora siguiente a la cirugía estereotáxica. Estas 6 comparaciones posibles son las siguientes:

S+L	versus	NS+L
S+L	"	NS+NL
S+L	"	S+NL
NS+L	"	NS+NL
NS+L	"	S+NL
NS+NL	"	S+NL

Por otra parte, en cada uno de los 3 puntos temporales postoperatorios en los que se medía la respuesta salival, se analizaron estadísticamente las posibles diferencias entre los cuatro grupos de animales utilizados en este experimento. Para cada uno de estos puntos postoperatorios de medida (tiempo: 0, 20 y 60 minutos) se ha efectuado un ANOVA factorial 2x2 (Keppel, 1973) en donde las dos variables manipuladas, eran aplicadas entre grupos. Así, por tanto, mediante este Análisis de Varianza se evaluaba en cada punto temporal indicado el efecto de la activación o no activación del área Parvocelular sobre la secreción salival, en función de la sección o no sección de las fibras salivatorias que transcurren a través del oído medio.

Esta misma prueba fue utilizada durante la línea base a fin de contrastar cualquier posible diferencia en secreción salival entre cada uno de los 4 grupos empleados en este decimosegundo experimento.

Asimismo, en cada punto postoperatorio de medida se efectuaron 6 pruebas t de Student para grupos independientes, con la finalidad de detectar cualquier diferencia entre las medias de cada uno de los 4 grupos empleados. Ya se indicaron líneas más arriba estas 6 posibles comparaciones.

Por último, con el propósito de examinar si existían diferencias significativas entre los distintos grupos utilizados en este experimento en la frecuencia media de bebida registrada durante el decimo-octavo día postoperatorio, se realizó un ANOVA factorial 2x2. En este análisis de varianza se manipularon dos variables entre grupos a dos niveles cada una: lesión/no lesión y sección/no sección. El resto de los parámetros comportamentales medidos a lo largo de las 2 horas de exposición a comida seca durante el día de prueba postoperatorio anteriormente indicado, fueron tratados estadísticamente mediante un ANOVA factorial

2x2 de características idénticas al descrito líneas más arriba.

Para las pruebas comportamentales señaladas, el tratamiento estadístico de aquellos datos registrados durante el periodo de línea base, fue análogo al aplicado en la fase postoperatoria.

RESULTADOS

Según se desprende del ANOVA mixto global efectuado en el presente experimento, tanto la activación de la Formación Reticular Parvocelular como la sección de los nervios eferentes salivatorios del oído medio, ejercen un efecto significativo sobre la secreción de saliva submandibular-sublingual y parotídea registrada en los sujetos de este estudio. Así, las ratas a las que se les activó electrolíticamente la región troncoencefálica antes indicada, presentaban una respuesta salival significativamente superior a la observada en los animales no estimulados ($F_{1,36} = 4.948$, $p < 0.05$. Figura 48 y tablas XXXV y XXXVI). Por su parte, los sujetos a los cuales se les habían seccionado los nervios salivatorios a su paso por el oído medio, secretaban durante la hora siguiente al proceso quirúrgico una cantidad de saliva significativamente inferior a la registrada en aquellos animales a los que no se les practicó dicha intervención periférica ($F_{1,36} = 7.108$, $p < 0.025$. Figura 48 y tablas XXXV y XXXVI). Ahora bien, ambas variables no actúan de manera independiente sobre la respuesta salivatoria provocada; la activación del área Parvocelular sólo evoca secreción salival si no se ha efectuado la sección de los nervios salivatorios que cursan a través del oído medio, tal y como sugiere la correspondiente F de interacción ($F_{1,36} \text{ lesión} \times \text{sección} = 6.082$, $p < 0.025$. Figura 48 y tablas XXXV y XXXVI).

Efectivamente, la cantidad total de saliva registrada durante la hora siguiente a la lesión cerebral en el grupo NS+L, fue significativamente superior a la observada en los animales pertenecientes al grupo S+L ($t=2.898$, $p < 0.01$. Figura 49 y tabla XXXV). Sin embargo, como cabría esperar, la cantidad media de saliva secretada por este último grupo no difería significativamente de la medida en el grupo S+NL ($t=1.279$, N.S. Figura 49 y tabla XXXV). Asimismo, y como prueba del potente efecto bloqueante de la sección de los nervios indicados sobre la secreción salival, los animales asignados al grupo S+L secretaron a lo largo del periodo de medida estipulado una cantidad de saliva significativamente inferior a la observada en el grupo NS+NL ($t=2.361$, $p < 0.05$. Figura 49 y

tabla XXXV).

Esquemáticamente, los valores de t obtenidos al comparar entre sí la cantidad media total de saliva secretada por cada uno de los 4 grupos empleados en el presente experimento durante la hora siguiente a la intervención cerebral, fueron los siguientes:

t S+L versus NS+L	=	2.898, $p < 0.01$
t S+L	"	NS+NL = 2.361, $p < 0.05$
t S+L	"	S+NL = 1.279, N.S.
t NS+L	"	NS+NL = 3.264, $p < 0.01$
t NS+L	"	S+NL = 2.382, $p < 0.05$
t NS+NL	"	S+NL = 0.892, N.S.

(véase figura 49 y tabla XXXV).

Al analizar individualmente la respuesta salival en cada uno de los tres puntos postoperatorios de medida, los resultados más significativos correspondieron al último punto de registro. Así, en el análisis de varianza factorial 2x2 realizado para el "tiempo 0", los distintos valores de F obtenidos no detectaron en ningún caso diferencias significativas (F 1,36 lesión = 1.713, N.S.; F 1,36 sección = 3.052, N.S. Véase figura 50B y tablas XXXV y XXXVII).

Para el punto temporal arriba indicado ("tiempo 0"), los valores de t obtenidos al comparar entre sí la cantidad media de saliva secretada por cada uno de los 4 grupos empleados en el presente experimento, fueron los siguientes:

t S+L versus NS+L	=	1.990, N.S.
t S+L	"	NS+NL = 1.183, N.S.
t S+L	"	S+NL = 1.654, N.S.
t NS+L	"	NS+NL = 2.129, $p < 0.05$
t NS+L	"	S+NL = 1.418, N.S.
t NS+NL	"	S+NL = 0.000, N.S.

(véase figura 50B y tabla XXXV).

En el segundo punto de medida postoperatorio, correspondiente al "tiempo 20", la cantidad de saliva secretada por los animales pertenecientes a la condición de lesión fue significativamente superior a la observada en los sujetos no activados (F 1,36 = 4.217, $p < 0.05$. Figura 50C y tablas XXXV y XXXVII). Igualmente, durante este segundo punto postoperatorio, la cantidad de saliva secretada por las ratas asignadas a los

grupos de sección fue significativamente inferior a aquella registrada en los sujetos sin daño en el oído medio ($F_{1,36} = 4.418$, $p < 0.05$. Figura 50C y tablas XXXV y XXXVII). No obstante, no todos los animales a los que se les activó la Formación Reticular Parvocelular presentaban hipersecreción salival; esta respuesta podía observarse únicamente en aquellas ratas asignadas a la condición de no sección, tal y como parece sugerir el valor de la F de interacción obtenida en el ANOVA factorial ahora analizado ($F_{1,36} \text{ lesión} \times \text{sección} = 4.554$, $p < 0.05$. Figura 50C y tablas XXXV y XXXVII).

Para el punto temporal comentado anteriormente ("tiempo 20"), los valores de t obtenidos al comparar entre sí la cantidad media de saliva secretada por cada uno de los 4 grupos de animales empleados en este decimosegundo experimento, fueron los siguientes:

t S+L versus NS+L	=	2.390	,	$p < 0.05$
t S+L	"	NS+NL	=	0.309, N.S.
t S+L	"	S+NL	=	0.326, N.S.
t NS+L	"	NS+NL	=	2.915, $p < 0.01$
t NS+L	"	S+NL	=	2.103, $p < 0.05$
t NS+NL	"	S+NL	=	0.138, N.S.

(véase figura 50C y tabla XXXV).

Por su parte, durante el punto postoperatorio correspondiente al "tiempo 60", el análisis factorial efectuado arrojó un valor de $F_{(1,36)}$ asociado al factor lesión significativo ($F = 4.518$, $p < 0.05$). Asimismo, la cantidad de saliva secretada por los sujetos pertenecientes a los dos grupos en los que se llevó a cabo la sección de las fibras salivatorias a su paso por el oído medio, fue significativamente inferior a la observada en los otros dos grupos de ratas asignadas a la condición de no sección ($F_{1,36} = 8.470$, $p < 0.01$. Figura 50D y tablas XXXV y XXXVII). Al igual que en el punto anterior, también en esta ocasión la F de interacción fue significativa ($F_{1,36} \text{ lesión} \times \text{sección} = 5.417$, $p < 0.05$. Figura 50D y tablas XXXV y XXXVII).

Los valores de t obtenidos al comparar entre sí la cantidad media de saliva secretada por cada uno de los 4 grupos de sujetos en este último punto postoperatorio de registro, fueron los siguientes:

t S+L versus NS+L	=	2.989	,	$p < 0.01$
t S+L	"	NS+NL	=	2.176, $p < 0.05$

t S+L versus S+NL = 0.992, N.S.
t NS+L " NS+NL = 3.107, $p < 0.01$
t NS+L " S+NL = 2.481, $p < 0.025$
t NS+NL " S+NL = 1.428, N.S.
(véase figura 50D y tabla XXXV).

Pese a las diferencias postoperatorias en secreción salival descritas en las páginas anteriores, la cantidad media de saliva secretada por cada uno de los cuatro grupos de animales utilizados en el presente experimento durante la línea base, fueron prácticamente equivalentes. Así, al comparar mediante un ANOVA factorial 2x2 la cantidad de saliva basal secretada por los animales que iban a ser seguidamente lesionados, con la magnitud de saliva secretada por aquellos otros sujetos a los que no se les activó la zona Parvocelular bulbopontina, el valor de F obtenido se hallaba muy lejos del nivel de significación establecido ($F_{1,36} = 0.010$, N.S. Véase figura 50A y tabla XXXV).

Igualmente, la saliva secretada a lo largo de dicho periodo de línea base por los sujetos a los cuales se les había dañado el oído medio, fue equivalente a la registrada en las ratas asignadas a la condición de no sección ($F_{1,36} = 0.512$, N.S. Figura 50A y tabla XXXV). La interacción entre los dos factores comentados líneas más arriba, tampoco resultó significativa ($F_{1,36} = 1.259$, N.S.).

Como cabría esperar, una vez los animales se habían recuperado de la intervención cerebral, sólo aquellos sujetos pertenecientes a los dos grupos de sección, independientemente de que hubieran sido o no lesionados cerebralmente, desarrollaron un comportamiento prandial típico ($F_{1,36} \text{ sección} = 49.535$, $p < 0.001$. Figura 51 y tablas XXXVIII y XXXIX). Así, pues, para este último parámetro, ni la F correspondiente al factor lesión ($F_{1,36} = 0.427$, N.S.) ni la F de interacción ($F_{1,36} = 0.617$, N.S.) alcanzaron el nivel de significación habitualmente establecido. Durante la línea base no se detectaron diferencias significativas en este parámetro entre los distintos grupos del presente experimento ($F_{1,36} \text{ sección} = 3.140$, N.S. Figura 51 y tablas XXXVIII y XXXIX).

Con respecto a la cantidad de agua bebida por los sujetos del presente experimento durante las 2 horas de exposición a comida seca del decimo-octavo día postoperatorio, los resultados obtenidos fueron similares a los comentados en el párrafo anterior. En efecto, al igual que en

el caso previo, sólo los animales dañados en el oído medio, presentaron un consumo significativamente superior de agua (F 1,36 sección = 26.985, $p < 0.001$. Figura 52 y tablas XL y XLI). Durante la línea base no se detectaron diferencias significativas en dicho parámetro entre los distintos grupos de este estudio (F 1,36 sección = 0.025, N.S. Figura 52 y tablas XL y XLI).

Asimismo, como era lógico suponer, durante las 2 horas de exposición a comida seca correspondientes al día de prueba postoperatorio, la cantidad media de agua tomada por respuesta de bebida calculada en aquellos animales a los que se le habían dañado los sistemas eferentes que discurren por el oído medio, era significativamente inferior a la observada en los sujetos asignados a la condición de no sección (F 1,36 sección = 24.658, $p < 0.001$. Figura 53 y tablas XLII y XLIII). Este efecto sólo dependía de la variable anteriormente señalada, independientemente de que las ratas hubieran sido lesionadas cerebralmente o no (F 1,36 lesión = 0.013, N.S. Figura 53 y tablas XLII y XLIII). Durante la línea base no se observaron diferencias significativas en el presente parámetro entre los distintos grupos utilizados en este experimento (F 1,36 sección = 2.830, N.S. Figura 53 y tablas XLII y XLIII).

Pese a las diferencias expuestas a lo largo de este apartado, la cantidad de alimento seco consumido durante el decimo-octavo día postoperatorio por las ratas pertenecientes a la condición de sección, fue equivalente a la ingerida por los sujetos no seccionados (F 1,36 = 2.343, N.S.). Tampoco se observaron diferencias significativas entre la magnitud de alimento consumido por los animales lesionados cerebralmente y la registrada en las ratas no intervenidas electrolíticamente (F 1,36 = 0.283, N.S.).

Por último, estudiados histológicamente los cerebros de los 8 animales pertenecientes al grupo de S+L y los 14 cerebros correspondientes a los animales asignados al grupo NS+L, puede concluirse que la zona anatómica afectada por las lesiones en ambos grupos de sujetos experimentales coincide con la Formación Reticular Parvocelular bulbopontina. Tanto la extensión como la distribución de las lesiones examinadas microscópicamente en el presente estudio, se ajustan a la posición de las lesiones electrolíticas descritas en otros experimentos ya expuestos anteriormente (véase "Resultados" del experimento nº 4).

En las figuras 54 y 55 se muestran microfotografías de cortes

histológicos, en donde pueden apreciarse la distribución de las lesiones cerebrales realizadas en algunos animales representativos empleados en este decimo-octavo experimento.

FIGURA 48

Cantidad media de saliva secretada por el grupo de No Sección+Lesión (NS+L), Sección+Lesión (S+L), No Sección+No Lesión (NS+NL) y Sección+No Lesión (S+NL) antes de la lesión (línea base) y durante la hora siguiente a ésta (0, 20 y 60 minutos). Abreviaturas: F (l) = valor de la F asociada a la lesión electrolítica; F (s) = F asociada a la sección de los nervios intrauriculares; F (lxs) = valor de la F de interacción. En la zona inferior de la figura, la flecha de la izquierda indica el momento en el que se seccionaron los nervios intrauriculares. La flecha de la derecha indica el momento de la lesión electrolítica.

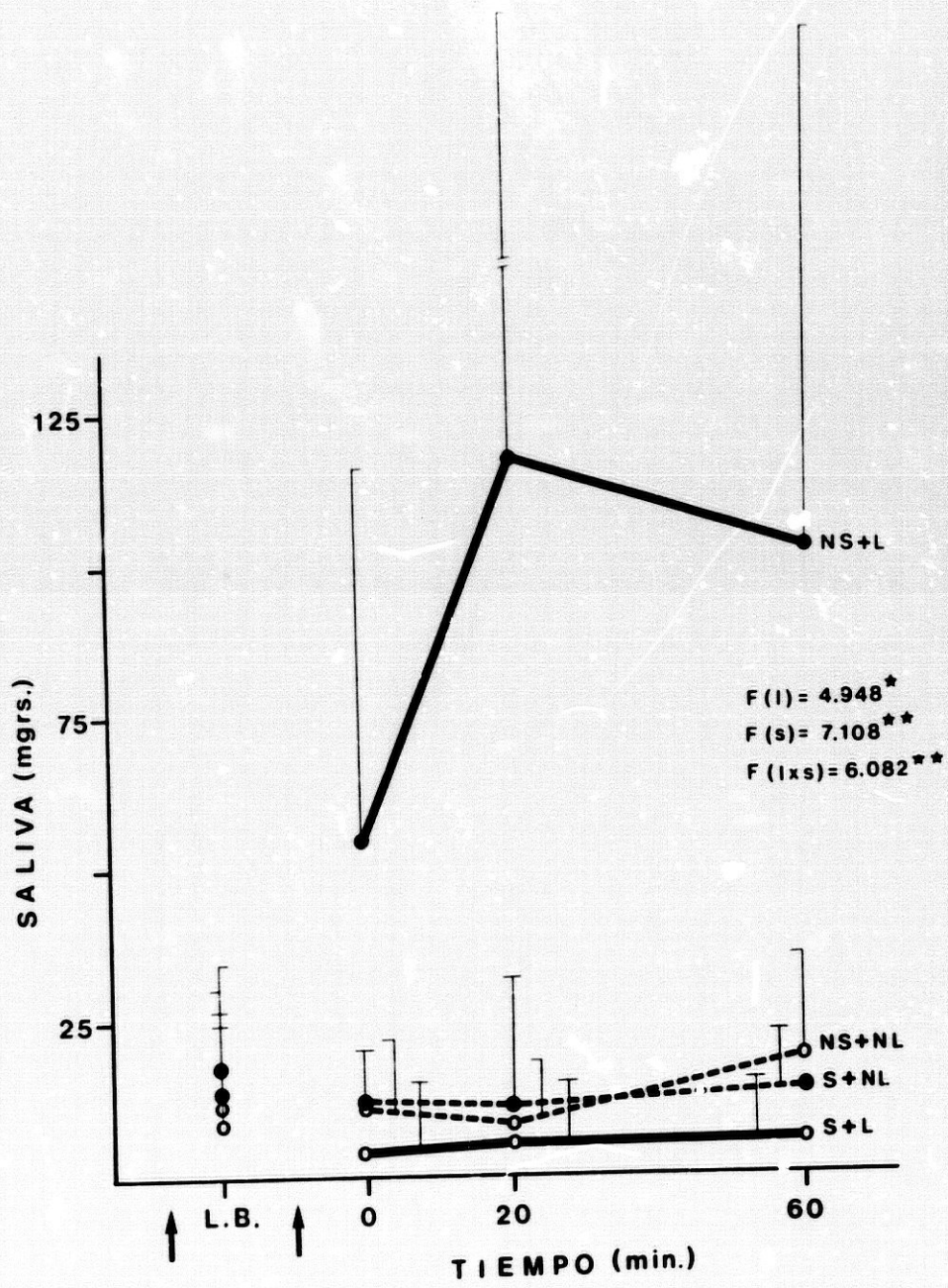


FIGURA 49

Cantidad media total de saliva secretada por el grupo de No Sección+ Lesión (NS+L), No Sección+No Lesión (NS+NL), Sección+Lesión (S+L) y Sección+No Lesión (S+NL) durante la hora siguiente a las lesiones. Nivel de significación como en figura 11.

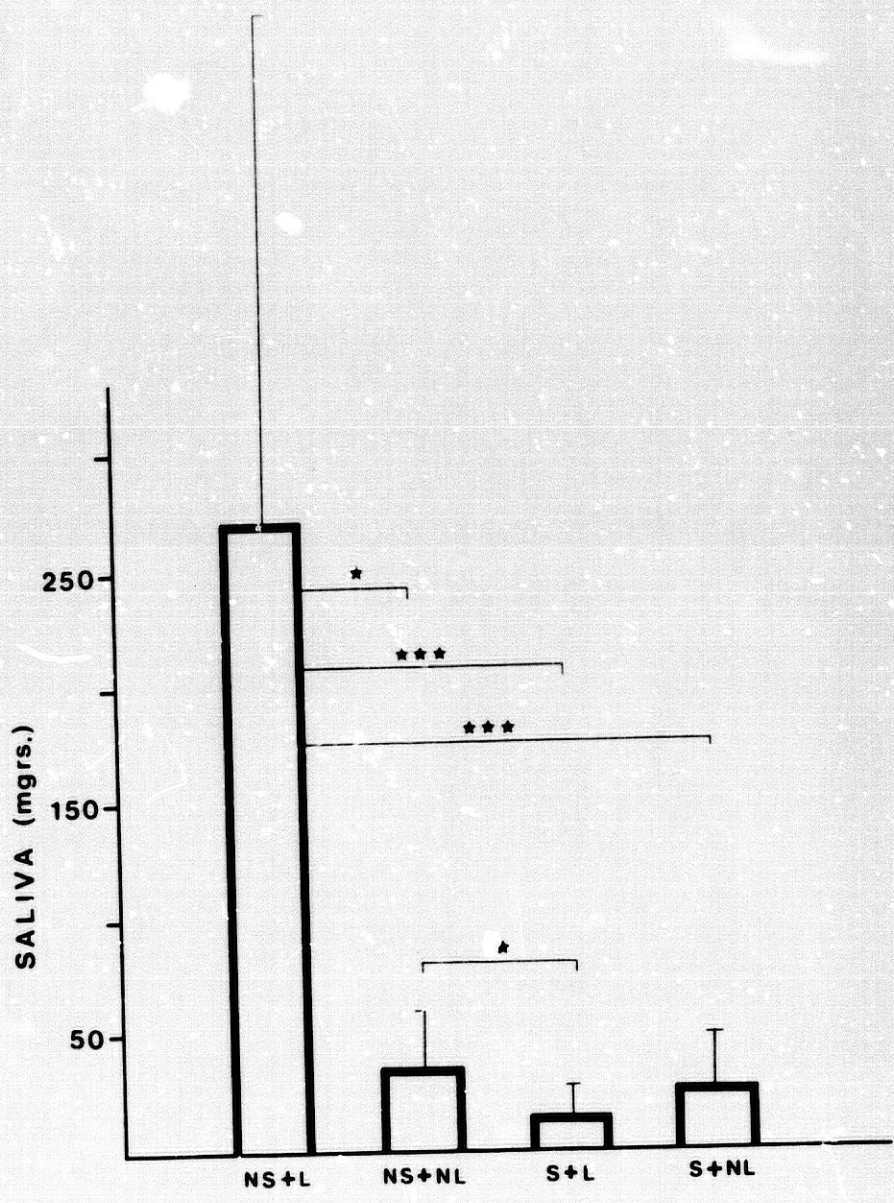


FIGURA 50

Cantidad media de saliva secretada por los distintos grupos empleados en este experimento a lo largo de los cuatro puntos de medición de que constaba el presente estudio. En A: cantidad media de saliva registrada en los cuatro grupos durante la línea base. En B: a los "0 minutos". En C: a los "20 minutos". En D: a los "60 minutos". Abreviaturas: véase figura 49. Nivel de significación como en figura 11.

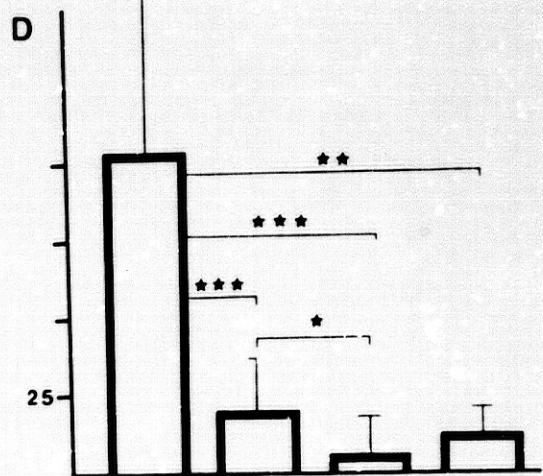
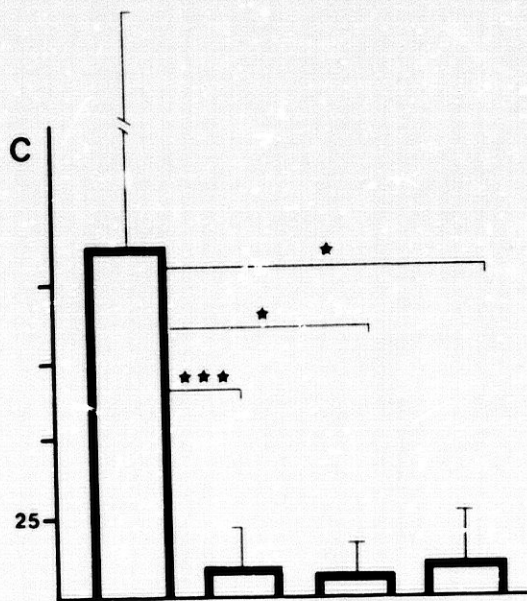
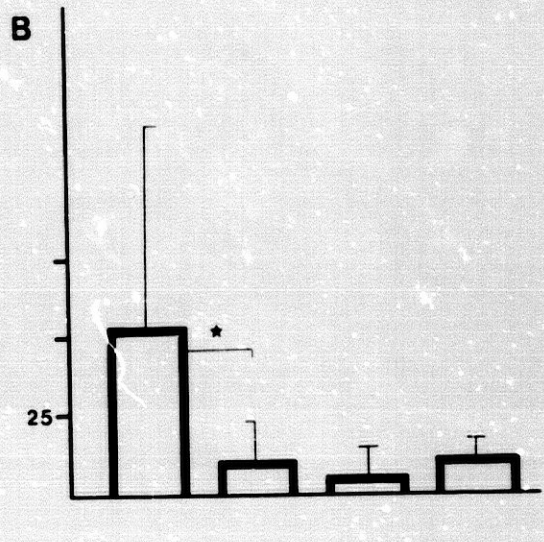
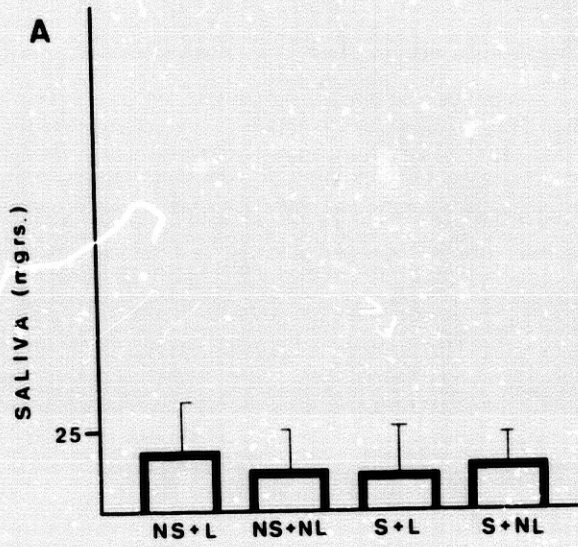


TABLA XXXV

EXPERIMENTO Nº 12: CANTIDAD MEDIA DE SALIVA (MGRS.) SECRETADA POR EXPERIMENTALES Y CONTROLES ANTES DE LA LESION Y DURANTE LOS TRES PUNTOS POSTOPERATORIOS DE MEDIDA.

		SECCION O NO SECCION		LESION O NO LESION		
		↓	↓			
Tiempo:		L.B.	0	20	60	TOTAL
S+L	\bar{x}	7.50	3.75	6.25	6.25	16.25
	SD	8.86	7.44	7.44	7.44	15.05
NS+L	\bar{x}	15.00	53.57	115.71	103.57	272.85
	SD	15.06	69.90	128.04	90.94	247.55
NS+NL	\bar{x}	10.00	10.00	7.50	20.83	38.33
	SD	11.28	12.06	9.65	17.81	23.29
S+NL	\bar{x}	11.66	10.00	8.33	10.00	28.33
	SD	9.83	6.32	16.02	6.32	20.41

TABLA XXXVI

EXPERIMENTO Nº 12: ANOVA MIXTO 2x2x3. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)	36944.884	1	36944.884	4.948*
B (Sección)	53072.580	1	53072.580	7.108**
AxB	45408.590	1	45408.590	6.082**
s/AB	268774.420	36	7465.956	

C (Tiempo)	5731.900	2	2865.950	1.342
AxC	5321.644	2	2690.822	1.260
BxC	5123.274	2	2561.637	1.199
AxBxC	4157.977	2	2078.988	0.973
Cxs/AB	153723.790	72	2135.052	

TABLA XXXVII

EXPERIMENTO Nº 12: ANOVAS FACTORIALES 2x2 CORRESPONDIENTES A CADA UNO DE LOS PUNTOS DE MEDIDA POSTOPERATORIOS. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

TIEMPO: 0 minutos

FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)	3126.846	1	3126.846	1.713
B (Sección)	5572.179	1	5572.179	3.052
AxB	5572.090	1	5572.090	3.052
s/AB	65708.930	36	1825.248	

TIEMPO: 20 minutos

FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)	25286.692	1	25286.692	4.217*
B (Sección)	26492.078	1	26492.078	4.418*
AxB	27307.911	1	27307.911	4.554*
s/AB	215838.700	36	5995.519	

TIEMPO: 60 minutos

FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)	14007.543	1	14007.543	4.518*
B (Sección)	26258.508	1	26258.508	8.470***
AxB	16793.734	1	16793.734	5.417*
s/AB	111600.600	36	3100.016	

FIGURA 51

Frecuencia media de bebida registrada en cada uno de los cuatro grupos empleados en este experimento a lo largo de la línea base y durante el periodo experimental postoperatorio. La flecha superior indica el momento de la sección de los nervios salivatorios y de la lesión cerebral. Abreviaturas como en figura 48. Nivel de significación como en figura 11.

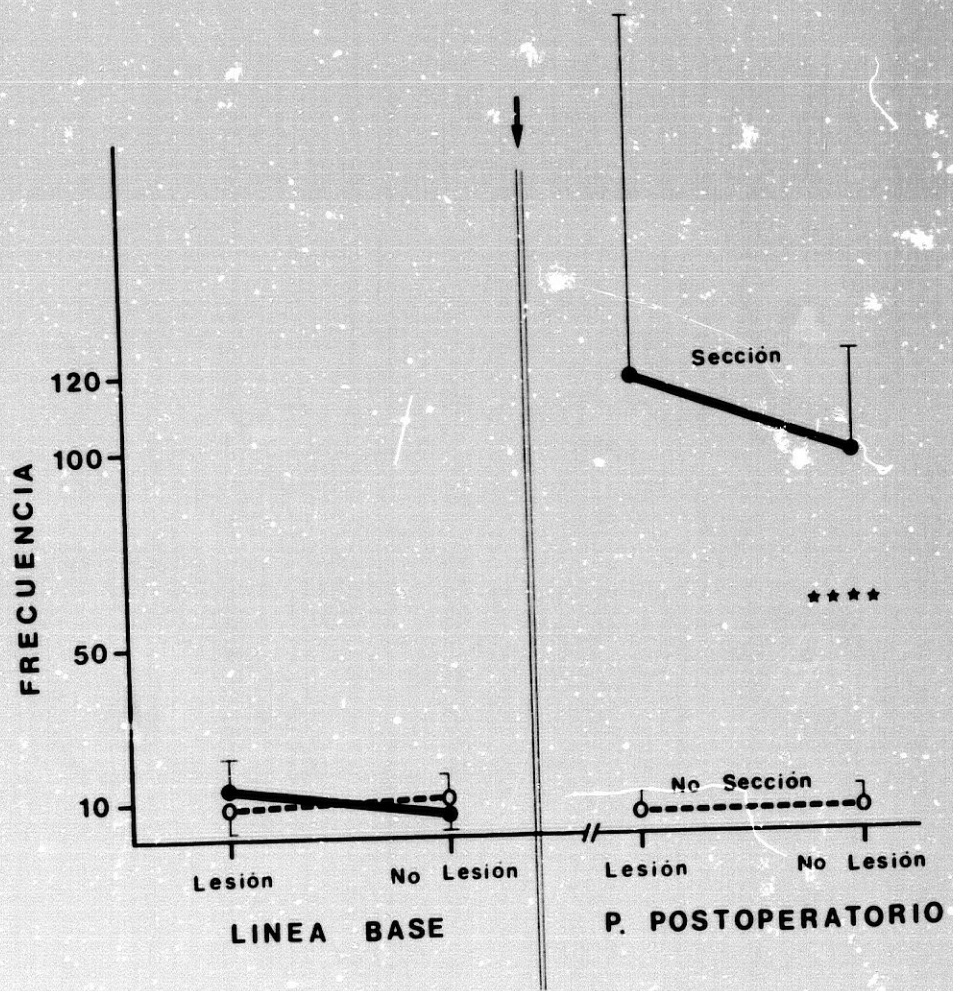


TABLA XXXVIII

EXPERIMENTO Nº 12: FRECUENCIA MEDIA DE BEBIDA REGISTRADA DURANTE LA LINEA BASE Y EN EL DIA DE PRUEBA DEL PERIODO POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

		Línea Base	P. Postoperat.
S+L	\bar{x}	15.25	113.37
	SD	7.64	89.41
NS+L	\bar{x}	7.50	7.21
	SD	3.03	4.22
NS+NL	\bar{x}	10.41	9.00
	SD	5.28	4.76
S+NL	\bar{x}	8.66	93.83
	SD	4.27	24.78
F Sección		3.140	49.535****
F Lesión		1.181	0.427

TABLA XXXIX

EXPERIMENTO Nº 12: ANOVAS FACTORIALES 2x2 CORRESPONDIENTES A LA FRECUENCIA DE BEBIDA. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

LINEA BASE

	FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)		30.442	1	30.442	1.181
B (Sección)		80.892	1	80.892	3.140
AxB		202.588	1	202.588	7.865***
s/AB		927.260	36	25.757	

PERIODO POSTOPERATORIO

	FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)		707.318	1	707.318	0.427
B (Sección)		81891.269	1	81891.269	49.535****
AxB		1021.403	1	1021.403	0.617
s/AB		59515.060	36	1653.196	

FIGURA 52

Cantidad media de agua bebida por cada uno de los cuatro grupos empleados en este experimento durante las dos horas de exposición a comida seca correspondientes al día de prueba pre y postoperatorio. La flecha superior indica el momento de la sección de los nervios salivatorios y de la lesión cerebral. Véanse abreviatura en la figura 48. Nivel de significación como en figura 11.

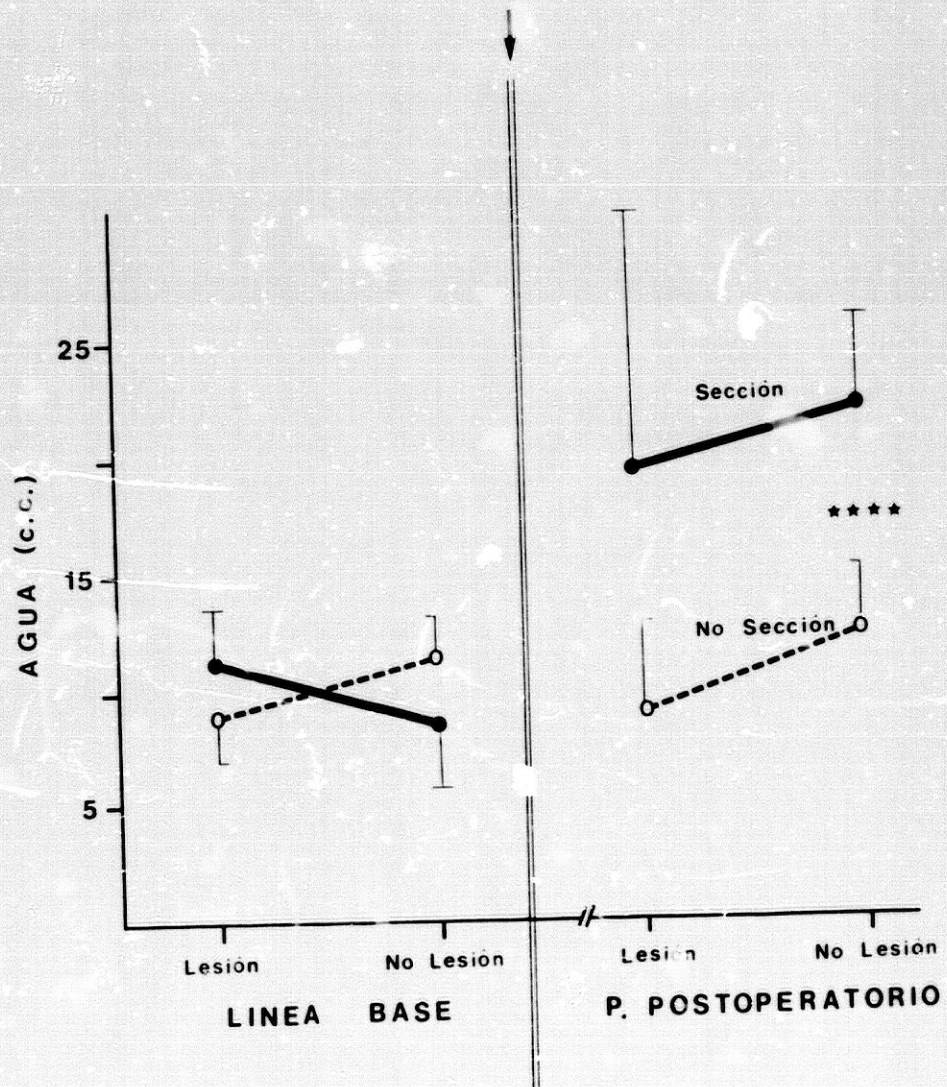


TABLA XL

EXPERIMENTO Nº 12: CANTIDAD DE AGUA (c.c.) BEBIDA DURANTE LA LINEA BASE Y EN EL DIA DE PRUEBA DEL PERIODO POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

		Línea Base	P. Postoperat.
S+L	\bar{x}	11.50	19.25
	SD	2.56	10.00
NS+L	\bar{x}	9.14	9.42
	SD	1.95	3.75
NS+NL	\bar{x}	11.58	12.66
	SD	1.67	1.92
S+NL	\bar{x}	9.00	22.33
	SD	2.19	4.80
F Sección		0.025	26.985****
F Lesión		0.002	2.835

TABLA XLI

EXPERIMENTO Nº 12: ANOVAS FACTORIALES 2x2 CORRESPONDIENTES A LA CANTIDAD DE AGUA (c.c.) BEBIDA. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

LINEA BASE

	FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)		0.0089	1	0.0089	0.002
B (Sección)		0.107	1	0.107	0.025
AxB		54.730	1	54.730	13.093****
s/AB		150.720	36	4.180	

PERIODO POSTOPERATORIO

	FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)		89.710	1	89.710	2.835
B (Sección)		853.737	1	853.737	26.985****
AxB		0.057	1	0.057	0.001
s/AB		1138.940	36	31.637	

FIGURA 53

Longitud media de la respuesta de bebida registrada en cada uno de los cuatro grupos empleados en este experimento a lo largo de la línea base y durante el periodo experimental postoperatorio. La flecha superior indica el momento de la sección de los nervios salivatorios y de la lesión cerebral. Véanse abreviaturas en la figura 48. Nivel de significación como en figura 11.

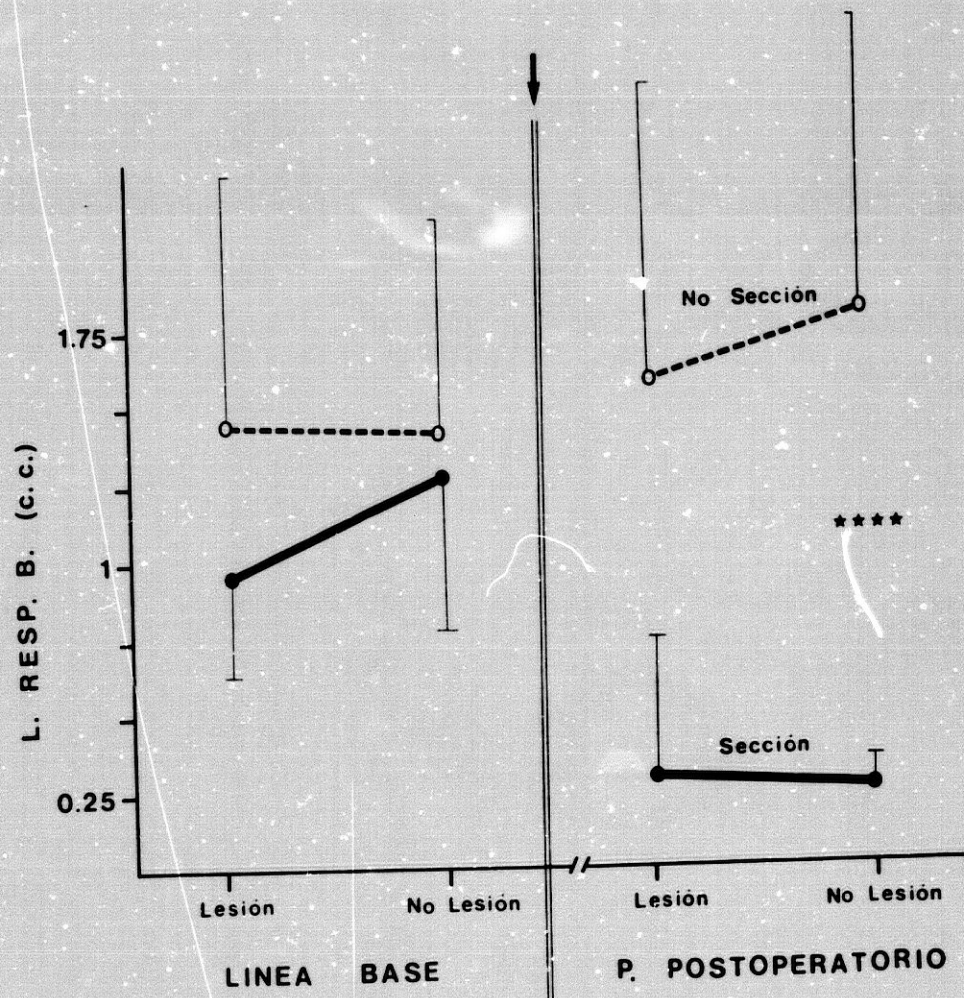


TABLA XLII

EXPERIMENTO Nº 12: LONGITUD MEDIA DE LA RESPUESTA DE BEBIDA (c.c.) CORRESPONDIENTE A LA FASE DE LINEA BASE Y AL PERIODO POSTOPERATORIO. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

		Línea Base	P. Postoperat.
S+L	\bar{x}	0.89	0.39
	SD	0.32	0.40
NS+L	\bar{x}	1.45	1.54
	SD	0.70	0.96
NS+NL	\bar{x}	1.39	1.76
	SD	0.68	0.88
S+NL	\bar{x}	1.24	0.24
	SD	0.54	0.03
F Sección		2.830	24.658****
F Lesión		0.429	0.013

TABLA XLIII

EXPERIMENTO Nº 12: ANOVAS FACTORIALES 2x2 CORRESPONDIENTES A LA LONGITUD MEDIA DE LA RESPUESTA DE BEBIDA. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

LINEA BASE

	FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)		0.183	1	0.183	0.429
B (Sección)		1.206	1	1.206	2.830
AxB		0.407	1	0.407	0.955
s/AB		15.340	36	0.426	

PERIODO POSTOPERATORIO

	FV	SC	gl	MC	F
A (Lesión)		0.009	1	0.009	0.013
B (Sección)		16.250	1	16.250	24.658****
AxB		0.228	1	0.228	0.345
s/AB		23.740	36	0.659	

FIGURA 54

Microfotografía de un corte frontal de la región bulbopontina en el que se observa bilateralmente el centro de las lesiones efectuadas en un animal experimental representativo perteneciente al grupo de S+L (Rata nº 245. Total saliva: 10 mgrs.). Localización anteroposterior a -2.4 mm. posterior al meato auditivo, según el atlas neuroanatómico de Pellegrino et al. (1979). Véanse abreviaturas en Apéndice. Ampliación x10.

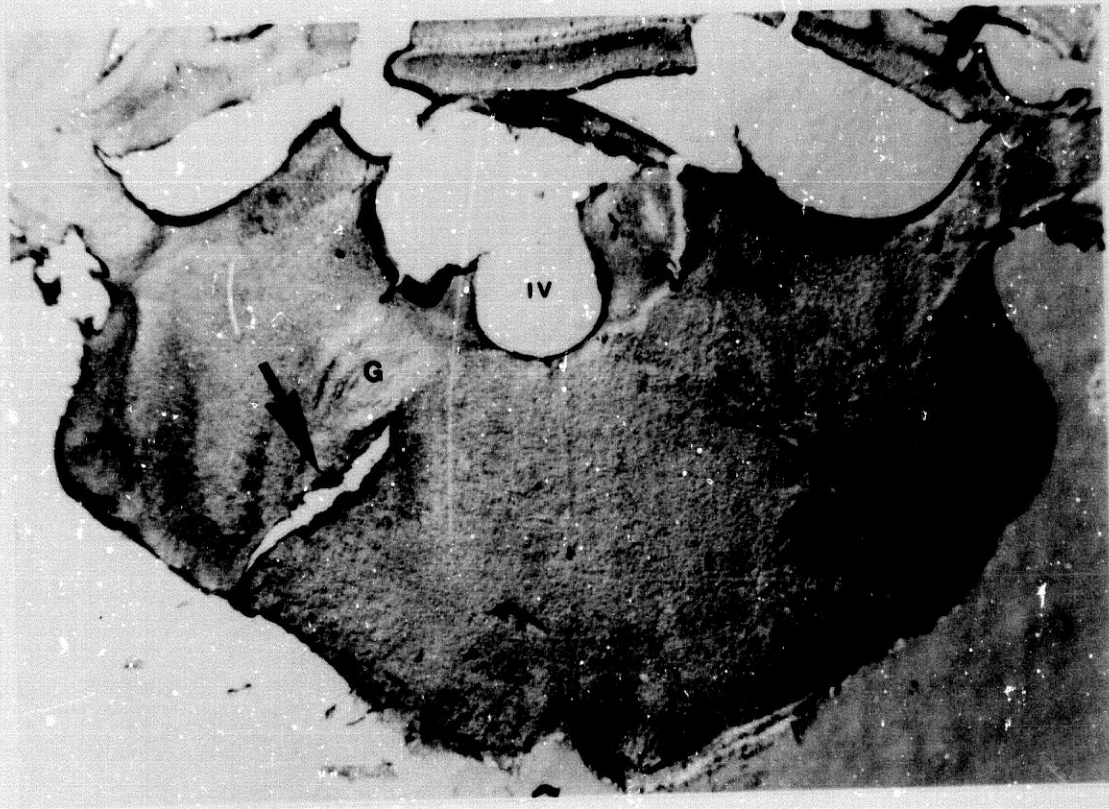
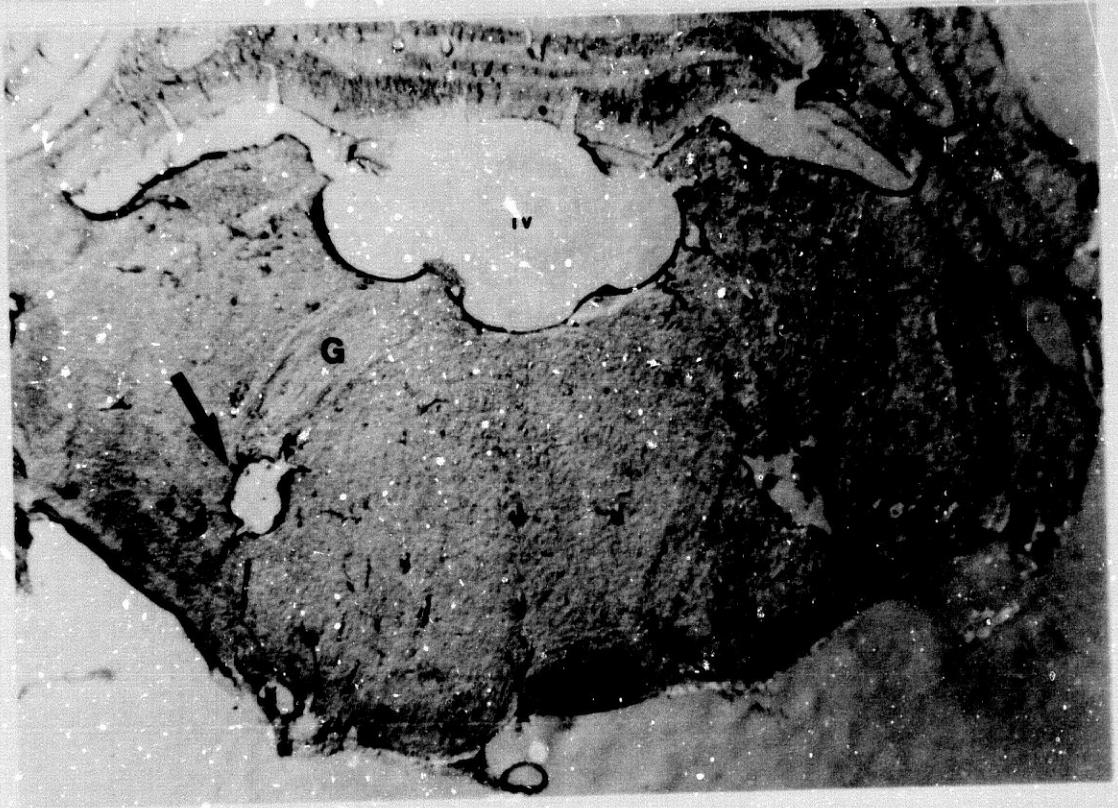
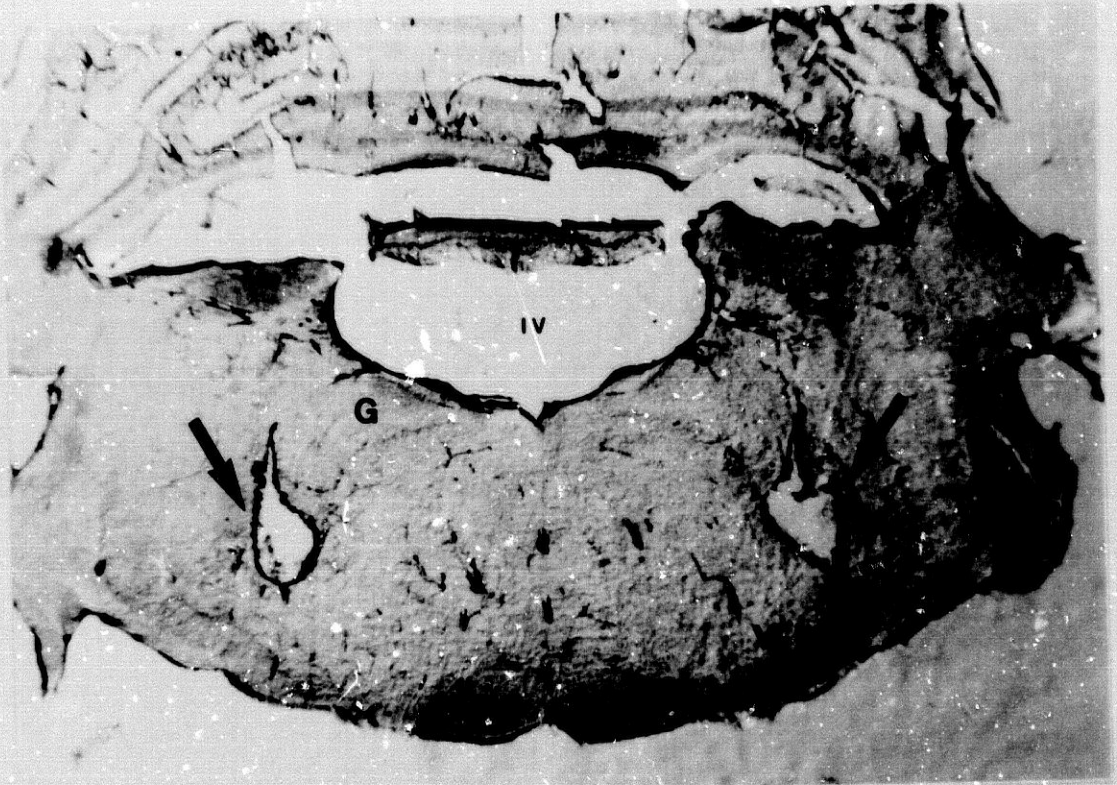


FIGURA 55

Microfotografía de dos cortes frontales consecutivos de la región bulbopontina en los que se observa bilateralmente el centro de las lesiones efectuadas en un animal experimental representativo perteneciente al grupo NS+L (rata nº 271, total saliva: 100 mgrs.). El corte superior se encuentra a -2.4 mm. posterior al meato auditivo y el inferior a -2.2 mm. posterior. Véanse abreviaturas en Apéndice. Localización realizada según el atlas neuroanatómico de Pellegrino et al. (1979). Ampliación x10.



DISCUSION

A modo de síntesis, y según indican los resultados obtenidos en la presente serie experimental, la lesión de las estructuras nerviosas periféricas que transcurren por el oído medio con dirección a las glándulas salivales, parece provocar un profundo déficit salival análogo al ya descrito con antelación en los capítulos I y II. Efectivamente, la sección de dichos sistemas secretomotores, induce un modelo prandial de bebida característico, el cual se encuentra asociado exclusivamente al consumo de alimento seco. En esta ocasión la prandialidad desarrollada por los animales provocaba un efecto polidíptico significativo dependiente, igualmente, del consumo de alimento seco. Por el contrario, durante las 22 horas de privación alimenticia, los sujetos experimentales manifestaban un comportamiento adíptico, siempre y cuando hubiesen consumido alimento seco a lo largo de las 2 horas de presentación de comida estipuladas por el programa de privación. Sin embargo, la cantidad de agua postprandial bebida durante las 22 horas siguientes a la ingestión de comida húmeda fue equivalente en experimentales y controles.

Asimismo, los sujetos experimentales correspondientes al primer experimento de este capítulo presentaban a lo largo de los días de prueba del periodo postoperatorio una cantidad de residuos alimenticios significativamente superior a la medida en controles.

Como indica el experimento nº 12, este mismo sistema periférico parece mediar la secreción salival observada tras la activación neuronal del área Parvocelular bulbopontina. De este modo, tal y como se expuso en el apartado de "Resultados" del segundo experimento de la presente serie, la sección de los axones secretomotores que transcurren por el oído medio bloquea la secreción salival demostrada en capítulos previos como resultado de la estimulación de la región parvocelular del Tronco Cerebral. Este hecho sugiere la relevancia de dicho sistema neural periférico como elemento mediador entre los somas salivatorios troncoencefálicos y las glándulas salivales.

En efecto, de los cuatro grupos utilizados en dicho experimento, los animales del grupo S+L secretaron durante la hora siguiente a la cirugía estereotáxica una cantidad de saliva inferior a la observada en los dos grupos controles no lesionados. En uno de estos casos (NS+NL versus S+L), los animales a los que se les seccionaron los nervios secretomotores a su paso por la caja timpánica conjuntamente a la activación

bulbopontina (S+L), secretaron una magnitud de saliva significativamente inferior a la registrada en las ratas pertenecientes al grupo NS+NL. Por su parte, los animales asignados a la condición de no sección que fueron lesionados electrolíticamente, presentaron durante el periodo global de medida una respuesta salival significativamente superior a cualquiera de los 3 grupos señalados más arriba. Así, pues, el efecto central de dicho experimento viene ilustrado por la presencia de una potente y significativa interacción entre las dos variables manipuladas en este estudio: la activación troncoencefálica sólo evoca secreción salival dependiendo de que los sujetos hayan sido asignados a la condición de no sección. Las ratas con daño en el oído medio nunca presentaron una respuesta salival significativamente superior a la observada en controles, pese a la estimulación central de la misma zona troncoencefálica.

Al considerar aisladamente la respuesta salival en cada uno de los tres puntos postoperatorios de medida, la interacción antes indicada sigue manteniéndose en los resultados registrados durante el "tiempo 20" y el "tiempo 60", lo que demuestra, una vez más, el efecto bloqueante de la sección de los nervios intrauriculares sobre la secreción salival evocada desde el área Parvocelular troncoencefálica.

En relación a las distintas alteraciones en el comportamiento nutritivo y de ingestión de agua detectadas en los animales con daño en el oído medio pertenecientes al experimento nº 11, existen numerosas pruebas que demuestran claramente que tales modificaciones conductuales son debidas a un profundo déficit en secreción salival. Así, tanto la prandialidad observada en dichos animales como la minúscula cantidad de agua tomada por respuesta de bebida, son patrones comportamentales asociados exclusivamente a sujetos con un profundo déficit salivatorio parasimpático (Chapman y Epstein, 1970; Kissileff, 1969c).

Por otra parte, en presencia de comida húmeda, tanto la prandialidad como el resto de los parámetros registrados en los animales experimentales de este undécimo experimento, alcanzan valores similares a los medidos en los sujetos controles, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Este hecho indica con claridad la existencia de un elevado déficit salivatorio en los sujetos lesionados en el oído medio, el cual es eliminado en su totalidad tan pronto como la cavidad oral de los animales experimentales es hidratada mediante un agente lubricante exógeno, tal como la dieta líquida.

La elevada polidipsia manifestada por las ratas experimentales del estudio comentado constituye, igualmente, otro aspecto característico del comportamiento de dichos sujetos que sugiere la existencia de un profundo déficit en secreción salival. Efectivamente, al igual que la prandialidad, dicha conducta ha sido repetidamente observada por numerosos autores solamente tras la extirpación de los tres pares de glándulas salivales mayores (Epstein et al., 1964; Kissileff, 1969a; Stricker, 1970). De hecho, la sed prandial desarrollada bajo estas condiciones es resultado de la elevada frecuencia de bebida observada en los animales desalivados (Kissileff, 1970). En estos casos se considera que la mayor parte del agua bebida durante el consumo de alimento seco está regulada por factores no homeostáticos, tales como la ausencia de saliva en la cavidad oral. Así, pues, la polidipsia desarrollada por estos sujetos es independiente del nivel de hidratación orgánico (Kissileff, 1969a y b).

En efecto, a partir de los datos obtenidos en el experimento nº 11, parece poder descartarse la posibilidad de que la elevada polidipsia presente en los sujetos experimentales de dicho estudio sea debida a una alteración en cualquiera de los mecanismos homeostáticos normalmente implicados en la regulación de fluidos. Todo lo contrario, los sujetos experimentales son muy sensibles al exceso de agua bebida durante los días de prueba postoperatorios en presencia de comida seca. De hecho, durante las 22 horas de privación de alimento seco los animales con daño en el oído medio beben una cantidad de agua significativamente inferior a la observada en sujetos controles, resultados que sugieren la puesta en funcionamiento de un mecanismo de compensación homeostático con el fin de mantener dentro de límites fisiológicos el nivel de hidratación orgánico. Así, pues, la adipsia nocturna observada en tales animales experimentales demuestra que los sistemas homeostáticos implicados en la regulación de fluidos son capaces de detectar un exceso de agua corporal y poner los medios necesarios a fin de compensar dicha sobrehidratación. Por tanto, puesto que los mecanismos homeostáticos reguladores del equilibrio hídrico funcionan en estos sujetos adecuadamente, la polidipsia característica detectada en las ratas seccionadas debe venir determinada por factores no homeostáticos. Dado que la comida húmeda eliminaba tal efecto, parece razonable admitir que dicho comportamiento sea regulado por la sequedad oral resultante de un profundo déficit salival.

A pesar del efecto polidíptico comentado anteriormente, el me-

canismo de compensación presente en las ratas con daño en el oído medio permite que la cantidad de agua bebida por estos sujetos experimentales a lo largo de todo un día no difiera significativamente de la registrada en los sujetos controles. No obstante, y dado el pequeño excedente de agua que diariamente se va acumulando a favor de los animales experimentales, dichas diferencias sí alcanzan el nivel de significación cuando se considera el agua total bebida diariamente por ambos grupos durante los tres días postoperatorios de prueba correspondientes a la fase de comida seca.

Así, pues, en resumen, a largo plazo (durante los días 32, 33 y 34) los sujetos experimentales son incapaces de controlar su nivel de hidratación orgánica dentro de unos márgenes equivalentes al observado en controles, debido a la pequeña acumulación de agua prandial que día a día se va produciendo; en cambio, a corto plazo (un día) los mecanismos homeostáticos de estos animales experimentales sí parecen compensar el exceso prandial de agua, manteniendo el nivel de hidratación orgánica dentro de límites adecuados.

Como ya se demostró a lo largo del capítulo I, la magnitud de residuos alimenticios depositados sobre el suelo de la caja experimental representa un índice fiable a partir del cual puede inferirse la existencia de un déficit salival parcial o total. Así, pues, y dado el demostrado déficit salivatorio observado en las ratas seccionadas en el experimento nº 11 de la presente serie, es probable que el déficit consumatorio existente en dichos animales sea también consecuencia directa de la sequedad oral que tales sujetos padecen. En apoyo de esta última idea, puede argumentarse que la cantidad de alimento seco consumido por las ratas experimentales a lo largo de la fase de prueba postoperatoria es similar a la observada en controles, hecho que hace improbable la existencia de un déficit sensorial o motor por daño del Trigémino (V par craneal).

En efecto, aunque cualquiera de los déficits asociados al nervio Trigémino podría provocar una conducta consumatoria ineficaz semejante a la demostrada en el experimento nº 11 de este capítulo, dicho fenómeno suele presentarse unido a una profunda afagia, que desaparece tardíamente (Zeigler, 1983).

Por otra parte, periféricamente las fibras sensoriales y motoras pertenecientes al Trigémino que inervan la región oral y perioral no transcurren a través de la ruta anatómica asociada al oído medio (Bro-

dal, 1981), lo que hace todavía más improbable cualquier explicación del efecto aquí comentado como un caso más del Síndrome del Trigémino. Estos datos, por tanto, parecen descartar cualquier otra posibilidad que no sea un déficit salivatorio como explicación de la elevada magnitud de restos alimenticios producidos por los animales seccionados en el experimento nº 11.

En resumen, pues, todos y cada uno de los distintos índices comportamentales anteriormente discutidos indican la existencia de un profundo déficit en secreción salival asociado a aquellos sujetos con lesión en el oído medio. La mayoría de los fenómenos demostrados, sugieren que la desalivación existente en las ratas experimentales debe haber afectado tanto a las glándulas submandibulares-sublinguales como a las parótidas. De no aceptarse la posibilidad antes señalada, sería difícil explicar por qué los sujetos seccionados presentan una marcada prandialidad unida a una polidipsia significativa regulada no-homeostáticamente.

La cuestión central planteada por los resultados anteriormente discutidos gira en torno a los posibles mecanismos neurales que las lesiones mecánicas restringidas al oído medio han debido dañar, dando lugar a los fenómenos ya señalados.

Fuesto que el tratamiento quirúrgico aplicado a los animales experimentales del estudio nº 11 provoca un profundo déficit salivatorio, lógicamente la inserción de las barras auditivas ha debido seccionar axones secretomotores salivatorios, los cuales se sabe discurren a través de la pared posterior e inferior de la caja del tímpano en dirección hacia sus ganglios respectivos. Concretamente, las fibras salivatorias asociadas anatómicamente a este nivel periférico son la cuerda del tímpano y el nervio timpánico del IX par craneal (Nomura y Mizuno, 1981 y 1982; Brodal, 1981). Las fibras simpáticas salivatorias postganglionares, cuyos cuerpos celulares están circunscritos en el Ganglio Cervical Superior, transcurren periféricamente hacia las glándulas salivales siguiendo una ruta anatómica muy diferente a la recorrida por los nervios parasimpáticos.

Efectivamente, en primer lugar, el propio Ganglio Cervical Superior se localiza en una zona significativamente alejada de la región intervenida quirúrgicamente en el undécimo experimento de este capítulo. Así, dicho ganglio se sitúa lateralmente a la segunda y tercera vértebras cervicales, a la altura del ángulo de la mandíbula (Kahle et al.,

1977).

En segundo lugar, de las diversas fibras eferentes emitidas por este ganglio, sólo la rama anterior presenta funciones salivatorias terminando en las glándulas salivales. Estos ramales anteriores alcanzan las glándulas siguiendo la arteria carótida externa, la cual irriga las distintas regiones de la cara. Concretamente, el plexo facial de esta rama anterior inerva, entre otras estructuras, las glándulas submandibulares. Por su parte, las fibras secretomotoras simpáticas que inervan las glándulas parótidas alcanzan estas estructuras a través de las arterias parótidas (Testut y Latarjet, 1974).

Así, pues, dada la lejanía anatómica entre una y otra ruta periférica seguida por cada una de las ramas principales del sistema nervioso autónomo encargadas de la inervación de las glándulas salivales, parece extremadamente improbable que la intervención quirúrgica centrada sobre el oído medio haya afectado simultáneamente a ambos sistemas eferentes. Más bien, y aunque a lo largo del primer experimento del presente capítulo no se realizó ningún tipo de comprobación histológica, existen numerosas pruebas que señalan a la cuerda del tímpano y al nervio timpánico, como las estructuras periféricas responsables de los distintos déficits salivatorios descritos anteriormente. De este modo, mediante un procedimiento quirúrgico similar al empleado en este capítulo, diversos autores parecen haber seccionado en ratas a este nivel del oído los nervios preganglionares parasimpáticos mencionados líneas más arriba (véase, por ejemplo, Stricker, 1970; Nicholson y Severin, 1981). Por otra parte, estudios anatómicos han delineado con gran exactitud las zonas intrauriculares exactas por las que discurren dichos axones secretomotores (Testut y Latarjet, 1974; Brodal, 1981).

El hecho de que la sección de los nervios salivatorios mencionados anteriormente produzca los mismos déficits salivales observados en capítulos precedentes tras la lesión del área Parvocelular y la consiguiente denervación parotídea (experimentos nº 3 y 6), sugiere que dicho sistema salivatorio intrauricular media la actividad secretora generada en la Formación Reticular troncoencefálica. Sin embargo, como señalan los resultados de este cuarto capítulo, no sólo la prandialidad alcanza valores más elevados que los observados en el experimento nº 3 y nº 6, sino que hace su aparición un nuevo fenómeno: la polidipsia regulada por factores no homeostáticos.

Este hecho puede explicarse con facilidad considerando que la sección de los nervios salivatorios parasimpáticos que cursan a través del oído medio, evoca un mayor grado de desalivación que aquel observado sumando los efectos centrales y periféricos descritos durante los capítulos I y II, resultados lógicos si se tiene en cuenta que la lesión parvocelular no suele dañar la totalidad del n.S.s. (véase experimento nº 7).

La sección de los axones secretomotores periféricos comentados no sólo induce los mismos déficits salivatorios a largo plazo ya demostrados tras la intervención cerebral realizada en capítulos anteriores, sino que bloquea también la secreción salival repetidamente observada tras la activación parvocelular. Este hecho, pues, apoya claramente la idea de que los nervios salivatorios parasimpáticos que cursan a través del oído medio constituyen la única vía de salida de la información neural generada en la zona Parvocelular con dirección a las glándulas salivales.

En efecto, en los sujetos seccionados, la cantidad total de saliva secretada tras la activación de la región Parvocelular alcanzó valores inferiores a los observados en los tres grupos restantes de animales empleados en dicho decimosegundo experimento. Así, pues, la sección de estas fibras secretoras elimina en su totalidad la respuesta salival, llevándola hasta niveles incluso significativamente inferiores a los registrados en el grupo control que no fue sometido ni a activación cerebral ni a sección periférica. Por tanto, en base a estos datos puede deducirse el escaso carácter simpático de la zona activada por la lesión, al menos con respecto a la cantidad de flujo secretado.

Es más, la pequeña magnitud de saliva submandibular y sublingual y parotídea registrada en los animales empleados en el grupo S+L, demuestra que en dichos sujetos la inserción de las barras auditivas hasta el oído medio ha debido de seccionar tanto la cuerda del tímpano como el nervio timpánico. Efectivamente, si alguna de estas estructuras parasimpáticas preganglionares no hubiera sido seccionada, los sujetos pertenecientes al grupo S+L hubieran secretado una cantidad global de saliva significativamente superior a la observada en su grupo control S+NL. Así, por ejemplo, suponiendo que la intervención periférica hubiese seccionado exclusivamente la cuerda del tímpano, la estimulación de la Formación Reticular Parvocelular bulbopontina habría evocado un efecto secretor sig-

nificativo, dada la influencia que este nivel troncoencefálico ejerce sobre somas salivatorias parotídeas (véase experimento nº 9). Del mismo modo, la sección del nervio timpánico no afectando a la cuerda del tímpano, daría lugar a una respuesta secretora submandibular-sublingual significativa tras la activación reticular troncoencefálica (véase experimento nº 5).

En resumen, dada la ausencia de un efecto secretor significativo entre el grupo S+L y cualquiera de los otros dos grupos controles restantes, puede interpretarse que la operación quirúrgica llevada a cabo en el oído medio bloquea la respuesta salival observada normalmente tras la estimulación Parvocelular, debido a la sección conjunta de la cuerda del tímpano y del nervio timpánico. Además, los sujetos seccionados intrauricularmente en dicho experimento, con independencia de que hubieran sido lesionados cerebralmente o no, manifiestan sed prandial, hecho que como se discutió anteriormente parece sugerir la sección de ambas estructuras periféricas. Por su parte, la lesión del área Parvocelular aisladamente no provoca a largo plazo prandialidad ni polidipsia, lo que demuestra la ausencia de un déficit salivatorio global en este último caso.

Así, pues, el efecto secretor obtenido en el decimosegundo experimento de este trabajo no depende exclusivamente de la estimulación del área Parvocelular del Tronco Cerebral, como hasta ahora venía ocurriendo en los distintos experimentos de este tipo presentados a lo largo de los tres primeros capítulos, sino también de que el sistema neural periférico intrauricular que canaliza la información central hacia las glándulas salivales se halle intacto. Por tanto, sólo en aquellos casos en los que la estimulación troncoencefálica se efectúa en animales no seccionados a nivel intrauricular, puede observarse una respuesta salival significativamente superior a la registrada en cualquiera de los grupos controles. Esta interacción entre las dos variables quirúrgicas manipuladas en el experimento ahora comentado, alcanza en los dos últimos puntos postoperatorios de medida el nivel de significación, lo que muestra, una vez más, la necesidad de una inervación parasimpática funcionalmente intacta a fin de que la estimulación troncoencefálica pueda alcanzar las glándulas salivales.

Pese a las claras diferencias estadísticas en secreción salival existentes entre los dos grupos lesionados cerebralmente, dicho efecto no

puede ser atribuido a la activación de áreas troncoencefálicas diferentes en cada uno de los grupos arriba señalados. Efectivamente, como ya se indicó en la sección de "Resultados" del experimento nº 12, la zona bulbopontina activada tanto en el grupo de S+L como en el de NS+L, se corresponde estrechamente con la Formación Reticular Parvocelular bulbopontina. Este hecho apoya aún más la conclusión expuesta en párrafos anteriores, que señalaba la importancia decisiva de los nervios intrauriculares en la modulación de la secreción salival de origen troncoencefálico.

Asimismo, y puesto que la zona troncoencefálica activada en los dos grupos lesionados electrolíticamente a lo largo del presente estudio coincide con aquella manipulada en capítulos precedentes, puede concluirse que, al igual que en las series experimentales previas, en esta ocasión también se han activado de modo específico y directo somas salivatorias (véase, por ejemplo, "Discusión" del capítulo I).

Resumiendo las aportaciones fundamentales de este capítulo, los nervios salivatorios intrauriculares constituyen las estructuras neurales periféricas directamente implicadas en la canalización hacia las propias glándulas salivales de la actividad secretora generada en la Formación Reticular Parvocelular. Así, la sección de estos sistemas periféricos bloquea tanto la secreción submandibular-sublingual como la parotídea demostrada hasta ahora tras la activación parvocelular (experimento nº 12). Asimismo, la interrupción de dichos axones secretomotores reproduce la prandialidad observada tras las lesiones troncoencefálicas (experimento nº 11). Por tanto, y dado que a través de la zona intrauricular lesionada mecánicamente en los experimentos de este capítulo transcurren los nervios parasimpáticos preganglionares salivatorios, puede concluirse que dichas estructuras periféricas median los distintos fenómenos secretores descritos hasta ahora como resultado de la lesión del área Parvocelular.

CAPITULO V

NEUROFARMACOLOGIA DE LA SECRECION SALIVAL EVOCADA POR ESTIMULACION TRONCOENCEFALICA.

.Introducción

.Experimento nº 13

Método

Sujetos

Cirugía

Procedimiento experimental

Histología

Análisis de los datos

Resultados

.Discusión

INTRODUCCION

Hasta ahora se ha demostrado que el área Parvocelular troncoencefálica constituye un centro secretor implicado, fundamentalmente, en la modulación de la actividad salivatoria de las glándulas submandibulares y sublinguales. Asimismo, las influencias secretoras generadas en la Formación Reticular Parvocelular bulbopontina cursan periféricamente en dirección glandular, a través de la ruta secretomotora asociada al oído medio.

El objetivo del presente capítulo es examinar qué mecanismos neurofarmacológicos median el efecto secretor salival demostrado en los capítulos precedentes. De esta forma, los datos que resulten de los experimentos realizados en este quinto capítulo pueden proporcionar información acerca de la naturaleza parasimpática o simpática del sistema cerebro-glandular implicado en dicho efecto secretor.

En efecto, como ya se indicó en el segundo apartado de la Introducción General, las glándulas submandibulares y sublinguales de la rata presentan una doble inervación: parasimpática y simpática. La salivación evocada por los nervios parasimpáticos postganglionares es regulada, fundamentalmente, por la liberación de acetilcolina (Emmelin, 1973; Feldman y Quenzer, 1984).

Por su parte, las influencias secretoras ejercidas por las fibras postganglionares simpáticas sobre las glándulas antes indicadas de la rata, están mediadas tanto por receptores alfa como beta adrenérgicos (Ohlin, 1965). De este modo, la respuesta salival observada tras la estimulación del Ganglio Cervical Superior puede ser reducida en un 50 por ciento, aproximadamente, si alguno de estos sistemas receptores es bloqueado farmacológicamente (Thulin, 1976b). Es más, la respuesta secretora alfa parece depender exclusivamente de los receptores alfa₁ (Elver-

din et al., 1984). Igualmente, la secreción salival beta adrenérgica es regulada por receptores del tipo beta₁ (Thulin, 1972; Medina et al., 1984).

En resumen, si el núcleo Parvocelular de la Formación Reticular bulbopontina ejerce una influencia parasimpática sobre la actividad secretora submandibular-sublingual, el bloqueo farmacológico de las vías simpáticas no debe afectar la respuesta salival habitualmente observada en los capítulos precedentes. Sin embargo, el bloqueo de los receptores colinérgicos glandulares justamente antes de la estimulación troncoencefálica, debería provocar un descenso notable de la secreción global de saliva.

Este quinto capítulo ha sido realizado con la intención de comprobar las distintas hipótesis propuestas en el párrafo anterior.

EXPERIMENTO Nº 13

En el experimento nº 12 se demostró que la sección de los axones secretomotores que siguen la ruta timpánica, bloqueaba en su totalidad la secreción salival observada tras la estimulación reticular. Estas fibras salivatorias intrauriculares están asociadas al sistema parasimpático. Así, pues, cabe suponer que la administración de un antagonista colinérgico con antelación a la activación troncoencefálica, reduzca significativamente la respuesta salival ya demostrada en los capítulos previos como resultado de la activación del área reticular lateral bulbopontina. Por su parte, el bloqueo de los receptores alfa y beta adrenérgicos de las glándulas salivales mediante la administración de antagonistas farmacológicos específicos, debería presentar un efecto prácticamente nulo sobre la actividad secretora salival global provocada centralmente.

El presente experimento fue efectuado con el propósito de comprobar las hipótesis expuestas líneas más arriba.

METODO

Sujetos.

En este experimento se han utilizado 58 ratas macho de la raza Wistar, nacidas y criadas en el Animalario de la Universidad de Granada. Las condiciones medioambientales a que estuvieron sometidos los sujetos, fueron idénticas a las indicadas en este mismo apartado del experimento nº 1. En el día de la cirugía estereotáxica, el peso corporal de los ani-

males osciló entre 280 y 360 gramos.

Cirugía.

Una vez los sujetos eran anestesiados con éter etílico (Quimón, Barcelona), éstos recibían intraperitonealmente una dosis de Tiopental (Pentothal Sódico, Abbott) de 42 mgrs./kgr. Seguidamente, y antes de ser montados en el instrumento estereotáxico, a todos los animales que participaron en el presente estudio se les seccionaron ambos ductos de Stenon, según el procedimiento quirúrgico ya expuesto en el experimento nº 3. De este modo, y puesto que el núcleo Reticular Parvocelular bulbopontino ejerce sus principales influencias sobre las glándulas submandibulares y sublinguales, el registro de la secreción salival quedó restringido a las glándulas ya indicadas. A continuación, las ratas eran colocadas en el instrumento estereotáxico (véase experimento nº 1).

En el presente experimento cada animal recibió dos manipulaciones experimentales (lesión/no lesión y tipo de fármaco administrado i.p.), por lo que los 58 sujetos utilizados fueron asignados aleatoriamente a los siguientes grupos independientes:

- Grupo I: Lesión+Atropina (L+Atr). En los 6 sujetos de este grupo se efectuaron cuatro lesiones electrolíticas en el área Parvocelular de la Formación Reticular bulbopontina. El procedimiento quirúrgico seguido tanto en este como en los grupos siguientes, ya fue descrito a lo largo del experimento nº 1. Sin embargo, a diferencia de experimentos anteriores, en esta ocasión a todos los animales que componían este grupo se les administró intraperitonealmente 5 minutos antes de realizarse la primera lesión electrolítica, una dosis de 1.2 mgrs./kgr. de sulfato de atropina (empresa de productos químicos "Sucesores de J. Escuder", Barcelona) disuelto en agua destilada.

- Grupo II: No Lesión+Atropina (NL+Atr). Los animales de este grupo fueron intervenidos cerebralmente, no efectuándose lesiones electrolíticas. No obstante, 5 minutos antes de introducir intracerebralmente un electrodo control, todas las ratas de este grupo fueron inyectadas intraperitonealmente con 1.2 mgrs./kgr. de sulfato de atropina.

- Grupo III: Lesión+Dihidroergotamina (L+DHG). Estos animales fueron operados cerebralmente según el procedimiento quirúrgico indicado en el Grupo I. Sin embargo, en esta ocasión las ratas eran inyectadas intrape-

ritonealmente 5 minutos antes de realizarse la primera lesión electro-lítica, con 0.6 mgrs./kgr. de dihidroergotamina (Dihyergot, Sandoz, S.A.), un potente bloqueante alfa adrenérgico (Martínez de Victoria y López, 1979a).

- Grupo IV: No Lesión+Dihidroergotamina (NL+DHG). Estos sujetos fueron tratados experimentalmente igual que los animales del grupo anterior. No obstante, en esta ocasión se hizo descender cerebralmente el electrodo, no llegándose a efectuar las lesiones electrolíticas.

- Grupo V: Lesión+Propranolol (L+Pr). Los sujetos de este grupo fueron inyectados intraperitonealmente 5 minutos antes de efectuarse la primera lesión electrolítica con 2.1 mgrs./kgr. de propranolol (Sumial, ICI-Farma), un potente beta bloqueante glandular (Ohlin, 1965).

- Grupo VI: No Lesión+Propranolol (NL+Pr). Los animales de este grupo fueron tratados del mismo modo que los sujetos pertenecientes al Grupo V, salvo en lo referente a la lesión cerebral. En esta ocasión las ratas fueron operadas cerebralmente, pero no lesionadas electrolíticamente.

- Grupo VII: Lesión+(Dihidroergotamina+Propranolol). Estos sujetos, L+(DHG+Pr), fueron lesionados electrolíticamente de acuerdo con el procedimiento quirúrgico seguido en el Grupo I. Cinco minutos antes de efectuarse la primera lesión electrolítica, las ratas de este grupo fueron inyectadas con 2.1 mgrs./kgr. de propranolol (Sumial, ICI-Farma) seguido inmediatamente después de 0.6 mgrs./kgr. de dihidroergotamina (Dihyergot, Sandoz, S.A.). Ambos fármacos fueron administrados intraperitonealmente.

- Grupo VIII: No Lesión+(Dihidroergotamina+Propranolol). Este grupo fue idéntico al anterior, salvo en lo referente a la lesión electrolítica. Así, en esta ocasión el electrodo control descendió hasta la zona dorsal del núcleo Reticular Parvocelular, no llegándose a efectuar el paso de la corriente.

- Grupo IX: Lesión+Agua destilada (L+Ag). En este noveno grupo los animales recibieron intraperitonealmente, 5 minutos antes de efectuarse la primera lesión electrolítica, un volumen de agua destilada equivalente a la magnitud media de disolvente previamente inyectado en los sujetos lesionados de los grupos anteriores. Por tanto, este noveno grupo fue control de los restantes grupos lesionados electrolíticamente.

- Grupo X: No Lesión+Agua destilada (NL+Ag). Este último grupo no fue lesionado electrolíticamente, siendo inyectado con agua destilada intraperitonealmente justamente antes del descenso del electrodo control.

Cada uno de los grupos señalados anteriormente estaba compuesto por 6 ratas, salvo los grupos L+(DHG+Pr) y NL+(DHG+Pr) que presentaban 5 sujetos cada uno.

Procedimiento experimental.

Concluida la cirugía estereotáxica correspondiente a cada uno de los grupos indicados anteriormente, se registraba en cada uno de los 58 animales utilizados en este experimento la cantidad de saliva secretada durante la hora siguiente a la intervención cerebral. Con este fin, se siguió el mismo procedimiento experimental descrito con anterioridad en el experimento nº 1, empleándose para ello una balanza de precisión Cobcs mod. 704 (Barcelona). Finalizado el periodo de medición los animales eran perfundidos cardíacamente.

Histología.

Los cerebros de los 29 animales lesionados en este decimotercer experimento fueron tratados histológicamente siguiendo el mismo procedimiento ya expuesto en el experimento nº 1. Las láminas más representativas fueron dibujadas.

Análisis de los datos.

En primer lugar, el efecto de la activación/no activación del área Parvocelular bulbopontina sobre la secreción total de saliva, en función del tipo de receptores glandulares bloqueados farmacológicamente, fue evaluado estadísticamente mediante 5 ANOVAS mixtos 2x3 (Keppel, 1973). De este modo, para cada una de las sustancias administradas intraperitonealmente, se efectuó uno de estos Análisis de Varianza. La variable manipulada entre grupos lo fue a dos niveles (lesión/no lesión). Por su parte, como viene siendo habitual hasta ahora, la variable intrasujetos fue manipulada a 3 niveles, correspondiéndose con los tres puntos postoperatorios de medida (tiempo: 0, 20 y 60 minutos).

A continuación, se ha comparado estadísticamente la cantidad global de saliva secretada por cada uno de los grupos lesionados en este

capítulo con la magnitud de saliva postoperatoria registrada en los sujetos asignados al grupo de L+Atr. De este modo se evaluaba si la salivación registrada en los distintos grupos experimentales en los que se administraron antagonistas adrenérgicos, difería estadísticamente de la respuesta salival observada en el grupo de L+Atr. Las distintas comparaciones efectuadas fueron las siguientes:

Lesión+Dihidroergotamina	versus	Lesión+Atropina
Lesión+Propranolol	"	"
Lesión+(Dih.+Propr.)	"	"
Lesión+Agua destilada	"	"

Por otro lado, la respuesta salival global observada en dichos grupos lesionados se comparó estadísticamente con la salivación postoperatoria registrada en las ratas pertenecientes al grupo de L+Ag. De este modo se evaluaba si la administración de los distintos agentes farmacológicos empleados a lo largo de este capítulo, provocaban un descenso significativo en la respuesta secretora salival en comparación a la hipersalivación obtenida en condiciones normales, es decir, bajo aquellas circunstancias en las que las ratas recibieron agua destilada y los receptores glandulares no se encontraban bloqueados farmacológicamente. Las distintas comparaciones efectuadas en esta ocasión, fueron las siguientes:

Lesión+Dihidroergotamina	versus	Lesión+Agua dest.
Lesión+Propranolol	"	"
Lesión+(Dihidroerg.+Propr.)	"	"
Lesión+Atropina	"	"

Las ocho comparaciones indicadas anteriormente se efectuaron mediante la aplicación de ocho ANOVAS mixtos 2x3. En todos estos análisis la variable manipulada entre grupos lo fue a dos niveles: lesión+fármaco "x" versus lesión+fármaco "y". El factor intrasujetos fue variado a tres niveles temporales (0, 20 y 60 minutos). Cuando los grupos comparados diferían en el número de sujetos, el cálculo de la F correspondiente se realizó siguiendo el procedimiento de medias no ponderadas descrito por Keppel (1973).

Para cada uno de los puntos postoperatorios de medida, se efectuaron las mismas ocho comparaciones estadísticas indicadas más arriba. No obstante, en esta ocasión siempre se emplearon pruebas t de Student

para grupos independientes (McGuigan, 1968).

Este último tipo de prueba estadística se utilizó también en cada punto postoperatorio de registro con la intención de evaluar si para un determinado fármaco, la magnitud de flujo salival secretado por el grupo lesionado era estadísticamente diferente de la cantidad de saliva observada en el grupo no activado.

Por último, con la finalidad de contrastar cualquier posible diferencia en secreción salival durante la línea base entre los distintos grupos de sujetos empleados en este decimotercer experimento, se realizó un ANOVA unifactorial en el que se consideraron 10 grupos independientes (Keppel, 1973).

RESULTADOS

Según indican los resultados de este experimento, la hipersecreción submandibular-sublingual provocada por la activación de la región parvocelular bulbopontina, sólo puede ser impedida farmacológicamente mediante la administración previa de un bloqueante muscarínico característico como la atropina. Por su parte, la administración intraperitoneal de antagonistas alfa y beta adrenérgicos individual o conjuntamente, no bloquea el efecto hipersecretor antes señalado. Así, al comparar la cantidad media total de saliva postoperatoria secretada por cada uno de los cinco grupos lesionados empleados en el presente experimento con la respuesta secretora submandibular-sublingual observada en sus correspondientes grupos control no activados, los diferentes valores de F obtenidos fueron los siguientes:

F L+Atr	versus	NL+Atr = 0.922, N.S.
F L+DHG	"	NL+DHG = 121.493, $p < 0.001$
F L+Pr	"	NL+Pr = 7.682, $p < 0.025$
F L+(DHG+Pr)	"	NL+(DHG+Pr) = 15.112, $p < 0.01$
F L+Ag	"	NL+Ag = 9.072, $p < 0.025$

(véase figura 57 y tabla XLIV).

Las diferencias globales indicadas anteriormente, seguían manteniéndose en cada uno de los tres puntos postoperatorios en donde se registró la respuesta salival. De este modo, los valores de t asociados a cada fármaco y a cada punto temporal de medida, fueron los siguientes:

		<u>"Tiempo 0"</u>	<u>"Tiempo 20"</u>	<u>"Tiempo 60"</u>
t L+Atr	versus NL+Atr	= 1.441, N.S.	0.200, N.S.	0.975, N.S.
t L+DHG	" NL+DHG	= 2.521, <0.05	6.767, <0.001	5.788, <0.001
t L+Pr	" NL+Pr	= 1.438, N.S.	2.881, <0.025	3.223, <0.01
t L+(DHG+Pr)	" NL+(DHG+Pr)	= 7.667, <0.001	4.116, <0.01	3.109, <0.025
t L+Ag	" NL+Ag	= 4.011, <0.01	3.377, <0.01	1.989, N.S.

(véase figura 58 y tabla XLIV)

Por otro lado, tal y como indican los resultados obtenidos en este decimotercer experimento, la hipersecreción salival observada en los grupos lesionados a los que les habían sido administrados fármacos antagonistas adrenérgicos es equivalente a la respuesta secretora submandibular-sublingual registrada en los animales inyectados con agua destilada, los cuales constituyen un adecuado grupo control para evaluar el efecto inhibitor de los distintos fármacos empleados sobre la respuesta salival. Así, al comparar la magnitud media de saliva secretada por los sujetos pertenecientes al grupo L+Ag durante la hora siguiente a la cirugía, con la cantidad de saliva observada en los restantes grupos lesionados, se obtuvieron los siguientes valores de F:

F Lesión+Propranolol	versus Lesión+Agua dest.	= 0.043, N.S.
F Lesión+Dihidroergot.	" "	= 0.298, N.S.
F Lesión+(Dihidroergot.+Prop.)	" "	= 0.709, N.S.
F Lesión+Atropina	" "	= 9.660, <0.025

(véanse figuras 56 y 57. Tabla XLVI).

Las mismas diferencias señaladas en el párrafo anterior, seguían observándose en cada uno de los tres puntos postoperatorios de medida:

		<u>"Tiempo 0"</u>	<u>"Tiempo 20"</u>	<u>"Tiempo 60"</u>
t L+Ag	versus L+Atr	= 4.134, <0.01	3.411, <0.01	2.112, N.S.
t "	" L+DHG	= 1.127, N.S.	0.791, N.S.	0.078, N.S.
t "	" L+Pr	= 0.695, N.S.	0.514, N.S.	0.505, N.S.
t "	" L+(DHG+Pr)	= 1.855, N.S.	1.551, N.S.	0.021, N.S.

(véase figura 58)

En oposición a los resultados anteriores, los animales inyectados con atropina previamente a la lesión cerebral, secretaron una can-

tividad de saliva significativamente inferior a la registrada en el resto de los grupos lesionados:

F Lesión+Propranolol	versus	Lesión+Atropina	= 8.174, < 0.025
F Lesión+Dihidroergot.	"	"	= 136.744, < 0.001
F Lesión+(Dih.+Pr.)	"	"	= 19.044, < 0.01
F Lesión+Agua dest.	"	"	= 9.660, < 0.025

(véanse figuras 56 y 57. Tabla XLV)

También en esta ocasión, las diferencias señaladas en el párrafo anterior seguían manteniéndose en cada uno de los tres puntos de medida postoperatorios en los que se registró la respuesta secretora submandibular-sublingual. Los distintos valores de t obtenidos, fueron los siguientes:

		<u>"Tiempo 0"</u>	<u>"Tiempo 20"</u>	<u>"Tiempo 60"</u>
t L+Atr	versus L+Ag	= 4.134, < 0.01	3.411, < 0.01	2.112, N.S.
t "	" L+DHG	= 3.537, < 0.01	6.919, < 0.001	6.042, < 0.001
t "	" L+Pr	= 1.518, N.S.	2.989, < 0.025	3.433, < 0.01
t "	vers. L+(DHG+Pr)	= 11.277, < 0.001	4.923, < 0.001	3.689, < 0.01

(véase figura 58)

Por otro lado, y como prueba del potente efecto bloqueante que la administración de atropina ejerce sobre la secreción de saliva evocada por estimulación troncoencefálica, es de destacar que la cantidad media de saliva secretada por el grupo de L+Atr durante la hora siguiente a la intervención electrolítica, es incluso significativamente inferior a la magnitud total de saliva postoperatoria registrada en el grupo de NL+Ag ($t=3.114$, $p<0.025$), el cual no ha sido estimulado electrolíticamente ni inyectado con ningún producto farmacológico.

Por último, a pesar de las diferencias postoperatorias en secreción salival expuestas líneas más arriba, las cantidades medias de saliva secretadas durante la línea base por cada uno de los grupos de animales utilizados en el presente experimento, fueron estadísticamente equivalentes ($F_{9,48} = 0.449$, N.S. Véase figura 58A y tabla XLIV).

Con respecto a los 29 cerebros estudiados histológicamente a lo largo de este experimento, puede concluirse que la zona neuroanatómica afectada por las lesiones en los 5 grupos de sujetos lesionados electro-

líticamente coincide con la Formación Reticular Parvocelular bulbopontina. Al igual que en casos anteriores, en esta ocasión tanto la extensión como la distribución de las lesiones efectuadas se ajustan a la ya expuesta en los experimentos precedentes (véase, por ejemplo, "Resultados" del experimento nº 4). En las figuras 59, 60 y 61 se muestran diversos diagramas anatómicos en los que se representan la distribución de las lesiones cerebrales realizadas en algunos animales representativos empleados en este decimotercer experimento.

FIGURA 56

Cantidad media de saliva secretada por los cinco grupos lesionados en este experimento, antes de la lesión (línea base) y durante la hora siguiente a ésta (0, 20 y 60 minutos). Ninguno de los tres grupos en los que se administró un antagonista adrenérgico, fue significativamente diferente al grupo L+Ag. Por su parte, la magnitud de saliva secretada por el grupo L+Atr fue significativamente inferior a la registrada en el resto de los grupos lesionados. Abreviaturas: L+Ag (Lesión+Agua), L+Atr (Lesión+Atropina), L+DHG (Lesión+Dihidroergotamina), L+Pr (Lesión+Propranolol), L+(DHG+Pr) Lesión+(Dihidroergotamina+Propranolol). Véase significación estadística en el texto.

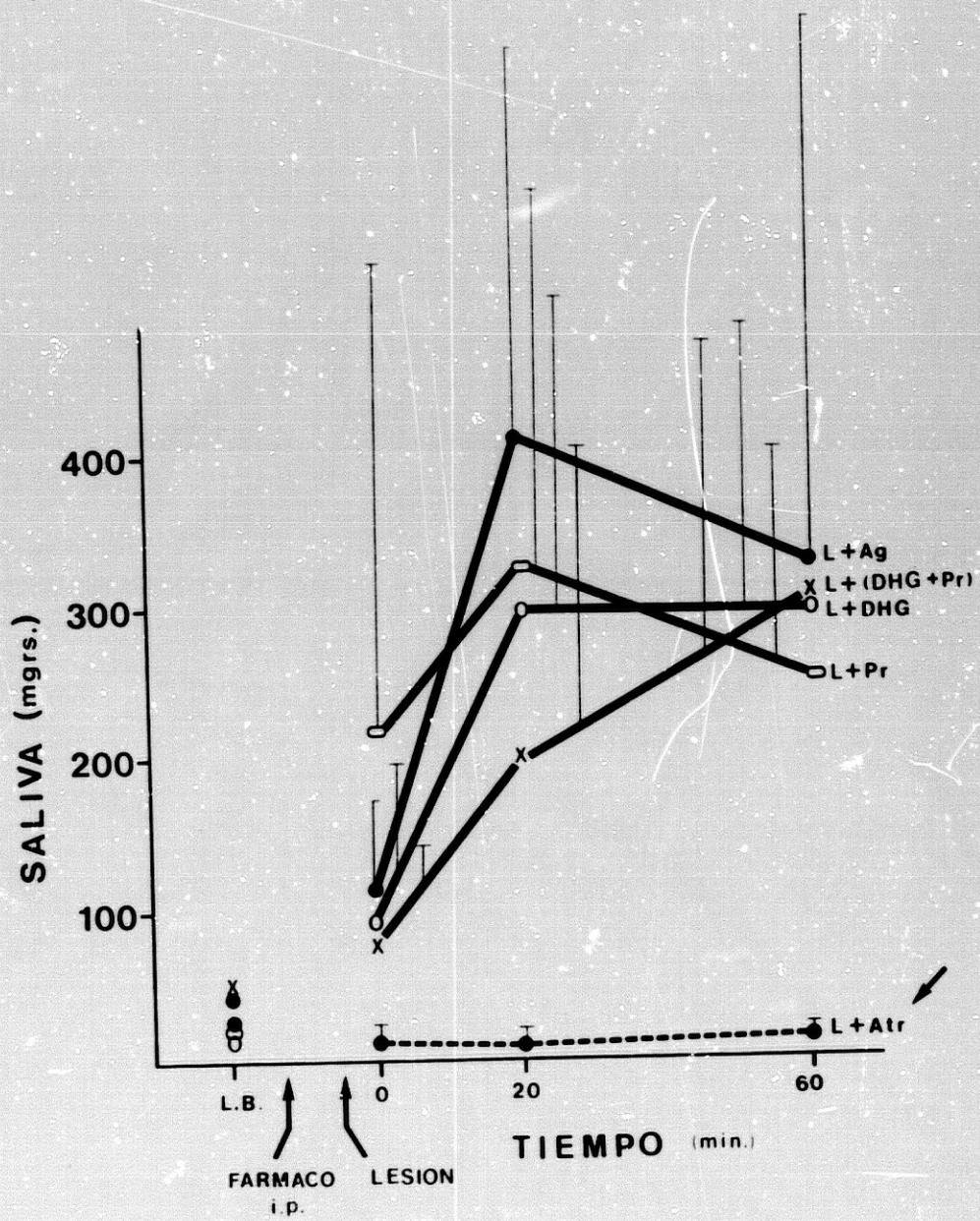


FIGURA 57

Cantidad media total de saliva secretada por los cinco grupos lesionados (en blanco) y sus correspondientes controles no activados (rayas oblicuas), durante la hora siguiente a las lesiones electrolíticas. Abreviaturas como en la figura 56. Nivel de significación como en figura 11.

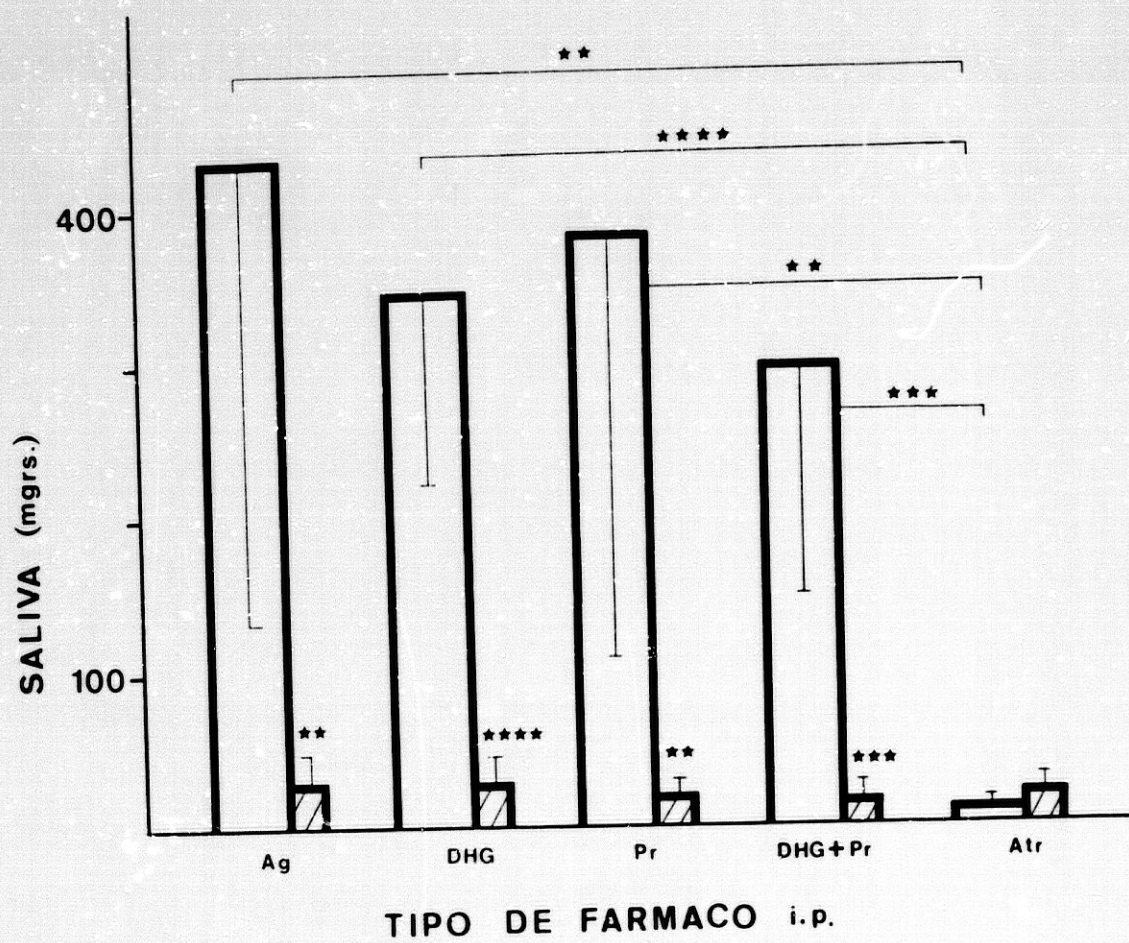
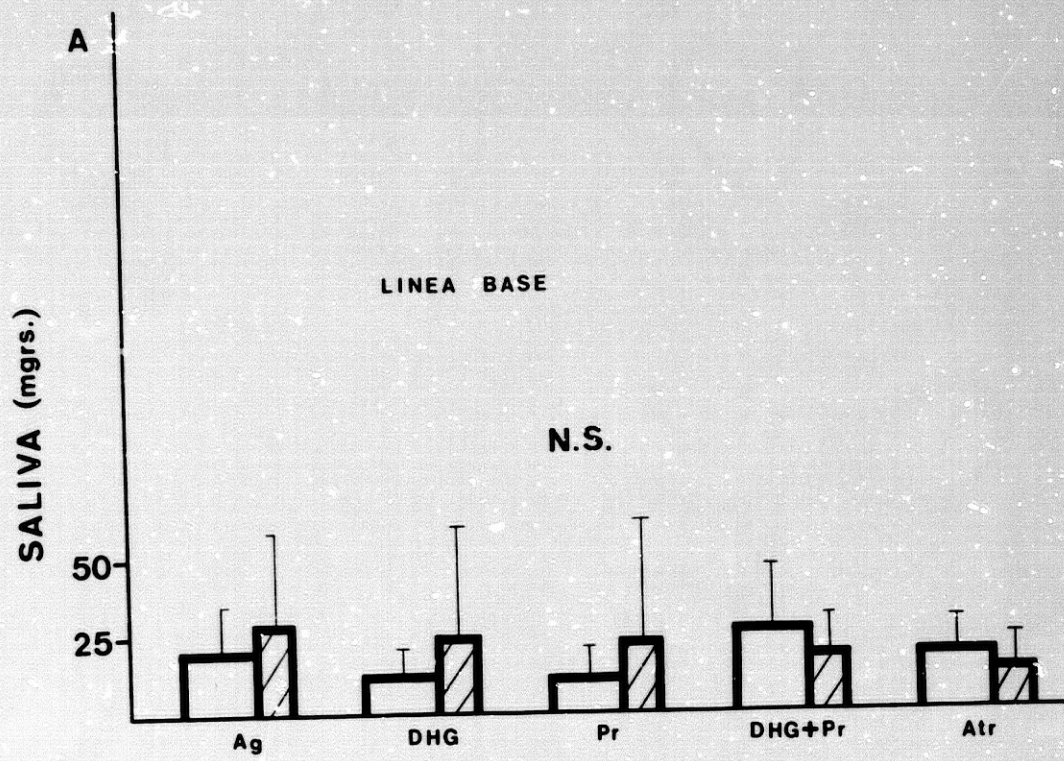
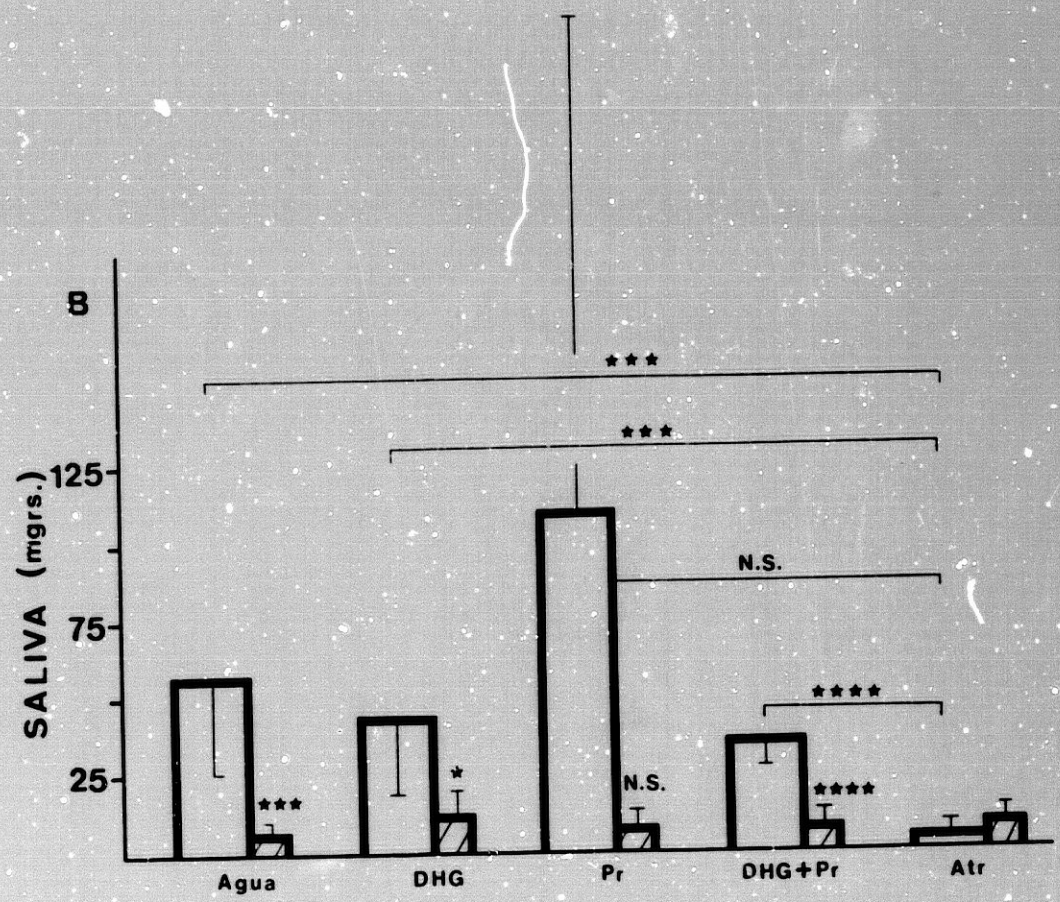


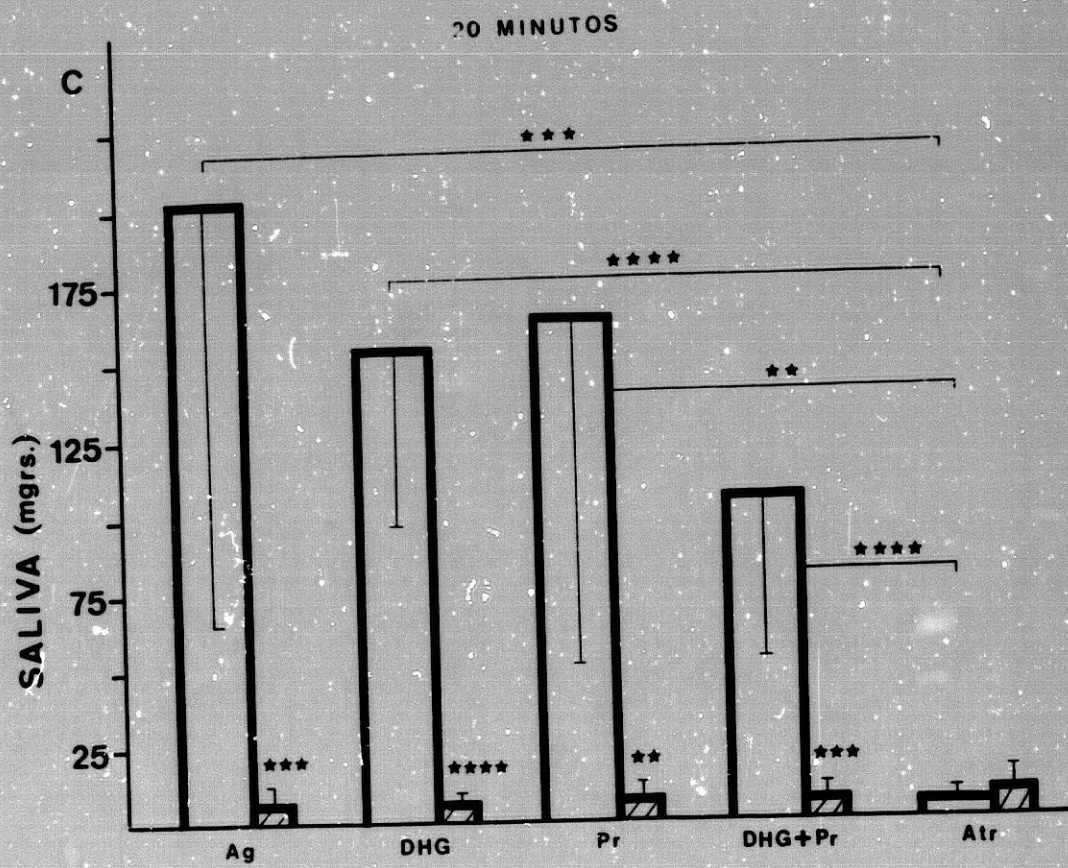
FIGURA 58

Cantidad media de saliva secretada por los distintos grupos empleados en este experimento a lo largo de los cuatro puntos de medida de que constaba el presente estudio. Las columnas en blanco representan los grupos lesionados y las rayadas los diferentes grupos controles no lesionados. En A: cantidad media de saliva registrada en los 10 grupos de sujetos durante la línea base. En B: a los "0 minutos". En C: a los "20 minutos". En D: a los "60 minutos". Véanse abreviaturas en la figura 56. Nivel de significación como en figura 11.



0 MINUTOS





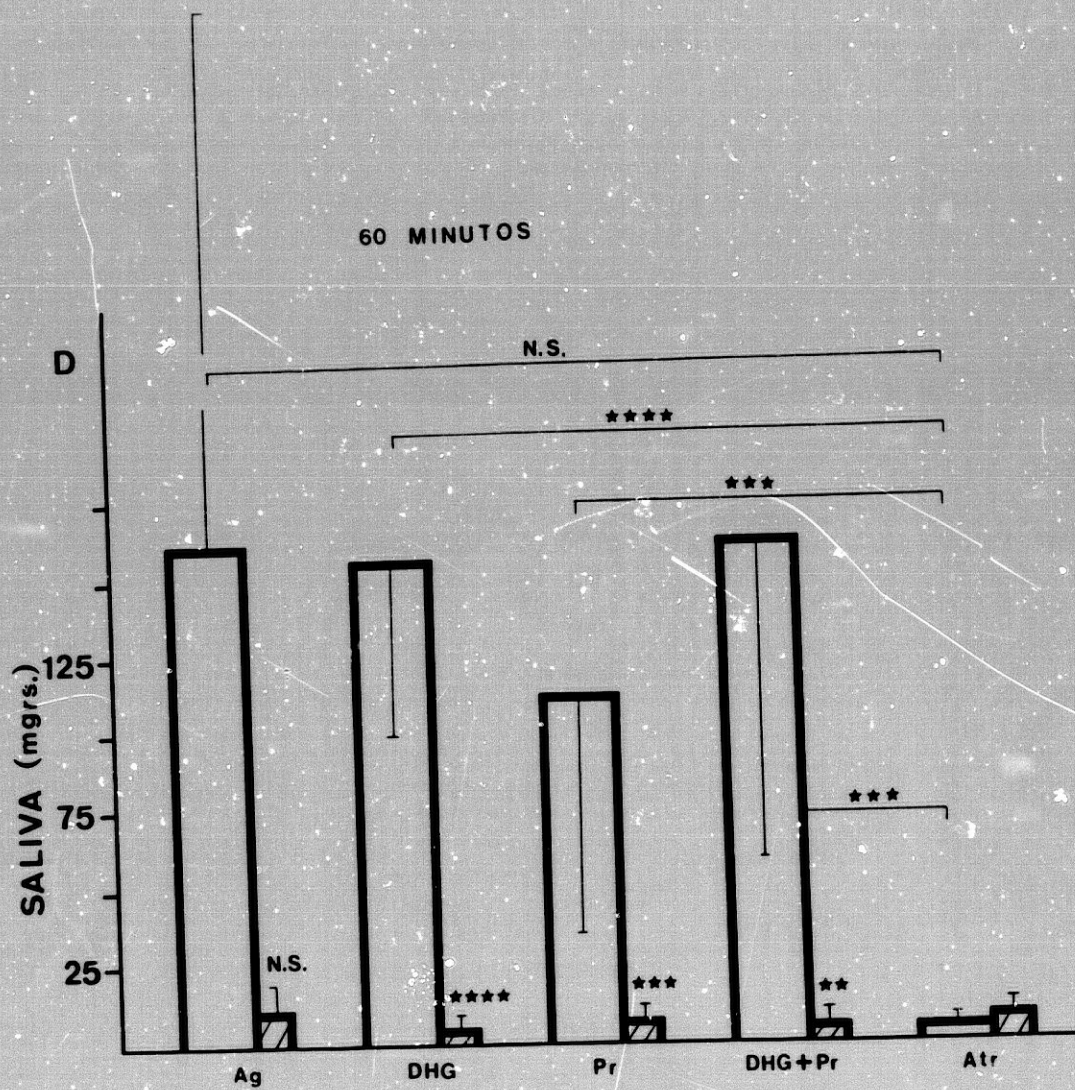


TABLA XLIV

EXPERIMENTO Nº 13: CANTIDAD MEDIA DE SALIVA (MGRS.) SECRETADA POR LOS DISTINTOS GRUPOS DE SUJETOS EMPLEADOS EN ESTE EXPERIMENTO. VEANSE ABREVIATURAS EN LA FIGURA 56. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN FIGURA 11.

FARMACO i.p. → ← LESION

		Tiempo:						
		L.B.	0	20	60	TOTAL	F	
MUSCARINICO	L+Atr	\bar{x}	20.83	4.75	3.90	3.41	12.06	0.922 N.S.
		SD	14.33	2.08	1.36	1.66	4.03	
	NL+Atr	\bar{x}	14.38	7.85	4.26	4.61	16.73	
		SD	13.55	4.35	3.80	2.22	10.08	
α	L+DHG	\bar{x}	9.86	41.68	156.55	156.83	355.06	121.493 ****
		SD	6.72	23.50	50.34	57.93	65.46	
	NL+DHG	\bar{x}	25.70	12.08	4.35	6.86	23.30	
		SD	38.19	11.85	2.18	3.59	15.63	
β	L+Pr	\bar{x}	11.38	109.36	164.93	116.71	391.01	7.682 **
		SD	8.40	157.20	122.93	75.29	296.35	
	NL+Pr	\bar{x}	24.08	8.38	6.73	8.23	23.35	
		SD	40.55	4.92	5.14	4.05	12.82	
$\alpha + \beta$	L+(D+Pr)	\bar{x}	26.84	32.82	97.12	161.68	293.62	15.112 ***
		SD	17.62	5.02	45.86	101.73	142.82	
	NL+(D+Pr)	\bar{x}	14.14	7.44	4.56	3.50	15.50	
		SD	10.70	4.32	2.94	1.57	8.71	
CONTROL	L+Ag	\bar{x}	17.03	60.56	205.68	163.95	430.20	9.072 **
		SD	15.77	30.18	132.51	170.27	300.79	
	NL+Ag	\bar{x}	28.78	6.40	5.91	12.56	24.88	
		SD	33.71	1.97	2.22	9.64	8.37	

TABLA XLV

EXPERIMENTO Nº 13: ANOVAS MIXTOS 2x3. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN LA FIGURA 11.

LESION+ATROPINA VERSUS LESION+AGUA DESTILADA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		174835.50	1	174835.50	9.660**
B (Tiempo)		33009.31	2	16504.66	3.179
AxB		33973.41	2	16986.70	3.271
s/A		180987.40	10	18098.74	
Bxs/A		103849.60	20	5192.48	

LESION+ATROPINA VERSUS LESION+PROPRANOLOL

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		143603.10	1	143603.10	8.174**
B (Tiempo)		5401.80	2	2700.90	0.555
AxB		5536.70	2	2768.35	0.569
s/A		175682.80	10	17563.28	
Bxs/A		97348.77	20	4867.44	

TABLA XLV (CONTINUACION)

LESION+ATROPINA VERSUS LESION+DIHIDROERGOTAMINA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		117649.00	1	117649.00	136.744****
B (Tiempo)		25954.08	2	12977.04	8.619***
AxB		26959.30	2	13479.65	8.952***
s/A		8603.58	10	860.36	
Bxs/A		30114.14	20	1505.71	

LESION+ATROPINA VERSUS LESION+(DIHIDROERGOTAMINA+PROPRANOLOL)

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		72009.052	1	72009.052	19.044***
B (Tiempo)		22161.280	2	11080.640	7.018***
AxB		23104.790	2	11552.395	7.317***
s/A		34030.140	9	3781.126	
Bxs/A		28418.970	18	1578.831	

TABLA XLVI

EXPERIMENTO Nº 13: ANOVAS MIXTOS 2x3. NIVEL DE SIGNIFICACION COMO EN LA FIGURA 11.

LESION+ATROPINA VERSUS LESION+AGUA DESTILADA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		174835.50	1	174835.50	9.660**
B (Tiempo)		33009.31	2	16504.66	3.179
AxB		33973.41	2	16986.70	3.271
s/A		180987.40	10	18098.74	
Bxs/A		103849.60	20	5192.48	

LESION+PROPRANOLOL VERSUS LESION+AGUA DESTILADA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		1535.38	1	1535.38	0.043
B (Tiempo)		60626.82	2	30313.41	3.014
AxB		17283.50	2	8641.75	0.859
s/A		356605.00	10	35660.49	
Bxs/A		201155.90	20	10057.79	

TABLA XLVI (CONTINUACION)

LESION+DIHIDROERGOTAMINA VERSUS LESION+AGUA DESTILADA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		5644.94	1	5644.94	0.298
B (Tiempo)		117066.20	2	58533.10	8.741***
AxB		2819.00	2	1409.50	0.210
s/A		189525.80	10	18952.58	
Bxs/A		133921.10	20	6696.05	

LESION+(DIHIDROERGOTAMINA+PROPRANOLOL) VERSUS LESION+AGUA DESTILADA

	FV	SC	gl	MC	F
A (Fármaco)		16954.14	1	16954.14	0.709
B (Tiempo)		90056.83	2	45028.41	6.129***
AxB		16123.55	2	8061.77	1.097
s/A		214952.42	9	23883.60	
Bxs/A		132225.78	18	7345.87	

FIGURA 59

Cortes frontales de la región bulbopontina en los que se representan el tamaño y extensión anteroposterior de las lesiones electrolíticas efectuadas en un animal experimental representativo perteneciente al grupo Lesión+Atropina (Rata nº 516, total saliva: 8.30 mgrs.). La zona dañada aparece sombreada en negro. En la parte dorsolateral derecha de cada corte se indican las coordenadas anteroposteriores localizadas a partir del atlas neuroanatómico de Pellegrino et al. (1979). Véanse abreviaturas en Apéndice.

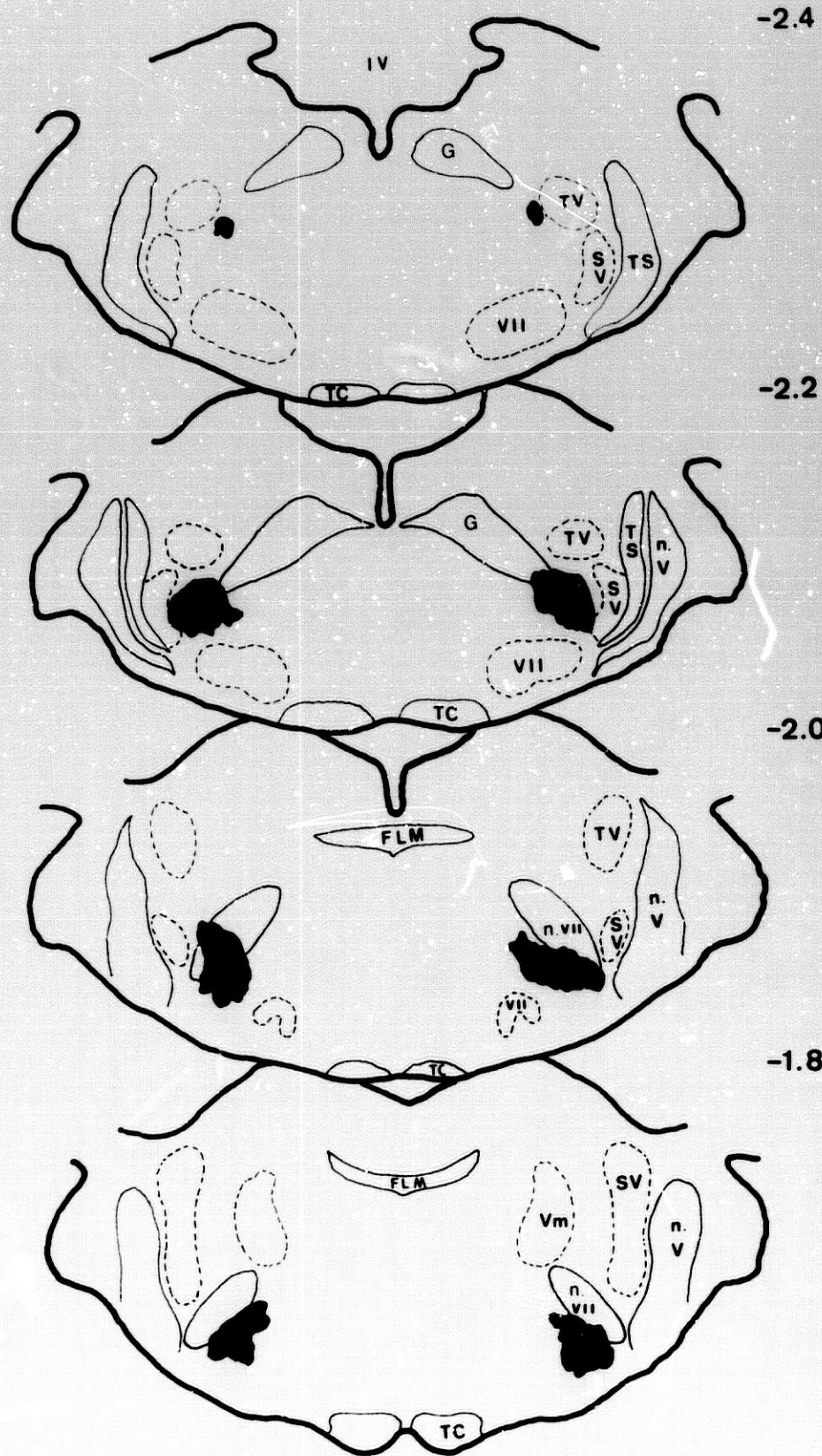


FIGURA 60

Cortes frontales de la región bulbopontina en los que se representan el tamaño y extensión del nivel anteroposterior intermedio de las lesiones electrolíticas efectuadas en un animal experimental representativo perteneciente al grupo Lesión+Agua destilada (rata nº 519, total saliva: 430.80 mgrs.). La zona dañada aparece sombreada en negro. En la parte dorsolateral derecha de cada corte se indican las coordenadas anteroposteriores localizadas a partir del atlas neuroanatómico de Pellegrino et al. (1979). Véanse abreviaturas en Apéndice.

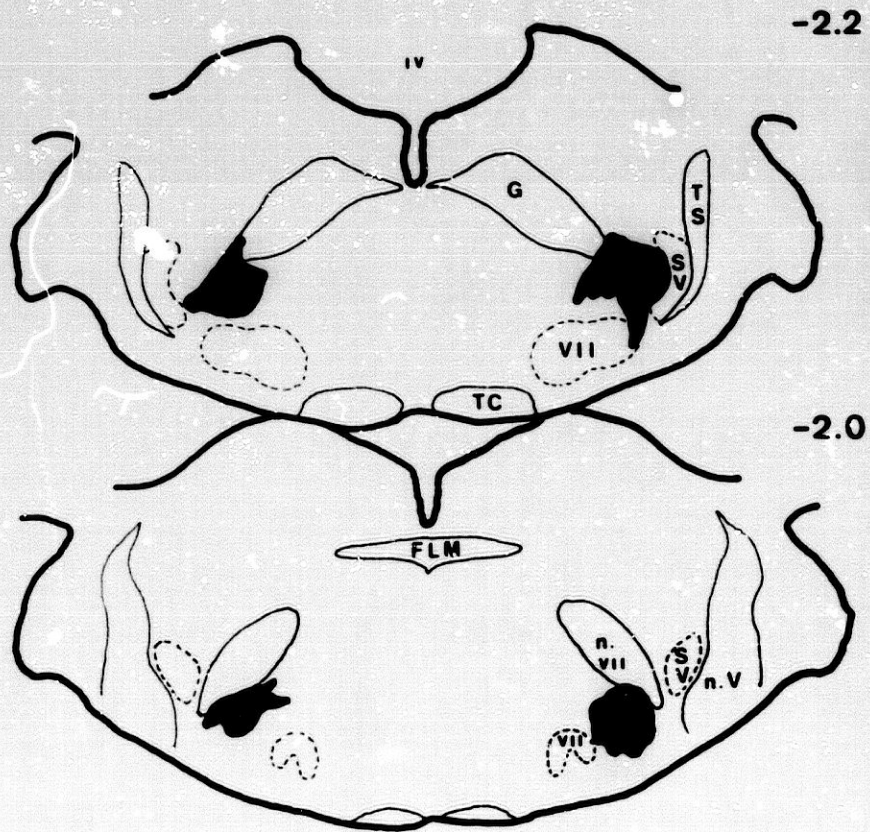
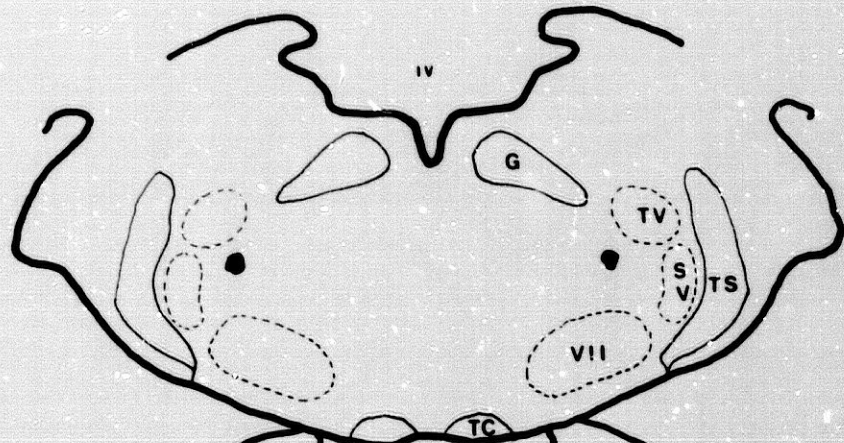


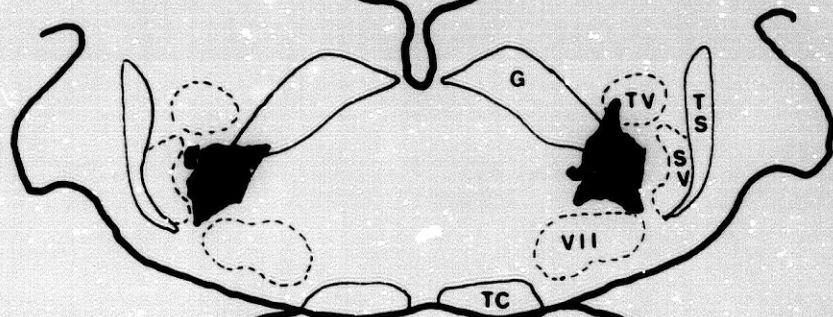
FIGURA 61

Cortes frontales de la región bulbopontina en los que se representan el tamaño y extensión anteroposterior de las lesiones electrolíticas efectuadas en un animal experimental representativo perteneciente al grupo de L+Pr (rata nº 534, total de saliva: 564.50 mgrs.). La zona dañada aparece sombreada en negro. En la parte dorsolateral derecha de cada corte se indican las coordenadas anteroposteriores localizadas a partir del atlas neuroanatómico de Pellegrino et al. (1979). Véanse abreviaturas en Apéndice.

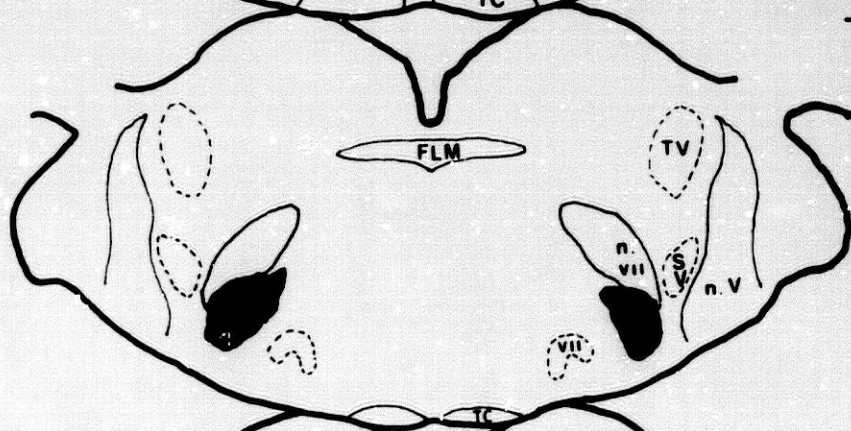
-2.4



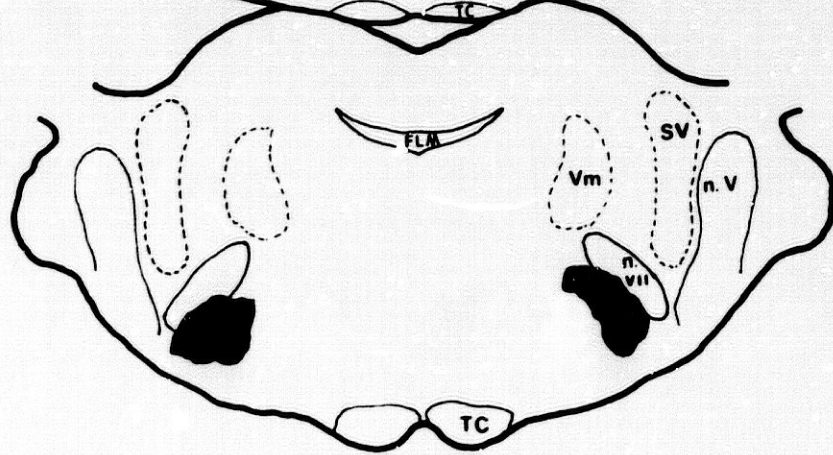
-2.2



-2.0



-1.8



DISCUSION

A lo largo de este quinto y último capítulo se ha estudiado la farmacología de la secreción salival evocada como consecuencia de la activación de los elementos neurales restringidos en la Formación Reticular Parvocelular del Tronco Cerebral. A modo de síntesis, y según indican los resultados ya expuestos en este experimento, la respuesta secretora salival provocada por estimulación parvocelular es bloqueada exclusivamente tras la administración de antagonistas muscarínicos, tales como la atropina. El bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos o beta adrenérgicos de las glándulas submandibulares-sublinguales, bien individualmente, o bien conjuntamente, no altera la respuesta hipersecretora habitualmente observada como resultado de la estimulación central.

Todo lo contrario, el bloqueo funcional de los receptores adrenérgicos glandulares y la consiguiente activación el núcleo Reticular Parvocelular, va seguido en todos los casos estudiados en este capítulo por una respuesta hipersalivatoria análoga a la observada en los animales inyectados con agua destilada y seguidamente lesionados. Este hecho sugiere, pues, que las vías noradrenérgicas que modulan la actividad secretora glandular (influencias simpáticas), no se encuentran implicadas significativamente en la respuesta salivatoria global estudiada tanto en este como en capítulos anteriores.

Por otro lado, al comparar la salivación obtenida en los distintos grupos lesionados electrolíticamente en este capítulo con la registrada en los sujetos asignados al grupo de L+Atr, las cuatro comparaciones posibles demostraron que las ratas pertenecientes a este último grupo secretaban una magnitud de saliva significativamente inferior a la obtenida en el resto de los grupos experimentales. Inicialmente, por tanto, de acuerdo con este primer análisis, y dado que la atropina reduce la secreción salival a cantidades mínimas, puede argumentarse que el bloqueo farmacológico de los receptores colinérgicos de las glándulas submandibulares-sublinguales (influencias parasimpáticas), es manifiestamente preponderante a la hora de eliminar la respuesta hipersecretora estudiada tanto en este como en capítulos anteriores.

A primera vista, por tanto, los resultados obtenidos en este quinto capítulo indican que el núcleo secretor manipulado centralmente influye sobre la respuesta secretora submandibular-sublingual a través de vías nerviosas de tipo parasimpático. Este carácter colinérgico queda de-

mostrado finalmente al comprobar que sólo la atropina reduce la secreción de saliva si se compara con los efectos producidos por el agua. Por el contrario, esta reducción no se produce en ninguno de los casos en los que se utilizan antagonistas adrenérgicos, lo cual permite concluir que este último sistema no es fundamental, al menos en la variable analizada en este estudio, a saber, la secreción global de saliva.

Por otra parte, pese a las claras diferencias en secreción salival observadas a lo largo de este decimotercer experimento entre el grupo de L+Atr y el resto de los grupos lesionados electrolíticamente, dicho efecto no puede ser atribuido a la activación de áreas troncoencefálicas diferentes en cada uno de los grupos señalados. En efecto, como ya se indicó en la sección de "Resultados" de este capítulo, la zona bulbopontina activada en los cinco grupos de sujetos lesionados en este último experimento, se corresponde estrechamente (según los datos histológicos expuestos) con la Formación Reticular Parvocelular. Este hecho apoya aún más la conclusión presentada en párrafos anteriores, que señalaba la importancia decisiva de los receptores muscarínicos glandulares en la modulación de la secreción salival evocada desde el troncoencéfalo.

La hipersecreción salival observada en los tres grupos de animales inyectados con antagonistas adrenérgicos no puede ser explicada como resultado de una acción inespecífica por parte de la dihidroergotamina o el propranolol. De hecho, numerosos estudios han demostrado que tras la administración de estos mismos antagonistas adrenérgicos, la estimulación del Ganglio Cervical Superior no evoca la secreción salival normalmente observada (Ohlin, 1965; Templeton, 1979; Donaldson et al., 1984; Asking, 1985).

En algunos de estos últimos estudios, tanto la dosis y ruta de administración como la latencia entre la inyección y la estimulación eléctrica, fueron similares a las seguidas en este capítulo, lo que parece indicar que el tratamiento farmacológico a que fueron sometidos los sujetos lesionados electrolíticamente en el presente experimento bloqueaba de modo efectivo los receptores adrenérgicos submandibulares y sublinguales.

Así, pues, en conjunto los distintos resultados obtenidos a lo largo de este quinto capítulo sugieren que el sistema cerebro-glandular activado centralmente tanto en este como en los capítulos precedentes, no emplea norepinefrina como neurotransmisor, al menos en lo que a secreción

de flujo salival se refiere.

Además, la dihidroergotamina y el propranolol son antagonistas adrenérgicos generales, bloqueando tanto los receptores alfa₁ y alfa₂ como los beta₁ y beta₂, respectivamente (Goodman y Gilman, 1980; Feldman y Quenzer, 1984). Este hecho elimina la posibilidad de que la secreción observada en el presente experimento hubiera sido mediada por cualquier subtipo de receptor adrenérgico no bloqueado por los dos simpaticolíticos empleados en este capítulo. Por otra parte, en el grupo de L+(DHG+Pr), tanto los puntos receptores alfa como beta adrenérgicos fueron bloqueados simultáneamente, registrándose todavía una respuesta hipersalivatoria tras la activación central similar a la detectada en el grupo L+Ag. Así pues, una vez más, este nuevo dato va en contra de la posibilidad de que la lesión electrolítica del núcleo Parvocelular hubiera activado un mecanismo adrenérgico como causa explicativa de la secreción salival.

Al parecer, tal y como se desprende de los resultados de esta serie experimental, la explicación neurofarmacológica de la respuesta secretora estudiada en este y capítulos precedentes, se encuentra en la activación de un mecanismo colinérgico. No obstante, la administración de atropina en el grupo de L+Atr del presente experimento bloqueaba tanto los receptores muscarínicos M₁ como los M₂ (Feldman y Quenzer, 1984), hecho que plantea una nueva cuestión. Así, la activación del núcleo Parvocelular bulbopontino puede ejercer sus influencias secretoras sobre las glándulas submandibulares y sublinguales a través de uno u otro receptor exclusivamente, o bien mediante la activación conjunta de ambos. Sin embargo, estudios recientes efectuados por Costa y Murphy (1985) han demostrado que los receptores muscarínicos existentes en la glándula submandibular de la rata son del tipo M₁. Según parece, las glándulas sublinguales presentan también una distribución de receptores muscarínicos muy similar a la descrita en las submandibulares (Hammer et al., 1980).

En resumen, por tanto, a partir de los resultados discutidos hasta ahora puede concluirse que la secreción de flujo salival evocado por la activación del área Parvocelular de la unión bulbopontina está mediada por mecanismos colinérgicos (nervios parasimpáticos) y no por sistemas adrenérgicos (nervios simpáticos). Al parecer, a nivel submandibular-sublingual esta respuesta secretora podría ser regulada por receptores muscarínicos del tipo M₁.

Ahora bien, si como parecen indicar los resultados obtenidos en este capítulo, la secreción salival evocada desde el troncoencéfalo presenta una base colinérgica, el bloqueo de los receptores muscarínicos de las glándulas submandibulares-sublinguales mediante atropina no debería eliminar en su totalidad la respuesta secretora. En efecto, a primera vista sería lógico esperar un efecto resistente a la atropina similar al descrito tras la estimulación periférica de la cuerda del tímpano (véase, por ejemplo, Ekström et al., 1983a; Anderson, Ekström, Garrett y Thulin, 1983). En estos casos, la secreción de saliva observada tras el empleo de una frecuencia de estimulación apropiada, suele ser claramente superior a la magnitud de saliva registrada en el grupo de L+Atr de este experimento (25 mgrs. con 40 Hz durante 2 minutos de estimulación; Ekström et al., 1983a). Sin embargo, en el presente capítulo se ha demostrado que la administración de atropina bloquea casi en su totalidad la salivación evocada normalmente como resultado de la lesión electrolítica del área Parvocelular. De hecho, la cantidad media de saliva registrada en el grupo de L+Atr durante la hora postoperatoria de medida, no es significativamente diferente de la observada en el grupo de NL+Atr (12.06 mgrs. versus 16.73 mgrs., respectivamente). Es más, la respuesta secretora registrada en el grupo L+Atr es significativamente inferior a la observada en el grupo NL+Ag. Estos dos hechos, pues, señalan claramente la ausencia de secreción resistente a la atropina.

Aunque a primera vista los resultados obtenidos en el estudio aquí presentado no concuerdan con los datos observados por otros autores al estimular periféricamente la cuerda del tímpano (véase el segundo apartado de la Introducción General), existen diferencias claras entre este y los trabajos realizados a nivel periférico que parecen justificar los resultados diferenciales obtenidos.

En primer lugar, en las glándulas submandibulares y sublinguales de la rata el efecto resistente a la atropina parece ser de magnitud significativamente inferior al observado en las glándulas parótidas (Thulin, 1976a y b).

Por otra parte, en los estudios realizados tras la estimulación periférica de la cuerda del tímpano, la activación nerviosa alcanza a todas las fibras secretoras que viajan en dicho nervio; por el contrario, la lesión del núcleo Parvocelular bulbopontino sólo activa parte de los cuerpos celulares de los que se originan los axones que se incorporan a

la cuerda del tímpano (véase experimento nº 7). Así pues, al estimular centralmente sólo una parte del sistema cerebro-glandular implicado en la secreción submandibular-sublingual, aunque exista dicho efecto resistente, éste puede resultar minimizado. De hecho, algunos autores como Wang (1943), han bloqueado en su totalidad la respuesta secretora submandibular si durante la estimulación puntual del troncoencéfalo los animales experimentales eran inyectados intrarterialmente con atropina, resultados concordantes con los expuestos en el experimento nº 13 de este capítulo.

Aunque en esta quinta y última serie sólo se ha estudiado la hipersalivación submandibular-sublingual de naturaleza parasimpática como consecuencia de la estimulación parvocelular, es probable que la activación de dicha zona del Tronco Cerebral provoque también un efecto vasomotor y mioepitelial en las glándulas indicadas.

Existen pruebas anatómicas que parecen apoyar esta posibilidad. Así, por ejemplo, la administración de peroxidasa en la cuerda del tímpano, nervio en el que viajan conjuntamente axones secretores, vasomotores y mioepiteliales, sólo marca retrógradamente cuerpos celulares restringidos a la zona Parvocelular bulbopontina, lo que indica que los tres tipos de somas deben coexistir en dicho nivel troncoencefálico. De hecho Matsuo et al. (1980) han demostrado en conejos un incremento de la temperatura submandibular-sublingual (índice sustitutivo de la vasodilatación) como resultado de la estimulación eléctrica puntual de la Formación Reticular Parvocelular. No obstante, a pesar de las múltiples influencias nerviosas que la zona troncoencefálica estudiada en esta serie parece ejercer sobre las glándulas submandibulares-sublinguales, ni en este ni en capítulos previos del presente trabajo se han registrado respuestas glandulares que no estuvieran relacionadas directamente con su aspecto secretor.

Por otra parte, coexistiendo con los somas salivatorios circunscritos en el núcleo Parvocelular bulbopontino, se han descrito anatómicamente cuerpos celulares cuyos axones cursan hacia las glándulas lacrimales y en dirección a las glándulas nasales (Hosoya, Matsushita y Sugiura, 1984). En estos casos, al contrario de lo anteriormente comentado en relación a la actividad vasomotora y mioepitelial submandibular y sublingual, las respuestas hipersecretoras lacrimales y nasales eran evocadas directamente en el noventa por ciento de los animales lesionados reticularmente, a excepción de los inyectados con atropina (observación

personal).

A modo de resumen, en esta última serie experimental se ha investigado el sustrato neurofarmacológico de la hipersecreción salival provocada por la puesta en funcionamiento de las células agrupadas en el núcleo Reticular Parvocelular bulbopontino. De los dos tipos principales de receptores glandulares implicados en la regulación nerviosa de la secreción de saliva submandibular-sublingual, el bloqueo farmacológico de los receptores adrenérgicos, a través de los cuales los nervios simpáticos modulan directamente la secreción de saliva, no afecta a la respuesta secretora salival evocada desde el troncoencéfalo. Por el contrario, el bloqueo de los receptores muscarínicos M_1 , la única clase de receptores colinérgicos presentes en las glándulas submandibulares-sublinguales, elimina la hipersalivación de origen parvocelular. Así pues, el núcleo Parvocelular bulbopontino parece formar parte de un sistema neurobiológico de naturaleza parasimpática implicado funcionalmente en la regulación nerviosa de la actividad secretora submandibular y sublingual.

DISCUSSION GENERAL

En la presente investigación se ha activado y lesionado electrolíticamente la Formación Reticular Lateral bulbopontina de la rata, una región troncoencefálica en donde recientemente se ha observado de modo unánime, mediante el empleo de peroxidasa, la presencia de somas salivales cuyos axones se incorporan periféricamente a la cuerda del tímpano (véase, por ejemplo, Hosoya et al., 1983).

La activación electrolítica masiva de esta zona de la Formación Reticular troncoencefálica produce un efecto hipersalivatorio inmediato. La elevada magnitud de saliva secretada por los sujetos experimentales ya es significativa en la medición correspondiente al denominado "punto 0", es decir, justamente después de desmontar al animal del instrumento estereotáxico tras la última lesión electrolítica. Aunque el tiempo de estimulación neural es reducido, dicho efecto secretor es de larga duración ya que 60 minutos después de efectuarse la última lesión parvocelular, todavía puede observarse una respuesta hipersalivatoria significativa (experimento nº 1).

La respuesta hipersalivatoria global observada como resultado de la estimulación de la región Parvocelular troncoencefálica, es producida por la activación de las glándulas submandibulares-sublinguales y parótidas conjuntamente (experimentos nº 5 y 9, respectivamente). No obstante, la mayor contribución a la respuesta hipersalivatoria registrada directamente en la cavidad oral, proviene de las glándulas submandibulares y sublinguales. En efecto, la intervención sobre la misma zona parvocelular parece provocar efectos diferenciales, según se registre la respuesta secretora en las glándulas parótidas, o bien en las glándulas submandibulares-sublinguales.

Así, en la presente investigación se ha observado que la acti-

vación de la región Parvocelular de la unión bulbopontina provoca un efecto hipersecretor submandibular-sublingual cinco veces superior al registrado en las glándulas parótidas, tras la estimulación del mismo centro troncoencefálico (experimentos nº 5 y 9). A pesar de las claras diferencias obtenidas, la capacidad secretora máxima observada en la glándula parótida como consecuencia de la estimulación de neuronas salivales troncoencefálicas es equiparable a la magnitud de flujo salival registrado en las glándulas submandibulares-sublinguales (véase, Chatfield, 1941; Magoun y Beaton, 1942; Wang, 1943). A primera vista, pues, este hecho delimita glandularmente el centro secretor intervenido en esta serie de estudios.

Esta última idea ha sido demostrada, igualmente, al inhibir la actividad neural de la Formación Reticular Parvocelular de modo irreversible, mediante la realización de las mencionadas lesiones electrolíticas. De este modo, dos semanas después de la intervención anterior, las ratas a las que les habían sido extirpadas las glándulas parótidas antes o después de la operación quirúrgica cerebral anteriormente señalada (experimentos nº 6 y 3, respectivamente), desarrollaron un comportamiento prandial de bebida que indicaba, por tanto, la presencia de un elevado déficit secretor central asociado a las glándulas submandibulares y sublinguales. Por el contrario, los sujetos experimentales a los que se les extirparon las glándulas submandibulares-sublinguales previamente a las lesiones parvocelulares, no manifestaron cambio alguno en su modelo prandial de ingestión de agua (experimento nº 10), hecho que sugería una mínima influencia de la zona troncoencefálica lesionada sobre las glándulas parótidas. Estos resultados, unidos a los obtenidos en el experimento nº 9, demuestran funcionalmente cierto control parvocelular sobre las glándulas parótidas, si bien la influencia secretora que esta región mantiene sobre las glándulas submandibulares-sublinguales parece de mayor importancia, dado el efecto diferencial que las lesiones troncoencefálicas provocan sobre el comportamiento prandial de los animales en función del tipo de glándula salival extirpada periféricamente. De otro modo el comportamiento prandial de los animales lesionados troncoencefálicamente, bien con las glándulas submandibulares-sublinguales extirpadas, o bien con el ducto de Stenon seccionado, debería ser similar hecho que, por otra parte, no se corresponde con los datos obtenidos.

Los resultados y conclusiones sintetizados en el párrafo ante-

rior, se ajustan estrechamente a las observaciones neuroanatómicas desarrolladas recientemente sobre esta región troncoencefálica (véase, Ramos, Castillo y Puerto, 1986), en las que se observa una notable representación parvocelular de cuerpos celulares submandibulares-sublinguales así como un número manifestamente menor de somas salivales parotídeas, que de algún modo también podían haber sido activados por la estimulación intracerebral.

De acuerdo con lo anterior, podría afirmarse que los elementos neurales activados y posteriormente lesionados a nivel parvocelular serían, con toda probabilidad, cuerpos celulares y no axones secretomotores. Esta conclusión puede inferirse a partir de los distintos análisis histológicos efectuados en los sujetos experimentales empleados en este trabajo. En efecto, existe una estrecha correspondencia entre la zona reticular intervenida en esta ocasión y la representada en los distintos trabajos neuroanatómicos como n.s.s. (compárese la figura 5 con la figura 61). Más aún, dicha zona reticular representaría la "vía final común" a través de la cual la información neural generada centralmente es "proyectada" hacia las glándulas salivales. De hecho, la estimulación eléctrica de las fibras eferentes de la cuerda del tímpano, provoca potenciales antidrómicos restringidos al área Parvocelular bulbopontina (Murakami et al., 1982).

Si como se acaba de indicar, las lesiones electrolíticas han incidido directamente sobre un área troncoencefálica en la que se han detectado en múltiples ocasiones somas salivatorias submandibulares y sublinguales, principalmente (véase, Tramonte y Bauer, 1986), parece lógico suponer que la hipersalivación obtenida en los diversos grupos experimentales lesionados electrolíticamente en este trabajo debe ser específica. Por tanto, la intervención troncoencefálica ha debido de activar un sistema neurobiológico implicado de modo primario en la regulación de dicha respuesta secretora. Esta idea viene apoyada por distintas pruebas experimentales que demuestran que la lesión de los somas parvocelulares (experimentos nº 2, 3, 4, 6 y 8) o de sus axones secretomotores (experimento nº 11), provoca la aparición y desarrollo de un amplio conjunto de alteraciones comportamentales y farmacológicas, causadas por un profundo déficit en secreción submandibular-sublingual. Por tanto, y dado que la lesión electrolítica del área Parvocelular bulbopontina da lugar a un déficit permanente y específico en secreción salival, como indican las

diferentes alteraciones comportamentales y farmacológicas detectadas, cabe suponer que la respuesta hipersalivatoria observada como resultado del efecto activador de la lesión sea debida a una estimulación directa de las propias neuronas salivatorias, las cuales resultarían destruidas irreversiblemente con posterioridad.

Las distintas alteraciones comportamentales, farmacológicas y fisiológicas observadas a largo plazo que sugieren que las lesiones parvocelulares han afectado de modo permanente a neuronas implicadas directamente en la regulación de la secreción salival submandibular y sublingual, son las siguientes:

a) Prandialidad (experimentos nº 3 y 6). Este comportamiento sólo es observado bajo condiciones de exposición a comida seca. La presentación de alimento húmedo lo abole en su totalidad. Es más, la administración de agentes farmacológicos que bloquean la secreción parasimpática de saliva (experimento nº 7) provoca una prandialidad sustancial, hecho que demuestra claramente que la aparición y desarrollo de este comportamiento está asociado específicamente a un déficit salivatorio.

b) Déficit consumatorio (experimento nº 2). Asimismo, tal y como se demostró en el capítulo I, la aparición de esta alteración comportamental, consistente en un significativo incremento de los residuos alimenticios en presencia de comida seca, está en función de un déficit parcial de saliva.

c) Desarrollo de supersensitividad postganglionar ante un agonista muscarínico característico como la pilocarpina (experimento nº 4), lo que sugiere, igualmente, que las lesiones parvocelulares han denervado permanentemente un sistema cerebro-glandular. Por otro lado, este dato apoya la idea de que el sistema neurobiológico directamente manipulado debe ser, fundamentalmente, de tipo colinérgico.

d) Aparición de atrofia en las glándulas submandibulares y sublinguales (experimento nº 8). En este caso las lesiones reticulares provocaban una reducción del peso glandular, pero no del peso corporal, resultados que conducen a la misma conclusión ya expuesta en el párrafo anterior.

e) Tras la sección de las vías eferentes del área Parvocelular bulbopontina durante su trayecto a través del oído medio, se han reproducido la mayoría de los déficits anteriormente comentados, además de un potente efecto polidíptico. No obstante, este último comportamiento no es regulado por factores homeostáticos, sino por mecanismos no-homeostáticos en donde la sequedad oral parece desempeñar un papel decisivo (experimento nº 11).

Todos los efectos crónicos demostrados en esta serie de experimentos como resultado de las lesiones troncoencefálicas efectuadas, han sido observados por otros autores tras la sección de la cuerda del tímpano (+ la extirpación de las parótidas en el caso de la prandialidad). Este paralelismo funcional indica, por tanto, que las lesiones centradas en la Formación Reticular Parvocelular, al evocar los mismos efectos que aquellos observados cuando la lesión se restringe periféricamente a la cuerda del tímpano, están provocando también un profundo déficit salivatorio el cual puede ser operacionalizado con facilidad según los efectos anteriormente comentados.

Hasta ahora se han expuesto las consecuencias más significativas que siguen a la activación y lesión del área troncoencefálica estudiada en la presente investigación. En resumen, este sistema secretor cerebro-glandular actúa principalmente sobre las glándulas submandibulares y sublinguales, aunque las parótidas también se ven afectadas si bien en menor grado. Asimismo, el hecho de que se observen respuestas secretoras de diferente signo a distintos niveles temporales tras la lesión cerebral (hipersecreción salival versus prandialidad, por ejemplo), sugiere que los diversos fenómenos estudiados en este trabajo son mediados específicamente por un centro secretor, integrado en un mecanismo neurobiológico cuya función primaria consiste en la regulación nerviosa de la secreción submandibular-sublingual.

El funcionamiento normal del sistema secretor descrito hasta ahora, puede ser afectado tras la aplicación de diversos tratamientos experimentales. Uno de ellos consiste en bloquear los receptores muscarínicos de las glándulas submandibulares-sublinguales mediante la inyección de un antagonista colinérgico característico como la atropina (experimento nº 13). En estos casos, la atropina bloquea la respuesta sali-

vatoria alcanzando valores incluso inferiores a la magnitud de saliva basal registrada en los grupos controles. Además, este efecto secretor debe estar mediado por receptores del tipo M_1 , al carecer las glándulas submandibulares y sublinguales de receptores M_2 (Costa y Murphy, 1985; Hammer et al., 1980).

Este hecho descarta inicialmente la intervención de un mecanismo mediador de tipo catecolaminérgico, al menos en lo que a secreción de flujo se refiere, ya que de no ser así los animales experimentales inyectados con atropina deberían manifestar un efecto secretor superior al volumen de saliva basal habitualmente observado en sujetos no estimulados centralmente.

En efecto, apoyando la idea anterior, la administración de antagonistas adrenérgicos del tipo alfa y beta, bien separadamente, o bien conjuntamente (experimento nº 13), no reduce significativamente la respuesta hipersalivatoria obtenida en condiciones normales, es decir, cuando las ratas estimuladas centralmente eran administradas con agua destilada.

Esta última información, pues, consolida la importancia de los mecanismos colinérgicos como base neurofarmacológica principal capaz de explicar la secreción salival global de origen parvocelular.

La secreción salival evocada centralmente podría bloquearse, asimismo, si previamente a la activación troncoencefálica las fibras eferentes secretomotoras de este sistema, asociadas al oído medio, pudieran ser interrumpidas quirúrgicamente (experimento nº 12). Dichas fibras eferentes parecen ser de tipo parasimpático, según sugieren diversos estudios anatómicos realizados a este respecto (véase, Testut y Latarjet, 1974, Nomura y Mizuno, 1981 y 1982), presentando una localización y distribución diferente a la ruta neuroanatómica que siguen las eferencias salivatorias simpáticas (véase "Discusión" del capítulo IV de esta Tesis). Por tanto, y de acuerdo con esto, la intervención quirúrgica sobre el oído medio sólo debería afectar a las fibras parasimpáticas salivatorias. Es más, como ya se indicó anteriormente, sólo el bloqueo ganglionar colinérgico elimina la respuesta secretora salival sugiriendo, una vez más, que las vías secretoras intrauriculares, cuya sección también elimina la salivación de origen troncoencefálico, formen parte de un sistema colinérgico implicado directamente en la regulación nerviosa de la salivación. Tomados en conjunto, pues, los diferentes datos discutidos

anteriormente indican que tanto la secreción salival submandibular y sublingual evocada desde el área Parvocelular de la unión bulbopontina, como los axones secretomotores que median dicha respuesta hipersalivatoria, los cuales transcurren a través del oído medio, son de naturaleza parasimpática.

Así, pues, y a modo de síntesis, el conjunto de datos analizados hasta ahora proporciona una base experimental sólida según la cual puede definirse funcionalmente la región Parvocelular bulbopontina manipulada en estos estudios, como el núcleo Salival Superior. En efecto, como ya se ha indicado con anterioridad, dicho sistema cerebro-glandular sólo manifiesta su capacidad secretora cuando las vías parasimpáticas de conexión tronco-glandular, los receptores colinérgicos glandulares y las propias glándulas submandibulares-sublinguales se hallan funcionalmente intactas, características todas ellas que debe reunir la posible área troncoencefálica de ubicación del n.S.s.

Sin embargo, a pesar de que las lesiones centrales efectuadas en este estudio inciden sobre el n.S.s., como demuestran los distintos resultados comentados anteriormente, dicho centro secretor troncoencefálico no ha sido afectado en su totalidad, como cabría esperar, aunque sí en su mayor parte.

Efectivamente, tras las lesiones reticulares dicha región todavía parece ejercer cierta influencia secretora sobre las glándulas submandibulares y sublinguales. Este hecho se pone de manifiesto tras la administración en los animales lesionados de pequeñas dosis de un antagonista colinérgico característico, como la atropina. De este modo, y puesto que el sistema cerebro-glandular implicado en las respuestas secretoras aquí estudiadas es de carácter colinérgico, la atropina debe actuar en la misma dirección y en el mismo sistema neurobiológico sobre el que incide la lesión electrolítica. Así, pues, el efecto final de dicho antagonista muscarínico consistiría en incrementar el déficit salivatorio provocado por la inhibición irreversible del área parvocelular.

Dado que las lesiones centrales y la atropina van en la misma dirección produciendo un efecto sumativo al actuar sobre el mismo sistema neurobiológico, la prandialidad manifestada por los sujetos lesionados electrolíticamente, a diferencia de lo observado en sujetos controlados no lesionados, puede ser claramente incrementada con dosis bajas de atropina, permaneciendo seguidamente dicha conducta estable pese a la in-

yección de dosis anticolinérgicas progresivamente superiores (experimento nº 7).

Así, pues, tomados en conjunto, los resultados arriba comentados indican que la denervación de las glándulas submandibulares y sublinguales provocada centralmente por las lesiones del área Parvocelular no es total, existiendo una secreción residual. Asimismo, dicho experimento sugiere que los mecanismos neurofarmacológicos implicados en las respuestas secretoras moduladas desde el troncoencéfalo deben ser, fundamentalmente, de tipo colinérgico, idea estrechamente concordante con datos previos ya señalados.

Los resultados y conclusiones extraídas de las diferentes series experimentales desarrolladas en los capítulos de esta Tesis, pueden integrarse con los diversos datos neuroanatómicos y electrofisiológicos conocidos sobre los mecanismos troncoencefálicos salivatorios. De este modo, la estrecha concordancia existente entre los resultados funcionales obtenidos a lo largo de esta investigación y los datos anatómicos aportados recientemente por otros autores en relación a la localización de neuronas salivatorias en el Tronco Cerebral (véase apartado 5º de la Introducción General), proporcionan una base estructural explicativa de los distintos efectos secretores anteriormente discutidos.

Asimismo, un análisis detenido de los resultados presentados en las distintas comunicaciones electrofisiológicas que han precedido a la presente investigación (véase, Chatfield, 1941; Magoun y Beaton, 1942; Wang, 1943; Donaldson et al., 1984a y b), sugiere que en tales estudios los puntos de estimulación troncoencefálica quedaban restringidos, en general, a zonas de paso de axones secretomotores cuyos cuerpos celulares estaban inmersos, según parecen haber revelado recientemente los estudios efectuados con peroxidasa, en la región Parvocelular bulbopontina. En los diferentes experimentos aquí presentados, en cambio, se ha intervenido dicho sistema tronco-glandular justamente en su origen, a saber, lesionando la zona Parvocelular bulbopontina donde sistemáticamente han sido descritos cuerpos celulares salivatorios. Por tanto, en cierto modo, la información aportada por los estudios electrofisiológicos clásicos citados más arriba y la obtenida en la presente investigación es complementaria: en ambos casos se activa el mismo sistema neurobiológico aunque en puntos claramente diferentes. Este hecho explica que los resul-

tados obtenidos en cada caso sean comparables. No obstante, las inferencias que pueden efectuarse a partir de los datos obtenidos en uno y otro conjunto de estudios son bien diferentes. Así, mientras que los estudios clásicos referidos más arriba concluyeron una localización bulbopontina dorsolateral para el n.S.s., los datos obtenidos en las diversas series experimentales aquí presentadas sugieren una localización muy distinta para dicho centro secretomotor: la región Parvocelular de la unión bulbopontina. Esta última conclusión basada en datos fisiológicos (experimentos nº 1, 5, 8, 9, 12 y 13), comportamentales (experimentos nº 2, 3, 6, 10 y 11) y farmacológicos (experimentos nº 4 y 7), cuenta además con un gran apoyo anatómico.

En efecto, como se ha indicado con anterioridad, la zona cerebral intervenida en los experimentos de esta Tesis coincide estrechamente con la región bulbopontina donde se vienen observando sistemáticamente somas salivatorias superiores tras el empleo de técnicas anatómicas fiables (peroxidasa; véase Hiura, 1977).

La presente investigación ha abordado también funcionalmente el estudio de los mecanismos nerviosos de conexión entre el centro troncocefálico secretomotor descrito anteriormente y las propias glándulas submandibulares y sublinguales, así como los principales sistemas neuroquímicos implicados en la secreción salival de origen parvocelular. Como demuestran los distintos resultados ya discutidos, sólo cuando se manipulan vías parasimpáticas (sección de los nervios intrauriculares o administración de atropina), se bloquea el efecto hipersalivatorio troncocefálico. Así, pues, este sistema secretor tronco-glandular debe representar la vía final común de un sistema neurobiológico cerebral implicado en la secreción parasimpática de saliva (Eisenman, 1983).

La delineación neuroanatómica de este posible sistema cerebral comprometido con la regulación de la salivación, no está bien establecida. Sin embargo, se cuentan con diversos datos experimentales que señalan al Hipotálamo Lateral como uno de los centros más probables capaz de poner en funcionamiento el circuito cerebro-glandular descrito en la presente investigación. Efectivamente, los trabajos de Hosoya y colaboradores (1981 y 1985) han demostrado la existencia de proyecciones directas desde el área hipotalámica lateral hasta la Formación Reticular Parvocelular. Es más, la zona bulbopontina marcada por los terminales hipotalámicos se superpone a aquella teñida con peroxidasa, una vez este

enzima es depositado en la cuerda del tímpano (Hosoya et al., 1983), lo que sugiere que un sistema podría activar al otro.

A pesar de la demostrada conexión anatómica entre el HL y el área activada y lesionada en el presente trabajo, en la actualidad no se cuentan con datos funcionales que relacionen a esta vía descendente diencefálica con los centros secretomotores salivales del troncoencéfalo. Por otra parte, es un hecho bien conocido la capacidad secretora del propio HL (véase Schallert et al. 1978), aunque hasta el momento presente no existen pruebas directas que permitan asociarlo al n.S.s. y a su naturaleza parasimpática. No obstante, como es bien sabido, la lesión del área hipotalámica indicada provoca la aparición de Sed Prandial (Kissileff y Epstein, 1969), lo que permitiría hipotetizar su posible carácter parasimpático, teniendo en cuenta que este comportamiento alternante de bebida puede ser observado con dosis elevadas de atropina (Chapman y Epstein, 1970).

En resumen, por tanto, hasta la fecha no se cuentan con estudios funcionales sólidos que delimiten el origen de las influencias nerviosas capaces de poner en marcha el sistema secretor troncoencefálico estudiado a lo largo de este trabajo. No obstante, uno de los centros aferentes al núcleo Parvocelular del Tronco Cerebral es el Hipotálamo Lateral, el cual presenta, asimismo, funciones salivatorias, entre otras.

Una mayor situación de desconocimiento se hace patente en el caso de las estructuras cerebrales asociadas al sistema espino-glandular implicado en la regulación nerviosa de la secreción simpática de saliva. En efecto, aunque la vía espinal final de salida a través de la cual las distintas influencias generadas en el S.N.C. alcanzan las glándulas salivales es bastante bien conocida, tanto en su anatomía como en su fisiología (véase, Templeton, 1979; Martínez de Victoria y López, 1979a; Emmelin, 1981; Asking y Emmelin, 1985), no existen estudios (a excepción del comunicado por Hassan et al., 1981, y con resultados discutibles dada la posibilidad de una activación inespecífica de la secreción simpática) en los que se hayan comunicado un efecto secretor simpático tras estimulación cerebral. Así, pues, existe un desconocimiento general sobre los posibles centros y vías cerebrales relacionadas directamente con el control simpático de saliva. Tal es así, que un dato en esta dirección podría ser considerado como una de las aportaciones más relevantes en el momento actual en este área de investigación (véase el resumen de la reunión inter-

nacional de Amsterdam sobre "Saliva y Glándulas Salivales" presentado por Dawes, 1986).

Aunque el HL, entre otras estructuras, podría constituir uno de los núcleos cerebrales principales implicados en el control de los centros secretores salivales más caudales (véase Hosoya et al., 1981; Berk et al., 1982; Shen, 1983), todavía podría formularse la cuestión de quien modula la actividad hipotalámica a fin de promover, finalmente, una respuesta salival acorde con la conducta nutritiva en curso. Aunque todavía no existe una respuesta para la pregunta anterior, algunos estudios anatómicos plantean la posibilidad de que dicho centro diencefálico pudiera ser modulado hasta cierto punto por un input visual (Riley, Card y Moore, 1981), lo que no estaría en contradicción con diversos datos experimentales que demuestran la posibilidad de modificar la actividad neural de las células hipotalámicas en base a estímulos visuales que presenten un claro significado motivacional (Rolls et al., 1976; Burton et al., 1976; Kendrick et al., 1986).

Finalmente, son bien conocidas también las relaciones aferentes que diversas estructuras cerebrales mantienen con el HL, bien sean de localización rostral, como por ejemplo la Corteza Frontal o la región Preóptica (Hosoya y Matsushita, 1980), o bien localizándose en zonas caudales del S.N.C., a saber el propio tracto gastrointestinal (Brooks, 1981; Jeanningros, 1984) o el Tronco Cerebral (área Parabraquial lateral y Locus Coeruleus, entre otras; Kita y Oomura, 1982).

Por tanto, podría concluirse que aunque la ubicación del n.S.s. y sus vías nerviosas eferentes a través de las cuales dicho centro secretomotor ejerce el oportuno control sobre las glándulas submandibulares y sublinguales han sido suficientemente demostradas en la presente investigación, el emplazamiento y las condiciones de funcionamiento del resto de los sistemas cerebrales implicados en la regulación nerviosa de saliva, bien actúen sobre mecanismos simpáticos o parasimpáticos periféricos, todavía constituyen una incógnita científica.

CONCLUSIONES

De los diferentes experimentos presentados anteriormente, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. En la Formación Reticular Parvocelular bulbopontina de la rata existen neuronas salivatorias que modulan específicamente la actividad secretora de las glándulas salivales. Este efecto se hace patente tras la activación o inhibición de la zona troncoencefálica antes señalada.
2. La región troncoencefálica antes citada, ejerce su influencia secretora tanto sobre las glándulas submandibulares y sublinguales como sobre las parótidas. Este hecho viene apoyado por la hipersalivación obtenida de los tres pares de glándulas salivales mayores tras la estimulación parvocelular.
3. La influencia que la región parvocelular ejerce sobre la modulación nerviosa de la respuesta secretora parotídea, no es tan importante como la que esta zona del Tronco Cerebral mantiene sobre las glándulas submandibulares-sublinguales. Esta idea proviene del hecho que demuestra que la inhibición permanente del área reticular anteriormente señalada, provoca déficits a largo plazo en la secreción de saliva submandibular y sublingual. El mismo tratamiento experimental no ocasiona un déficit aparente de saliva parotídea.
4. La lesión parvocelular no denerva en su totalidad las glándulas submandibulares-sublinguales.
5. La sección de las fibras eferentes que discurren a través del oído medio, reproducen los mismos déficits salivatorios producidos como consecuencia de la inhibición permanente del área Parvocelular bulbopontina en asociación a la extirpación parotídea.

6. La secreción de saliva submandibular-sublingual modulada por la región troncoencefálica señalada anteriormente, es mediada por el sistema de fibras secretomotoras que cursan a través del oído medio.
7. Los axones secretomotores aludidos en el punto anterior y, por consiguiente, la secreción submandibular-sublingual evocada desde el área Parvocelular de la unión bulbopontina, son de naturaleza parasimpática, como lo prueba el hecho de que el bloqueo colinérgico de las glándulas salivales antes indicadas elimina la respuesta secretora salival provocada desde el troncoencéfalo.
8. Los receptores alfa y beta adrenérgicos de las glándulas submandibulares y sublinguales, no se encuentran implicados significativamente en la secreción salival de origen parvocelular.
9. Existe una estrecha correspondencia neuroanatómica entre la región troncoencefálica activada y lesionada en este trabajo y aquella zona descrita recientemente como núcleo Salival Superior a partir de técnicas anatómicas fiables (peroxidasa).

Conclusión General. Las influencias de la región Parvocelular bulbopontina sobre la secreción de saliva, actúan principalmente sobre las glándulas submandibulares-sublinguales, a través de vías nerviosas y mecanismos neurofarmacológicos característicos de la rama parasimpática del Sistema Nervioso Autónomo. La Formación Reticular Parvocelular de la unión bulbopontina constituye funcionalmente, por tanto, el núcleo Salivatorio Superior.

BIBLIOGRAFIA

- Abe, K. and Nitta, H. (1984). Amino acid composition of salivary protein secreted by the parotid glands of rats in response to parasympathomimetic and sympathomimetic drugs. Archs. oral Biol. 29, No. 2, 127-130.
- Alm, P. and Ekström, J. (1977). On the adrenergic innervation of the rat parotid gland. Experientia, 33, 523-524.
- Alm, P., Asking, B., Emmelin, N. and Gjørstrup, P. (1984). Adrenergic nerves to the rat parotid gland originating in the contralateral sympathetic chain. J. Auton. Nerv. Syst. 11, 309-316.
- Anderson, L.C., Ekström, J., Garrett, J.R. and Thulin, A. (1983). Non-adrenergic, non-cholinergic parasympathetic stimulation of parotid saliva in rats. J. Physiol. (London), 339, 34P.
- Anderson, D.J., Hector, M.P. and Linden, R.W.A. (1985). The possible relation between mastication and parotid secretion in the rabbit. J. Physiol. (London), 364, 19-29.
- Arnau, J. (1978). Psicología Experimental. Un enfoque metodológico. Ed. Trillas, México.
- Arnedo, M.L. y Puerto, A. (1981). Participación del Tronco Cerebral en el comportamiento. En: Puerto, A. Psicofisiología, U.N.E.D. Madrid.
- Arnett, C.D. and Davis, J.N. (1979). Denervation-induced changes in alpha and beta adrenergic receptors of the rat submandibular gland. The Journal of Pharmacol. and Exp. Therap. 211, No. 2, 394-400.
- Asking, B., Delfs, U., Emmelin, N. and Gjørstrup, P. (1979). Amylase secretion from rat parotid glands as dependent on co-operation between sympathetic and parasympathetic nerves. Experientia, 35, 1336-1337.
- Asking, B., Emmelin, N., Gjørstrup, P. and Pärsson, H. (1982). Parotid degeneration secretion of amylase in vitro in the rat following sym-

pathectomy. Quart. Journal of Exp. Physiol. 67, 7-15.

Asking, B. (1985). Sympathetic stimulation of amylase secretion during a parasympathetic background activity in the rat parotid gland. Acta Physiol. Scand. 124, 535-542.

Asking, B. and Emmelin, N. (1985). Amylase in parotid saliva of rats after sympathetic nervous decentralization. Archs. oral Biol. 30, No. 4, 337-339.

Asking, B. and Gjørstrup, P. (1986). On the effects of VIP and substance P on the secretion of amylase in the rat parotid gland in vivo. J. Physiol. (London), 376, 28P.

Ayer-Le Lievre, C. and Seiger, A. (1984). Parasympathetic neurons of salivary gland ganglia in the fetal and postnatal rat are substance P-like immunoreactive. Neurosci. Lett. 51, 287-292.

Bahourt, S.W., Stewart, J.M. and Musacchio, J.M. (1984). Specific binding of a ¹²⁵I-labeled substance P analog to rat submaxillary Gland. The J. of Pharmacol. and Exp. Therap., 230, No. 1, 116-123.

Bahouth, S.W., Lazaro, D.M., Brundish, D.E. and Musacchio, J.M. (1985). Specific binding of (³H-Tyr⁸)Physalaemin to rat submaxillary gland substance P receptor. Molecular Pharmacology, 27, 38-45.

Barka, T. (1980). Biologically active polypeptides in submandibular glands. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 28, No. 8, 836-859.

Bellisle, F., Louis-Sylvestre, J., Demozay, F., Blazy, D. and Le Magnen, J. (1983). Reflex insulin response associated to food intake in human subjects. Physiol. and Behav. 31, 515-521.

Bereiter, D.A., Bernoud, H.-R. and Jeanrenaud, E. Chorda tympani and vagus nerve convergence onto caudal Brain Stem neurons in the rat. Brain Res. Bull. 7, 261-266, 1981a.

- Bereiter, D.A., Berthoud, H.-R., Brunsmann, M. and Jeanrenaud, B. (1981b). Nucleus ambiguus stimulation increases plasma insulin levels in the rat. Amer. J. Physiol. 241, E22-E27.
- Berk, M. L. and Finkelstein, J.A. (1982). Efferent connections of the Lateral Hypothalamic area of the rat: an autoradiographic investigation. Brain Res. Bull. 8, 511-526.
- Bernbaum, J.C., Pereira, G. R., Watkins, J.B. and Peckham, G.J. (1983). Nonnutritive sucking during gavage feeding enhances growth and maturation in premature infants. Pediatrics, 71, No. 1, 41-45.
- Berridge, M.J. (1985). Base molecular de la comunicación intracelular. Investigación y Ciencia, 111, No. de Diciembre, 112-122.
- Berthoud, H.-R., Nijima, A., Sauter, J.-F. and Jeanrenaud, B. (1983). Evidence for a role of the gastric, coeliac and hepatic branches in vagally stimulated insulin secretion in the rat. J. of the Autonom. Nerv. Syst. 7, 97-110.
- Blessing, W.W., Sved, A.F. and Reis, D.J. (1982). Destruction of noradrenergic neurons in rabbit Brainstem elevates plasma vasopressin, causing hypertension. Science, 217, 661-663.
- Blessing, W.W. and Willoughby, J.O. (1985). Excitation of neuronal function in rabbit caudal ventrolateral medulla elevates plasma vasopressin. Neurosci. Lett. 58, 189-194.
- Bijlani, V. and Keswani, N.H. (1970). The salivatory nuclei in the Brainstem of the monkey (*Macaca mulatta*). J. Comp. Neurol. 139, 375-384.
- Brand, J.G., Cagan, R.H. and Naim, M. (1982). Chemical senses in the release of gastric and pancreatic secretions. Ann. Rev. Nutr. 2, 249-276.
- Brocco, S.L. and Tamarin, A. (1979). The topography of rat submandibular

gland parenchyma as observed with S.E.M. Anat. Rec. 194, 445-460.

Brodal, A. (1981). Neurological Anatomy. 3^a ed. Oxford University Press, Nueva York.

Brodin, E., Ekman, R., Ekström, J., Hakanson B. and Sundler F. (1984). Effect of denervation on substance P and vasoactive intestinal peptide in rat salivary glands. J. Physiol. (London). 348, 67P.

Brooks, C. McC. The Autonomic nervous system, mold and integrator of function. Review of a concept. Brazilian J. Med. Biol. Res. 14, 151-160, 1981.

Brown J.C. and Howlett (1968). The facial outflow and the superior salivatory nucleus: an histochemical study in the rat. J. Comp. Neurol., 134, 175-192.

Brown J.C. and Howlett, B. (1970). The nucleus supragenualis, presumptive superior salivatory nucleus. Acta anat. 76, 35-46.

Burton, M.J., Rolls, E.T. and Mora, F. (1976). Effects of hunger on the responses of neurons in the Lateral Hypothalamus to the sight and taste of food. Experimental Neurology, 51, 668-677.

Cano, J., de la Roza, C. y Rodríguez-Echandía, E.L. (1978). Efecto modulador de las glándulas salivales sobre la diferenciación y maduración de las células gustativas de la rata. Revista Española de Fisiología, 34, 443-448.

Carr, D.4. The regulation of parotid and submandibular salivary secretion in sheep. Quart. J. of Exp. Physiol. 69, 589-597, 1984.

Catalanotto, F.A. and Leffingwell, C. (1979). Early effects of desalivation upon fluid consumption and taste acuity in the rat. Behavioral and Neural Biology, 25, 190-205.

Chapman, H.W. and Epstein, A.N. (1970). Prandial drinking induced by

atropine. Physiol. and Behav. 5, 549-554.

Chatfield, P.O. (1941). Salivation in response to localized stimulation of the medulla. Amer. J. Physiol. 133, 637-641.

Chibuzo, G.A. and Cummings, J.F. (1980a). Motor and sensory centers for the innervation of mandibular and sublingual salivary glands: a Horseradish peroxidase study in the dog. Brain Research, 189, 301-313.

Chibuzo, G.A., Cummings, J.F. and Evans, H.E. (1980b). Autonomic innervation of the tongue: a horseradish peroxidase study in the dog. J. of the Auton. Nerv. Syst. 2, 117-129.

Christensen, C.M. and Navazesh, M. (1984). Anticipatory salivary flow to the sight of different foods. Appetite, 5, 307-315.

Contreras, R.J. and Catalanotto, F.A. (1980). Sodium deprivation in rats: salt thresholds are related to salivary sodium concentrations. Behavioral and Neural Biology, 29, 303-314.

Contreras, R.J., Gómez, M.M. and Norgren, R. (1980). Central origins of cranial nerve parasympathetic neurons in the rat. J.Comp. Neurol. 190, 373-394.

Contreras, R.J., Beckstead, R.M. and Norgren, R. (1982). The central projections of the trigeminal, facial, glossopharyngeal and vagus nerves: an autoradiographic study in the rat. J. of the Auton. Nerv. Syst. 6, 303-322.

Costa, L.G. and Murphy, S.D. (1985). Characterization of muscarinic cholinergic receptors in the submandibular gland of the rat. J. of the Auton. Nerv. Syst. 13, 287-301.

Dacey, D.M. and Grossman, S.P. (1977). Aphagia, adipsia, and sensory motor deficits produced by Amygdala lesions: a function of extra-amygdaloid damage. Physiol. and Behav. 19, 389-395.

- Dawes, C. (1984). Stimulus effects on protein and electrolyte concentrations in parotid saliva. J. Physiol. (London), 346, 579-588.
- Dawes, C. (1986). 10th international conference on Oral Biology: Saliva and Salivary Glands. A Report. J. of Dental Res. 66, No. 9, p. 1191.
- Dehaye, J.P., Christophe, J., Ernst, F., Poloczek, P. and Bogaert, P.V. (1985). Binding in vitro of vasoactive intestinal peptide on isolated acini of rat parotid glands. Archs. oral Biol. 30, No. 11/12, pp. 827-832.
- Delfs, U. and Emmelin, N. (1979). Parasympathetic degeneration secretion of saliva in rats. Quart. J. of Exp. Physiol. 64, 109-117.
- Dennison, S.J., Merritt, V.E., Aprison M.H. and Felten, D.L. (1981). Redefinition of the location of the dorsal (motor) nucleus of the Vagus in the rat. Brain Res. Bull. 6, 77-81.
- Deutsch, J.A., Molina, F. and Puerto, A. (1976). Conditioned taste aversion caused by palatable nontoxic nutrients. Behavioral Biology, 16, 161-174.
- Donaldson, J., Mitchell, J. and Templeton, D. (1984a). Electrical stimulation of the salivatory nucleus in the rat. J. Physiol. (London), 356, 1-7.
- Donaldson, J., Mitchell, J. and Templeton, D. (1984b). Salivation in the rat evoked by electrical stimulation of the central salivatory nucleus. J. Physiol. (London), 350, 59P.
- Dong, W.K., Chudler, E.H. and Martin, R.F. (1985). Physiological properties of intradental mechanoreceptors. Brain Research, 334, 389-395.
- Eisenman, J.S. (1983). Response of rat superior salivatory units to chorda tympani stimulation. Brain Res. Bull. 10, 811-815.
- Eisenman, J.S. and Azmitia, E.C. (1982). Physiological stimulation enhan-

ces HRP marking of salivary neurons in rats. Brain Res. Bull. 8, 73-78.

Ekström, J. and Emmelin, N. (1971). The functional organization of the parasympathetic secretory innervation of the submandibular gland. J. Physiol. (London), 213, 727-740.

Ekström, J. (1973). Choline acetyltransferase and secretory responses of the rat's salivary glands after liquid diet. Quart. J. Exp. Physiol. 58, 171-179.

Ekström, J. (1974). Choline acetyltransferase activity in rat salivary glands after cellulose rich diet or treatment with an atropine-like drug. Quart. J. Exp. Physiol. 59, 191-199.

Ekström, J. and Emmelin, N. (1974). The secretory innervation of the parotid gland of the cat: an unexpected component. Quart. J. Exp. Physiol. 59, 11-17.

Ekström, J. (1980). Sensitization of the rat parotid gland to secretagogues following either parasympathetic denervation or sympathetic denervation or decentralization. Acta Physiol. Scand. 108, 253-261.

Ekström, J. and Templeton, D. (1977). Difference in sensitivity of parotid glands brought about by disuse and overuse. Acta Physiol. Scand. 101, 329-335.

Ekström, J. and Malmberg, L. (1981). Preponderance for either alpha or beta adrenoceptor mediated sensitization in the rat submaxillary gland. Acta Physiol. Scand. 113, 103-110.

Ekström, J. and Wahlestedt, C. (1982). Supersensitivity to substance P and physalaemin in rat salivary glands after denervation or decentralization. Acta Physiol. Scand. 115, 437-446.

Ekström, J., Mansson, B., Tobin, G., Garret, J.R. and Thulin, A. (1983a).

Atropine-resistant secretion of parotid saliva on stimulation of the auriculo-temporal nerve. Acta Physiol. Scand. 119, 445-449.

Ekström J., Mansson, B. and Tobin, G. (1983b). VIP evoked secretion of fluid and protein from rat salivary glands and the development of supersensitivity. Acta Physiol. Scand. 119, 169-175.

Ekström, J. and Malmberg, L. (1984). Beta₁-adrenoceptor mediated salivary gland enlargement in the rat. Experientia, 40, 862-863.

Ekström, J., Mansson, B. and Tobin, G. (1984a). Effects of atropine or high frequency burst excitation on the composition of parasympathetic rat parotid saliva. Acta Physiol. Scand. 122, 409-414.

Ekström, J., Brodin, E., Ekman, R., Hakanson, R. and Sundler, F. (1984b). VIP and substance P in salivary glands of the rat following denervation or duct ligation. Regulatory Peptides, 10, 1-10.

Ekström, J., Brodin, E., Ekman, R., Hakanson, R., Mansson, B. and Tobin, G. (1985a). Depletion of neuropeptides in rat parotid glands and declining atropine-resistant salivary secretion upon continuous parasympathetic nerve stimulation. Regulatory Peptides. 11, 353-359.

Ekström, J. and Olgart, L. (1985b). Are both substance P and VIP responsible for the parasympathetically nerve evoked atropine resistant salivary secretion in the rat?. In: Hakanson, R. and Sundler, F. (Eds.) Tachykinin Antagonists. Elsevier Science Publishers B.V.

Ekström, J., Brodin, E., Ekman, R., Hakanson, R., Mansson, B. and Tobin, G. (1985c). Depletion of salivary gland neuropeptides upon continuous parasympathetic nerve stimulation. In: Hakanson, R. and Sundler, F. (Eds.) Tachykinin Antagonists. Elsevier Science Publishers B.V.

Ekström, J. and Olgart, L. (1986a). Complementary action of substance P and VIP on the rat parotid secretion. Acta Physiol. Scand. 126, 25-31.

- Ekström, J. and Olgart, L. (1986b). Substance P-evoked salivary secretion in the ferret. J. Physiol. (London), 372, 41P.
- Ekström, J., Garrett, J.R., Mansson, B. and Tobin, G. (1986). Parotid degranulation and amylase secretion in rats caused by release of non-adrenergic non-cholinergic components from the parasympathetic nerve. J. Physiol. (London), 372, 42P.
- Elsberg, C.A., Spotnitz, H. and Strongin, E.I. (1942). The olfactory parotid reflex. Archives of Neurology and Psychiatry. 47, No. 5, 707-718.
- Elverdin, J.C., Luchelli-Fortis, M.A., Stefano, F.J.E. and Perea, C.J. (1984). Alpha-1 adrenoceptors mediate secretory responses to norepinephrine in innervated and denervated rat submaxillary glands. The J. of Pharmacol. and Exp. Therap. 229, No. 1, 261-266.
- Emmelin, N. (1965). Action of transmitters on the responsiveness of effector cells. Experientia, 21, 57-112.
- Emmelin, N. and Muren, A. (1951). Sensitization of the submaxillary gland to chemical stimuli. Acta Physiol. Scand. 24, 103-127.
- Emmelin, N., Holmberg, J. and Ohlin, P. (1965). Receptors for catecholamines in the submaxillary glands of rats. Brit. J. Pharmacol. 25, 134-138.
- Emmelin, N., Garrett, J.R. and Ohlin, P. (1968). Neural control of salivary myoepithelial cells. J. Physiol. (London), 196, 381-396.
- Emmelin, N. (1973). The pharmacology of salivary secretion. In: P. Holton (Ed.) Pharmacology of Gastrointestinal Motility and Secretion. International encyclopedia of pharmacology and therapeutics. Pergamon Press, Nueva York.
- Emmelin, N. and Gjørstrup, P. (1973). On the function of myoepithelial cells in salivary glands. J. Physiol. (London), 230, 185-198.

- Emmelin, N. and Gjørstrup, P. (1976a). Contraction of myoepithelial cells in secreting submandibular glands of dogs. Experientia, 32, 197-98.
- Emmelin, N. and Gjørstrup, P. (1976b). Interaction between sympathetic and parasympathetic salivary nerves in anaesthetized dogs. Archs. oral Biol. 21, 27-32.
- Emmelin, N., Gjørstrup, P. and Thesleff, P. (1977). On the existence of parasympathetic motor nerves to the submaxillary gland of the dog. Quart. J. Exp. Physiol. 62, 27-40.
- Emmelin, N. (1981). Nervous control of mammalian salivary glands. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B296, 27-35.
- Emmelin, N. and Garrett, J.R. (1986). Secretory changes in parotid acini of cats on nerve stimulation. J. Physiol. (London), 376, 29P.
- Epstein, A. N., Spector, D., Samman A. and Goldblum, C. (1964). Exaggerated prandial drinking in the rat without salivary glands. Nature 201, No. 4926, 1342-43.
- Epstein, A.N., Blass, E.M., Batshaw, M.L. and Parks, A.D. (1970). The vital role of saliva as a mechanical sealant for suckling in the rat. Physiol. and Behav. 5, 1395-1398.
- Espinel, E.G., Ubios, A.M. and Cabrini, R.L. (1983). Freeze-fracture surface of salivary glands of rat observed by scanning electron microscopy. Acta anat. 117, 15-20.
- Falk, J.L. (1971). The nature and determinants of adjunctive behavior. Physiol. and Behav. 6, 577-588.
- Fantino, M. (1984). Role of sensory input in the control of food intake. J. of the Autonomic Nervous System. 10, 347-358.
- Feldman, R.S. and Quenzer, L.F. Fundamentals of Neuropsychopharmacology. Sinauer Associates, Inc. Massachusetts. 1984.

- Flynn, F.W., Schirer, D.L. and Mitchell, J.C. (1980). Reduced salivation in rats following Ventromedial Hypothalamic lesions. Physiol. and Behav. 24, 451-455.
- Fox, E.A. and Powley, T. (1985). Longitudinal columnar organization within the Dorsal Motor Nucleus represents separate branches of the abdominal Vagus. Brain Research, 341, 269-282.
- Galili, D., Maller, O. and Brightman, V.J. (1981). The effects of desalivation by duct ligation or salivary gland extirpation on taste preference in rats. Archs. oral Biol. 26, 853-858.
- Gallacher, D.V. (1983). Substance P is a functional neurotransmitter in the rat parotid gland. J. Physiol. (London), 342, 483-398.
- Gallacher, D.V. (1985). Electrophysiology of salivary exocrine cells. In: Poisner, A.M. and Trifaró, J.M. (Eds.) The electrophysiology of the secretory cell. Elsevier, Amsterdam.
- Gjörstrup, P. (1978). Salivary amylase secretion when stimulating the sympathetic nerves during slow parasympathetic secretion. J. Physiol. (London), 282, 10P.
- Gjörstrup, P. (1979). Amylase secretion in the rabbit parotid gland when stimulating the sympathetic nerves during parasympathetic activity. J. Physiol. (London), 296, 443-451.
- Gjörstrup, P. (1980a). Taste and chewing as stimuli for the secretion of amylase from the parotid gland of the rabbit. Acta Physiol. Scand. 110, 295-301.
- Gjörstrup, P. (1980b). Parotid secretion of fluid and amylase in rabbits during feeding. J. Physiol. (London), 309, 101-116.
- Gjörstrup, P. (1982). Blood flow and secretion in the submaxillary gland of the rabbit during stimulation of the autonomic nerves. Acta Physiol. Scand. 115, 91-95.

- Goodman, L.S. and Gilman, A. (1980). Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Interamericana.
- Green, D.R.J. and Embery, G. The chemistry and biological properties of the minor salivary gland secretions. In: P.-O. Glantz et al. (Eds.), Oral interfacial reactions of bone, soft tissue and saliva. IRL Press Limited, Oxford, England, 1985.
- Grijalva, C.V., Tordoff, M.G., Geiselman, P.J. and Novin, D. (1983). Gastric mucosal damage induced by Lateral Hypothalamic lesions in rats: the potencial contribution of bile. Brain Res. Bull. 10, 441-444.
- Grill, H. J. and Norgren, R. (1978). Chronically decerebrate rats demonstrate satiation but not bait-shyness. Science, 201, 267-269.
- Grossman, S.P. and Grossman, L. (1982). Iontophoretic injections of kainic acid into the rat Lateral Hypothalamus: effects on ingestive behavior. Physiology and Behavior, 29, 553-559.
- Grovum, W.L. and Leek, B.F. (1985). The sensory receptors of the sheep's forestomach responsible for reflex elicitation of parotid salivary secretion. J. Physiol. (London), Proceeding of the Physiological Society, February 1985, 35P.
- Hainsworth, F.R. and Epstein, A.N. (1966). Severe impairment of heat-induced saliva-spreading in rats recovered from Lateral Hypothalamic lesions. Science, 153, 1255-1257.
- Hainsworth, F.R. Saliva spreading, activity, and body temperature regulation in the rat. Amer. J. Physiol. 212, 1288-1292, 1967.
- Hall, H.D. and Schneyer, C.A. (1964). Salivary gland atrophy in rat induced by liquid diet. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117, 789-793.
- Hall, H.D. and Schneyer, C.A. (1969). Physiological activity and regulation of growth of developing parotid. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131, 1288-1291.

- Hall, H.D. and Schneyer, C.A. (1973). Role of autonomic pathways in disuse atrophy of rat parotid. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 19-22.
- Hall, H.D. and Schneyer, C.A. (1978). Neural regulation of compensatory enlargement of the parotid gland of the rat. Cell Tiss. Res. 187, 147-151.
- Hammer, R., Berrie, C.P., Birdsall, N.J.M., Burgen, A.S.V. and Hulme, E.C. (1980). Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. Nature, 283, 90-92.
- Hand, A.R. and Ho, B. (1981). Liquid-diet-induced alterations of rat parotid acinar cells studied by electron microscopy and enzyme cytochemistry. Archs. oral Biol. 26, 369-380.
- Hassan, H.J. and Al-Ubaidy, S.S. (1981). Effect of Fastigial nuclei stimulation on salivary secretion in rats. IRCS Medical Science: Biochemistry. 9, 635-636.
- Hedlund, B., Abens, J. and Bartfai, T. (1983). Vasoactive intestinal polypeptide and muscarinic receptors: supersensitivity induced by long-term atropine treatment. Science, 220, 519-521.
- Hellekant, G. (1973). The effect of stomach distension on the efferent activity in the chorda tympani nerve of the rat. Acta Physiol. Scand. 83, 527-531.
- Hiura, T. (1977). Salivatory neurons innervate the submandibular and sublingual glands in the rat: horseradish peroxidase study. Brain Res. 137, 145-149.
- Holmberg, J. (1971). The secretory nerves of the parotid gland of the dog. J. Physiol. (London), 219, 463-476.
- Horst, G.J., Luiten, P.G.M. and Kuipers, F. (1984). Descending pathways from hypothalamus to dorsal motor vagus and ambiguous nuclei in the

- rat. Journal of the Autonomic Nervous System, 11, 59-75.
- Hosoya, Y. and Matsushita, M. (1980). Cells of origin of the descending afferents to the Lateral Hypothalamic area in the rat, studied with the horseradish peroxidase method. Neurosci. Lett. 18, 231-236.
- Hosoya, Y. and Matsushita, M. (1981). Brainstem projections from the Lateral Hypothalamic area in the rat, as studied with autoradiography. Neurosci. Lett. 24, 111-116.
- Hosoya, Y., Matsushita, M. and Sugiura, Y. (1983). A direct hypothalamic projection to the superior salivatory nucleus neurons in the rat. A study using anterograde autoradiographic and retrograde HRP methods. Brain Research, 266, 329-333.
- Hosoya, Y., Matsushita, M. and Sugiura, Y. (1984). Hypothalamic descending afferents to cells of origin of the greater petrosal nerve in the rat, as revealed by a combination of retrograde HRP and anterograde autoradiographic techniques. Brain Research, 290, 141-145.
- Hosoya, Y. (1985). Hypothalamic projections to the Ventral Medulla Oblongata in the rat, with special reference to the Nucleus Raphe Pallidus: a study using autoradiographic and HRP techniques. Brain Res. 344, 388-350.
- Ishizuka, K.-I. and Murakami, T. (1986). Responses of inferior salivatory neurons to stimulation of trigeminal branches. Experimental Neurol. 91, 269-276.
- Jacoby, F. and Leeson, C. R. (1959). The postnatal development of the rat submaxillary gland. J. Anat., London, 93, 201-216.
- Jeanningros, R. (1984). Lateral hypothalamic responses to pre-absorptive and post-absorptive signals related to amino acid ingestion. Journal of the Autonomic Nervous System, 10, 261-268.
- Kahle, W., Leonhardt, H. y Platzer, W. (1977). Atlas de Anatomía. Ed.

Omega, Barcelona.

- Kaida, Y. (1929). Über den Ursprung und den peripheren Verlauf der sig. zentrifugalen vestibularisnerven nach leidler (Fasciculus vestibularis medialis nach Kaplan). Arch. Ohr. Nas.-u. KehlkeHeilk. 123, 62-69 (Citado por Shute and Lewis, 1960).
- Kawamura, Y. and Yamamoto, T. Studies on neural mechanisms of the gustatory-salivary reflex in rabbits. J. Physiol. (London), 285, 35-47, 1978.
- Kawamura, Y. and Yamamoto, T. (1982). Analysis of reflex responses in preganglionic parasympathetic fibres innervating submandibular glands of rabbits. J. Physiol. (London), 322, 241-255.
- Kemmer, T. and Malfertheiner, P. (1985). Influence of atropine on taste stimulated parotid secretion. Res. Exp. Med. 185, 495-502.
- Kendrick, K.M. and Baldwin, B.A. (1986). The activity of neurones in the Lateral Hypothalamus and Zona Incerta of the sheep responding to the sight or approach of food is modified by learning and satiety and reflects food preference. Brain Research. 375, 320-328.
- Keppel, G. (1973). Desing and analysis: a researcher's handbook. Prentice Hall, Inc., Engewood Cliffs, Nueva York.
- Kerr, F. W. and Preshaw, R.M. (1969). Secretomotor function of the dorsal motor nucleus of the vagus. J. Physiol. (London), 205, 405-415.
- King, B.M. and Frohman, L.A. (1982). The role of vagally-mediated hyperinsulinemia in Hypothalamic obesity. Neurosciences & Biobehavioral Reviews, 6, 205-214.
- Kissileff, H.R. (1969a). Food-associated drinking in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 67, 284-300.
- Kissileff, H.R. and Epstein, A.N. (1969b). Exaggerated prandial drinking

in the "Recovered Lateral" rat without saliva. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 67, 301-308.

Kissileff, H.R. (1969c). Oropharyngeal control of prandial drinking. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 67, 309-319.

Kissileff, H.R. (1970). Free feeding in normal and "Recovered Lateral" rats monitored by a pellet-detecting eatometer. Physiol. and Behav. 5, 163-173.

Kita, H. and Oomura, Y. (1982). An HRP study of the afferent connections to rat hypothalamic region. Brain Res. Bulletin, 8, 63-71.

Kohnstamm, O. (1902). Der nucleus salivatorius chordae tympani (nervi intermedii). Anat. Anz. 21, 362-363 (Citado por Contreras, Gómez y Norgren, 1980).

Kullaa-Mikkonen, A. Tenovuo, J. and Sorvari, T. (1985). Changes in composition of whole saliva in patients with fissured tongue. Scandinavian Journal of Dental Res. 93, No. 6, 522-528.

Kyriacou, K., Garrett, J.R. and Gjørstrup, P. (1986). Structural and functional studies of the effects of parasympathetic nerve stimulation on rabbit submandibular salivary glands. Archs. oral Biol. 31, No. 4, 235-244.

Lavail, J.H. (1975). The retrograde transport method. Federation Proceedings, 35, No. 7, 1618-1624.

Lehninger, A.L. (1979). Curso breve de Bioquímica. Ed. Omega, Barcelona.

Leslie, R.A., Gwyn D.G. and Hopkins, D.A. (1982). The central distribution of the cervical vagus nerve and gastric afferent and efferent projections in the rat. Brain Res. Bulletin, 8, 37-43.

Levin, S.L. (1985a). Potential types of response of the parasympathetic denervated human parotid gland to cholinergic ligands. J. of the Autonomic Nervous System, 13, 161-170.

- Levin, S.L. (1985b). Trigger activation of the paradoxical salivatory response to atropine in the parasympathetically denervated human parotid gland. Human Neurobiology, 4, 115-121.
- Lin, T.M. and Alphin, R.S. (1958). Cephalic phase of gastric secretion in the rat. Amer. J. Physiol. 192 (1), 23-26.
- Lorente de Nó, R. (1922). Contribución al conocimiento del nervio Trigémino. En: Libro en honor a D. Santiago Ramón y Cajal, 2, 13-30. (Citado por Shute and Lewis, 1960).
- Louis-Sylvestre, J., Giachetti, I. and Le Magnen, J. (1981). A non invasive test for completeness of vagotomy to the pancreas. Physiol. and Behav. 26, 1125-1127.
- Luiten, P.G.M., Horst, G.J., Rietberg, M. and Steffens, A.B. (1984). Pre-ganglionic innervation of the pancreas islet cells in the rat. Journal of the Autonomic Nervous System, 10, 27-42.
- Lundberg, J.M., Anggard, A. and Fahrenkrug, J. (1982). Complementary role of VIP and acetylcholine for cat submandibular gland blood flow and secretion. III. Effects of local infusions. Acta Physiol. Scand. 114, 329-337.
- Lundberg, J.M., Anggard, A., Fahrenkrug, J., Lundgren, G. and Holmstedt, B. (1982b). Corelease of VIP and acetylcholine in relation to blood flow and salivary secretion in cat submandibular salivary gland. Acta Physiol. Scand. 115, 525-528.
- Lundberg, J.M., Hedlund, B. and Bartfai, T. (1982c). VIP enhances muscarinic ligand binding in cat submandibular salivary gland. Nature, 295, No. 5845, 147-149.
- Lundberg, J.M. and Hökfelt, T. (1983). Coexistence of peptides and classical neurotransmitters. Trends in Neurosciences, Agosto 1983, 325-333.

- Lundberg, J.M., Fahrenkrug, J., Larsson, O. and Anggard, A. (1984). Co-release of VIP and peptide Histidine Isoleucine in relation to atropine-resistant vasodilation in cat submandibular salivary gland. Neurosci. Lett. 52, 37-42.
- Magoun, H.W. and Beaton, L.E. (1942). The salivatory motor nuclei in the monkey. Amer. J. Physiol. 136, 720-725.
- Mark, M.R., Domino, E.F., Han, S.S., Ortiz, A., Mathews, B.N., and Tait, S.K. (1983). Effect of parasympathetic denervation on acetylcholine levels in the rat parotid gland. Is there an extraneural pool of acetylcholine?. Life Sciences, 33, 1191-1197.
- Markowska, A., Bakke, H.K., Walther, B. and Ursin, H. Comparison of electrolytic and ibotenic acid lesions in the Lateral Hypothalamus. Brain Research, 328, 313-323, 1985.
- Martínez de Victoria, E. (1977). Influencias simpáticas sobre la secreción de saliva por la glándula parótida en conejos anestesiados. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias (Secc. de Biología). Universidad de Granada.
- Martínez de Victoria, E. y López, M.A. Influencias simpáticas sobre la secreción de saliva por la parótida del conejo. I: Efectos sobre la glándula en reposo. Revista Española de Fisiología, 35, 175-180, 1979a.
- Martínez de Victoria, E. y López, M.A. (1979b). Influencias simpáticas sobre la secreción de saliva por la parótida del conejo. II: efectos sobre la glándula sometida a estimulación parasimpática débil. Revista Española de Fisiología, 35, 181-186.
- Matsuo, R., Yamamoto, T. and Kawamura, Y. Morphological and functional evaluation of the superior salivatory nucleus in rabbits. Experimental Neurology, 68, 147-157, 1980.
- Matsuo, R., Yamamoto, T. and Kawamura, Y. (1981). Reflex activation of

- the preganglionic fibers innervating the submandibular gland. In: Zelles, T. (Ed.) Saliva and Salivation. Adv. Physiol. Sci. 28, 11-16.
- Matsuo, R, Yamamoto, T. and Kawamura, Y. Responses of salivatory neurons in the medulla oblongata of rabbit. Japanese Journal of Physiol. 32, 309-313, 1982.
- McConnell, M.G. and Simpson, L.L. (1976). The role of acetylcholine receptors and acetylcholinesterase activity in the development of denervation supersensitivity. The Journal of Pharmacology and Exp. Therapeutics, 198, No. 3, 507-517.
- McCormick, D.A. and Thompson, R.F. (1984). Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response. Science, 223, 296-298.
- McGuigan, F.J. (1968). Psicología Experimental. Enfoque Metodológico. Ed. Trillas, México.
- Medina, J.H., Wolfman, C., Levi de Stein, M., Tumilasci, O. and Houssay, B. (1984). Thyroid hormone regulation of adrenergic receptors and beta-adrenergic responsiveness in the rat submandibular gland. Life Sciences, 35, 819-825.
- Mei, N. (1983). Recent studies on intestinal vagal afferent innervation. Functional implications. Journal of the Autonomic Nervous System, 9, 199-206.
- Miller, F.R. (1913). On the reactions of the salivary centres. Quart. J. Exp. Physiol. 6, 57-72 (Citado por Mitchell and Templeton, 1981).
- Misher, A. and Brooks, F.P. (1966). Electrical stimulation of hypothalamus and gastric secretion in the albino rat. Amer. J. Physiol. 211 (2), 403-406.
- Mitchell, J. and Templeton, D. (1981). The origin of the preganglionic

parasympathetic fibres to the mandibular and sublingual salivary glands in the rat: a horseradish peroxidase study. J. of Anatomy, 132, 513-518.

Molina, F., Thiel, T., Deutsch, J.A. and Puerto, A. (1977). Comparison between some digestive processes after eating and gastric loading in rats. Pharmacol. Biochem. and Behav. 7, 347-350.

Molina, F. (1978). Fase cefálica y saciación a corto plazo. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.

Molina, F. y Puerto, A. (1986). Los interoceptores viscerales en la regulación nutritiva a corto plazo: Fase cefálica, distensión y vaciado gástrico. Rev. de Psicol. Gen. y Appl. 41 (4), 677-685.

Mora, F., Rolls, E.T. and Burton, M.J. (1976). Modulation during learning of the responses of neurons in the Lateral Hypothalamus to the sight of food. Experimental Neurology, 53, 508-519.

Moreno, M. (1980). Control Simpático del flujo de saliva en la glándula mandibular del conejo anestesiado. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias (Secc. de Biología). Universidad de Granada.

Moreno, M., Martínez de Victoria, E. and López, M.A. (1984a). Role of alfa and beta adrenoceptors on the salivary secretion in the mandibular gland of the rabbit. Rev. Esp. de Fisiol. 40, 11-14.

Moreno, M., Martínez de Victoria, E. and López, M.A. (1984b). Effect of sympathetic stimulation on salivary secretion in submandibular gland in the rabbit stimulated by pilocarpine. Rev. Esp. de Fisiol. 40, 15-18.

Morino, T. and Langford, H.G. (1978). Salivary sodium correlates with salt recognition threshold. Percept. Psychophys. 21, 45-48.

Mosher, J.A. and Duke, G.E. (1985). Cephalic control of avian gastric secretion. Comp. Biochem. Physiol. 82A, No. 4, 935-937.

- Murakami, T., Yoshihara, M., Ishizuka, K.-I. and Uchiyama, M. (1982). Antidromic responses and reflex activity of single salivatory neurons in the cat. Experimental Neurology, 76, 218-224.
- Murakami, T., Ishizuka, K.-I., Yoshihara, M. and Uchiyama, M. (1983). Reflex responses of single salivatory neurons to stimulation of trigeminal sensory branches in the cat. Brain Research, 280, 233-237.
- Nakayama, T., Kanosue, K., Tanaka, H. and Kaminaga, T. (1986). Thermally induced salivary secretion in anesthetized rats. Pflügers Arch, 406, 351-355.
- Nicholson, J.E. and Severin, C.M. (1981). The superior and inferior salivatory nuclei in the rat. Neurosci. Lett. 21, 149-154.
- Nobrega, J.N., Wiener, N.I. and Ossenkopp, K.-P. (1980). Development of acute feeding disorders hyperactivity, and stomach pathology after medial and lateral hypothalamic lesions in rats. Physiological Psychology, 8 (1), 77-87.
- Nomura, S. and Mizuno, N. (1981). Central distribution of afferent and efferent components of the chorda tympani in the cat as revealed by the HRP method. Brain Research, 214, 229-237.
- Nomura, S. and Mizuno, N. (1982). Central distribution of afferent and efferent components of the glossopharyngeal nerve: an HRP study in the cat. Brain Research, 236, 1-13.
- Nordenfelt, I. (1964). Acetylcholine metabolism in salivary glands during the "degeneration secretion". Quart. J. of Exp. Physiol. 49, 103-111.
- Norris, M.B., Noble, A.C. and Pangborn, R.M. (1984). Human saliva and taste responses to acids varying in anions, titratable acidity, and pH. Physiol. and Behav. 32, 237-244.
- Ohlin, P. (1965). Secretory responses of innervated and denervated sub-

- maxillary glands of rats. Acta Universitatis Lundensis, Sectio II, No. 23, Universidad de Lund, Sweden, 3-12.
- Ohlin, P. (1968). Sympathetic secretory innervation of the rat's submaxillary gland. Quart. J. Exp. Physiol. 53, 19-22.
- Ohtani, O., Ohtsuka, A., Lipsett, J. and Gannon, B. (1983). The microvasculature of rat salivary glands. Acta anat. 115, 345-356.
- Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Kirkegaard, P. and Nexø, E. (1984). Role of submandibular saliva and epidermal growth factor in gastric cytoprotection. Gastroenterology, 87, 103-108.
- Ono, T., Nishino, H., Sasaki, K., Fukuda, M. and Muramoto K.-I. (1981). Monkey Lateral Hypothalamic neuron response to sight of food, and during bar press and ingestion. Neurosci. Lett. 21, 99-104.
- Osuna, J.I., Pages I., Motiño, M.A., Rodríguez, E. and Osorio, C. (1986). Cephalic phase of insulin secretion in obese women. Horm. Metabol. Res. 18, 473-475.
- Papez, J.W. (1929). Comparative Neurology. New York. Thomas Y. Crowell. (Citado por Wang, 1943).
- Pavlov, I.P. (1910). The work of the digestive glands. London, Charles Griffin and Company.
- Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S. and Cushman, A.J. (1979). A stereotaxic atlas of the rat brain. 2ª ed., Plenum Press, New York.
- Pérez-Castillo, A. and Blázquez, E. (1980). Synthesis and release of glucagon by human salivary glands. Diabetologia, 19, 123-129.
- Peronace, A.A.V., Davison, T.A., Houssay, A.B. and Perea, C.J. (1964). Alterations in submandibular and retrolingual glands following parasympathetic denervation in rats. Anat. Rec. 150, 25-34.

- Perwaiz, S.A. and Karim, M.A. (1982). Localization of parasympathetic preganglionic neurons innervating submandibular gland in the monkey: an HRP study. Brain Research, 251, 349-352.
- Powley, T. L. The Ventromedial Hypothalamic Syndrome, Satiety, and a cephalic phase hypothesis. Psychological Review, 84, No. 1, 89-126, 1977.
- Puerto, A., Deutsch, J.A., Molina, F. and Roll, P.L. (1976a). Rapid discrimination of rewarding nutrients by the upper gastrointestinal tract. Science, 192, 485-487.
- Puerto, A., Deutsch, J.A., Molina, F. and Roll, P.L. (1976b). Rapid rewarding effects of intragastric injections. Behavioral Biology, 18, 123-134.
- Puerto, A. y Molina, F. (1977). Sensitividad en el sistema gastrointestinal. Rev. de Psicol. Gen. y Appl. 32, 377-389.
- Puerto, A. (1982). Funciones regulatorias y adaptativas de las estructuras troncoencefálicas. Actas del 7º Congreso Nacional de Psicología. Santiago de Compostela, 443-445.
- Puerto, A. y Molina, F. (en prensa). Señales reforzantes interoceptivas de origen gastrointestinal: Condiciones y localización sensorial de la detección de la Dextrina. 15 págs., 3 tablas y 3 figuras.
- Putney, J.W. (1986). Identification of cellular activation mechanisms associated with salivary secretion. Ann. Rev. Physiol. 48, 75-88.
- Ramírez, I. (1985). Oral stimulation alters digestion of intragastric oil meals in rats. Amer. J. Physiol. 248 (4), R459-463.
- Ramos, J.M.J., Castillo, M^a.E. y Puerto, A. (1986). Localización anatómica del núcleo Salivatorio Superior: una polémica antigua con nuevas perspectivas. Rev. de Psicol. Gen. y Appl. 41 (4), 667-676.

- Richardson, C.T. and Feldman, M. (1986). Salivary response to food in humans and its effect on gastric acid secretion. Amer. J. Physiol. 250, G85-G91.
- Rigby, M. and Templeton, D. (1984). Composition of secretion from the submandibular salivary gland in the rat. Quart. J. of Exp. Physiol. 69, 41-48.
- Riley, J.N., Card, J.P. and Moore, R.Y. (1981). A retinal projection to the Lateral Hypothalamus in the rat. Cell Tissue Res. 214, 257-269.
- Ritter, R.C., Slusser, P.G. and Stone, S. (1981). Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: Location in the Hindbrain. Science, 213, 451-453.
- Rohner-Jeanrenaud, F., Ionescu, E. and Jeanrenaud, B. (1983). The origins and role of efferent vagal nuclei in hyperinsulinemia in hypothalamic and genetically obese rodents. Journal of the Auton. Nerv. Syst. 9, 173-184.
- Rolls, E.T., Burton, M.J. and Mora, F. (1976). Hypothalamic neuronal responses associated with the sight of food. Brain Research, 111, págs. 53-66.
- Rozkowska, E. and Fonberg, E. (1972). Impairment of salivary reflexes after Lateral Hypothalamic lesions in dogs. Acta Neurobiol. Exp. 32, 711-720.
- Rozkowska, E. and Fonberg, E. (1973). Salivary reactions after Ventromedial Hypothalamic lesions in dogs. Acta Neurobiol. Exp. 33, 553-562.
- Sahakian, B.J., Lean, M.E.J., Robbins, T.W. and James, W.P.T. (1981). Salivation and insulin secretion in response to food in non-obese men and women. Appetite, 2, 209-216.
- Sandin, B. and Chrot, P. (1985). Changes in skin, salivary, and urinary pH as indicators of anxiety level in humans. Psychophysiology, 22,

No. 2, 226-230.

- Saper, C.B., Swanson, L.W. and Cowan, W.M. (1979). An autoradiographic study of the efferent connections of the Lateral Hypothalamic area in the rat. J. Comp. Neurol. 183, 689-706.
- Satomi, H., Takahashi, K., Ise, H. and Yamamoto, T. (1979a). Identification of the Superior Salivatory nucleus in the cat as studied by the HRP method. Neurosci. Lett. 14, 135-139.
- Satomi, H., Yamamoto, T., Ise, H. and Takahashi, K. (1979b). Identification of the Inferior Salivatory nucleus in the cat as studied by HRP bathings of the transected glossopharyngeal nerve root. Neurosci. Lett. 11, 259-263.
- Schallert, T., Whishaw, I.Q. and Flannigan, P. (1977). Gastric pathology and feeding deficits induced by Hypothalamic damage in rats: effects of lesion type, size, and placement. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 91, No. 3, 598-610.
- Schallert, T., Leach, L.R. and Braun, J.J. (1978). Saliva hypersecretion during aphagia following Lateral Hypothalamic lesions. Physiology and Behavior, 21, 461-463.
- Schneyer, C.A. (1974). Role of sympathetic pathway in secretory activity induced in rat parotid by feeding. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 147, 314-317.
- Schneyer, L.H. and Emmelin, N. (1974). Salivary secretion. In: International review of science. Gastrointestinal Physiology. London: Butterworths, Physiology series 1, vol. 4, chapt. 6, 183-226.
- Schneyer, C.A. (1986). Growth of rat salivary glands after terbutaline or dobutamine. J. Oral Pathol. 15, 66-70.
- Sen, R.N. and Anand, B.K. (1957a). Effect of electrical stimulation of the Hypothalamus on gastric secretory activity and ulceration. Ind.

Journal Med. Res. 45, 507-514.

Sen, R.N. and Anand, B.K. (1957b). Effect of electrical stimulation of the Limbic system of brain ("visceral brain") on gastric secretory activity and ulceration. Ind. Journal Med. Res. 45, 515-522.

Shannon, I.L. (1974). Effects of visual olfactory stimulation on parotid secretion rate in the human. Proc. Soc. Exp. Med. 146, 1128-1131.

Sharkey, K.A. and Templeton, D. (1984). Substance P in the rat parotid gland: evidence for a dual origin from the otic and trigeminal ganglia. Brain Research, 304, 392-396.

Shen, C.L. (1983). Efferent projections from the Lateral Hypothalamus in the guinea pig: an autoradiographic study. Brain Res. Bulletin, 11, 335-347.

Shiraishi, T. (1980). Effects of Lateral Hypothalamic stimulation on medulla oblongata and gastric vagal neural responses. Brain Research Bulletin, 5, 245-250.

Shute, C.C.D. and Lewis, P.R. (1960). The salivatory centre in the rat. J. Anat. 94, 59-73.

Skinner, K.A. (née Menkal), and Tepperman, B.L. (1981). Influence of de-salivation on acid secretory output and gastric mucosal integrity in the rat. Gastroenterology, 81, 335-339.

Skinner, K.A., Soper, B.D. and Tepperman, B.L. (1984). Effect of sialoadenectomy and salivary gland extracts on gastrointestinal mucosal growth and gastrin levels in the rat. J. Physiol. (London), 351, 1-12.

Smith, S., Mazur, A., Voyles, N., Bhatena, S. and Recant, L. (1979). Is submaxillary gland immunoreactive glucagon important in carbohydrate homeostasis?. Metabolism, 28, No. 4, 343-347.

- Smith, P.H., Leone, J.P. and Stearns, B. (1986). Immunochemical studies of an insulin-like material in the parotid gland of diabetic BB rats. Diabetes, 35, 106-109.
- Soltysik, S. (1971). The effect of satiation upon conditioned and unconditioned salivary responses. Acta neurobiol. exp. 31, 59-63. (Citado por Wooley et al., 1976).
- Soper, B.D. and Tepperman, B.L. (1986). The effect of adrenergic, cholinergic and peptidergic salivary stimulants on gastric mucosal integrity in the rat. J. Physiol. (London), 380, 329-340.
- Stefano, F.J.E. and Pereg, C.J. (1981). Denervation supersensitivity in salivary glands. Trends in Pharmacological Sciences, April 1981, 107-109.
- Steffens, A.B., Kuipers, G.F.F., Lotter, E.C. and Luiten, P.G.M. (1984). Hypothalamically-induced insulin release and its potentiation during oral and intravenous glucose loads. Brain Research, 301, 351-361.
- Storlien, L. H. (1985a). The Ventromedial Hypothalamic area and the vagus are neural substrates for anticipatory insulin release. Journal of the Autonomic Nervous System, 13, 303-310.
- Storlien, L.H. (1985b). The role of the Ventromedial Hypothalamic area in periprandial glucoregulation. Life Sciences, 36, 505-514.
- Stricker, E.M. and Painsworth, F.R. (1970). Evaporative cooling in the rat: effects of hypothalamic lesions and chorda tympani damage. Can. Journal Physiol. and Pharmacol. 48, 11-17.
- Stricker, E.M. (1970). Influence of saliva on feeding behavior in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 70, No. 1, 105-112.
- Stricker, E.M. (1983). Brain Neurochemistry and the control of food intake. In: Satinoff, E. and Teitelbaum, P. (Eds.), Handbook of Beha-

- vioral Neurobiology. Vol. 6 (Motivation), Plenum Press, Nueva York.
- Strömblad, B.C.R. (1957). Supersensitivity caused by denervation and by cholinesterase inhibitors. Acta Physiol. Scand. 41, 118-138.
- Szentágothai, J. (1952). The general visceral efferent column of the Brain Stem. Acta Morphol. Acad. Sci. Hung. 2, 313-328. (Citado por Way, 1981).
- Takeuchi, T., Takemoto, T., Tani, I. and Miwa, T. (1973). Gastrin-like immunoreactivity in salivary gland and saliva. The Lancet, October 20, pág. 920.
- Talamo, B.R., Adler, S.C. and Burt, D.R. (1979). Parasympathetic denervation decreases muscarinic receptor binding in rat parotid. Life Sciences, 24, 1573-1580.
- Templeton, D. (1979). The spinal origin of the sympathetic nerve fibres to the vascular and secretory components of the rat submaxillary salivary gland. Quart. J. Exp. Physiol. 64, 17-21.
- Templeton, D. and Thulin, A. (1978). Secretory, motor and vascular effects in the sublingual gland of the rat caused by autonomic nerve stimulation. Quart. J. Exp. Physiol. 63, 59-66.
- Testut, L. y Latarjet, A. (1974). Tratado de anatomia humana. Tomo III. Ediciones Salvat, Barcelona.
- Thesleff, S. and Sellin, L.C. (1980). Denervation supersensitivity. Trends in Neurosciences. 3, No. 5, 122-126.
- Thompson, R. (1971). Introducing subcortical lesions by electrolytic methods. In: Myers, R.D. Methods in Psychobiology. Academic Press.
- Thulin, A. (1972). Experientia, 28, 420. (Citado por Martínez de Victoria, 1977).

- Thulin, A. (1976a). Motor and secretory effects of nerves on the parotid gland of the rat. Acta Physiol. Scand. 96, 506-511.
- Thulin, A. (1976b). Blood flow changes in the submaxillary gland of the rat on parasympathetic and sympathetic nerve stimulation. Acta Physiol. Scand. 97, 104-109.
- Torvik, A. (1957). Die lokalization des "Speichelzentrums" bei der katze. Z. Mikr.-anat. Fors. 63, 317-326. (Citado por Shute et al., 1960).
- Toth, D.M. (1973). Temperature regulation and salivation following preoptic lesions in the rat. Journal of Comparative and Physiol. Psychol. 82, No. 3, 480-488.
- Tramonte, R. and Bauer, J.A. (1986). The location of the preganglionic neurons that innervate the submandibular gland of the cat. A HRP study. Brain Research, 375, 381-384.
- Vance, W.B. (1965). Observations on the role of salivary secretions in the regulation of food and fluid intake in the white rat. Psychological Monographs: General and Applied, 79, No. 5, 1-22.
- Velo, A.G. and Hoff, E.C. (1961). Salivary responses to cortical and sciatic stimulation. Amer. J. Physiol. 200, 46-50.
- Wang, S.C. (1943). Localization of the salivatory center in the medulla of the cat. J. Neurophysiol. 6, 195-202.
- Wang, S.C. (1980). Physiology and Pharmacology of the Brain Stem. Futura Publishing Company, Nueva York.
- Way, J. (1981). Evidence for the site of the Superior Salivatory nucleus in the guinea pig: a retrograde HRP study. Anat. Rec. 201, 119-126.
- Weaver, F.C. (1980). Localization of parasympathetic preganglionic cell bodies innervating the pancreas within the vagal nucleus and nucleus Ambiguus of the rat Brain Stem: evidence of dual innervation based

- on the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. J. of the Autonomic Nervous System, 2, 61-69.
- Weiffenbach, J.M., Fox, P.C. and Baum, B.J. (1986). Taste and salivary function. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 83, 6103-6106.
- Weingarten, H.P. and Powley, T.L. (1981). Pavlovian conditioning of the cephalic phase of gastric acid secretion in the rat. Physiol. and Behav. 27, 217-221.
- Wells, H. and Peronace, A.A.V. (1967). Functional hypertrophy and atrophy of the salivary glands of rats. Amer. J. Physiol. 212, 247-251.
- Westfall, D.P., McPhillips, J.J. and Foley, D.J. (1974). Inhibition of cholinesterase activity after postganglionic denervation of the rat vas deferens: evidence for prejunctional supersensitivity to acetylcholine. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 189, No. 2, 493-498.
- Whitehead, M.C. and Frank, M.E. (1983). Anatomy of the gustatory system in the hamster: central projections of the chorda tympani and the lingual nerve. Journal of Comp. Neurol. 220, 378-395.
- Winn, P., Tarbuck, A. and Dunnett, S.B. (1984). Ibotenic acid lesions of the Lateral Hypothalamus: comparison with the electrolytic lesion syndrome. Neuroscience, 12, No. 1, 225-240.
- Wooley, O.W., Wooley, S.C. and Dunham, R.B. (1976). Deprivation, Expectation and threat: effects on salivation in the obese and nonobese. Physiol. and Behav. 17, 187-193.
- Wyrwicka, W. (1976). Lateral Hypothalamic "Feeding" sites and gastric acid secretion. Experientia, 32, 1287-1289.
- Wyrwicka, W. (1978). Effects of electrical stimulation within the Hypothalamus on gastric acid secretion and food intake in cats. Experimental Neurology, 60, 286-303.

- Wyrwicka, W. and García, R. (1979). Effect of electrical stimulation of the Dorsal Nucleus of the vagus nerve on gastric acid secretion in cats. Experimental Neurology, 65, 315-325.
- Yagita, K. and Hayama, S. (1909). Uber das speichelsekretions-zentrum. Neurol. Zbl. 28, 738-753. (Citado por Contreras, Gómez y Norgren, 1980).
- Yamamoto, T. and Kawamura, Y. (1977). Responses of the submandibular secretory nerve to taste stimuli. Brain Research, 130, 152-155.
- Yamamoto, T. (1983). Neural mechanisms of taste function. In: Front. oral Physiol. vol. 4, 102-130, Karger, Basel.
- Yu, W.-H.A. and Srinivasan, R. (1980). Origin of the preganglionic visceral efferent fibers to the glands in the rat tongue as demonstrated by the horseradish peroxidase method. Neurosci. Lett. 19, 143-148.
- Yu, J.-H., Burns, S.M. and Schneyer, C.A. (1983). Salivary secretion induced by substance P. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 173, 467-470.
- Zawoiski, E.J. and Koplovitz, I. (1977). Gastric secretory response of the anesthetized dog after direct chemical stimulation of the Supraoptic region. Experimental Neurology, 55, 122-132.
- Zeigler, H.P. (1983). The trigeminal system and ingestive behavior. In: Satinoff, E. and Teitelbaum, P. (Eds.). Handbook of behavioral Neurobiology. Vol. 6 (Motivation), 265-327, Plenum Press, New York.
- Zeigler, H.P., Jacquin, M.F. and Miller, M.G. (1984). Trigeminal Sensorimotor mechanisms and ingestive behavior. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 8, 415-423.

APENDICE

ABREVIATURAS

amb	Núcleo Ambiguo
AP	Area Postrema
ATC	Area Tegmental Central
ATV	Area Tegmental Ventral
CS	Colículo Superior
dmX	Núcleo Dorsomotor del nervio Vago
F	Fórnix
FLM	Fascículo Longitudinal Medial
FPM	Fascículo Prosencefálico Medial
FRB	Formación Reticular Bulbar
FRP	Formación Reticular Pontina
G	Genu del Facial
HL	Hipotálamo Lateral
HVM	Hipotálamo Ventromedial
III	Tercer ventrículo
IP	Núcleo Interpeduncular
IV	Cuarto ventrículo
LM	Lemnisco Medial
MT	Fascículo Mamilotalámico
MV	Núcleo motor del Trigémino
n. V	nervio Trigémino
n. VII	nervio Facial
nvl	Núcleo Vestibular Lateral
nvm	Núcleo Vestibular Medial
nvs	Núcleo Vestibular superior
OS	Oliva Superior
R	Rafe
SGC	Sustancia Gris Central
SN	Sustancia Negra
SOL	Núcleo del Tracto Solitario
SV	Núcleo Sensorial del Trigémino
TC	Tracto Corticoespinal
TO	Tracto Optico
TS	Tracto Espinal del Trigémino

TV Núcleo del Tracto Espinal del Trigémino
VII Núcleo del nervio Facial

*