

DE LA DESINTEGRACIÓ DEL CONEIXEMENT CIENTÍFIC A L'ASSASSINAT DE LA GLOBALITAT: CINC REFLEXIONS I UN PARADIGMA A L'ENTORN DE LA NEUROCIÈNCIA

ANTONI VALERO

*Unitat de Fisiologia Mèdica. Departament Biologia Cel·lular. Fisiologia i Immunologia.
Universitat Autònoma de Barcelona.*

Adreça per a la correspondència: Unitat de Fisiologia Mèdica, Dept. Biologia Cel·lular,
Fisiologia i Immunologia. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra. Adreça
electrònica: a.valero@cc.uab.es

*«Els especialistes són aquelles persones que
saben cada vegada més de menys; fins que final-
ment ho saben tot de res i res de tot»*

Daniel D. Kaminski

INTRODUCCIÓ

Els investigadors, i encara més els recer-
cadors joves, som desgraciadament poc
proclius a reflectir per escrit les nostres in-
tuïcions, vivències i opinions com a profes-
sionals. El mètode científic ensenya que la
prudència, la paciència i sobretot la necessi-
tat de demostrar cada afirmació són precep-
tes inviolables del món de la ciència, i sovint
es comet l'error d'aplicar-los amb una or-
todòxia i desmesura tals que ultrapassen el
llindar del món experimental envaint els as-
pectes més domèstics de la vida. Això no vol
dir que no es pugui fer bona ciència i ser in-
tuïtivament crític amb l'entorn i el mètode
amb què hom treballa. Ans al contrari,
s'entén que forma part de la *feina* del cientí-

fic ser sensible no només a la qualitat i re-
levància de les seves aportacions, en tant
que fets individuals, sinó conèixer en quina
mesura els mètodes que manipula i el con-
text en el qual treballa estan condicionant
les seves conclusions. Renuncio d'entrada a
fer en aquest text una anàlisi detallada dels
esdeveniments de les neurociències dels dar-
rers anys i els pronòstics per al proper segle;
penso que supera de llarg les meves capa-
citats i a més, hi ha referents publicats molt
recents de la mateixa Societat Catalana de
Biologia sobre la qüestió (Artigas, 1996). Dei-
xeu-me, amb el vostre permís, donar-vos *gat
per llebre* i presentar algunes reflexions críti-
ques i un paradigma experimental a l'en-
torn d'un àmbit del coneixement, la neuro-
ciència, que si per alguna cosa hauria de

caracteritzar-se és per la seva interdisciplinarietat.

LES REFLEXIONS CRÍTiques

Del nom de la *neurocosa* a l'objecte de la neurociència

Treballem en un camp, la neurociència –altres prefereixen dir-ne neurociències (Mora i Sanguinetti, 1992)– que presenta un nom arrogant i terminològicament no exempt de prepotència. D'entrada, a diferència de la gran majoria de disciplines de la biologia, s'atorga drets i propietats molt exclusius i particulars. Nominalment, es presenta a si mateixa com una gran disciplina de disciplines, capaç d'integrar i sintetitzar els mètodes i el coneixement en ciències de la vida i això, quan es pensa en el context global de la biologia, no deixa de ser sorprenent. Em sembla que a tots se'ns faria estrany que la microbiologia decidís anomenar-se *microbiociència* o la citologia s'afixés *citociència*. És evident que les raons d'aquesta denominació no poden ser, però, casuals. De fet, la complexitat del seu objecte d'estudi, el sistema nerviós, obliga, en aquest cas, i probablement també en molts d'altres, a superar la segmentació clàssica del coneixement, molt marcada per la metodologia utilitzada, i a fonamentar-la més aviat en l'objecte d'estudi. Si aquest fet no acaba de ser encara distintiu per justificar que la *neurocosa* pugui apropiarse d'aquest tan preuat i disputat sufix, –*ciència*, n'hi ha un altre que és potser més definitori (Garcia-Sevilla, 1998). Considerant l'objecte global de la biologia moderna el conjunt d'estructures i funcions compreses dins dels límits dels éssers vius i les seves interrelacions, és un fet que la neurociència abraça per si mateixa tot aquest gran ventall de possibilitats i necessita abordar simultàniament el sistema ner-

viós des de múltiples enfocaments. Així, les expressions cognitives i comportamentals d'individus i grups d'éssers vius, situades al capdamunt de l'edifici neurocientífic, s'han d'entendre com a *qualitats emergents* producte de les activitats dels seus diferents nivells d'organització. La participació de la bioquímica, la biofísica, l'anatomia, la histologia, la fisiologia, la psicobiologia, la psicologia social (Delacour, 1995) i també l'enginyeria informàtica (Churchland i Sjnowski, 1992), la filosofia de la ment (Churchland 1986, Garcia-Sevilla, 1998) i totes aquelles matèries, que des del mètode científic s'hi vulguin afegir, sembla, segons aquest model, imperativa. En la recerca d'explicacions globals i en la superació dels límits establerts de manera horitzontal per a cada nivell d'organització de la matèria viva –des de la molècula, passant per la cèl·lula, el teixit, l'aparell o sistema i l'organisme fins arribar a la interrelació dels éssers vius– és on resideix el gran atractiu d'aquest camp del coneixement (*Nature Neuroscience*, 1998).

L'assassinat de la globalitat

La simple simultaneïtat temporal de disciplines que abordin a diferents nivells un objecte comú, però, no assegura per si mateixa la integració dels seus coneixements (Guerrero, 1997). La interdisciplinarietat és alguna cosa més que la pura diversitat de punts de vista; implica també la necessitat que els diferents enfocaments es confrontin, amb la voluntat que les conclusions sobre els mateixos processos no només correlacionin, sinó que s'integrin en un sistema capaç de donar explicacions globals (*Nature Neuroscience*, 1998); un sistema en el qual els nivells superiors de la neurociència puguin expressar-se com a relacions causa-efecte de les disciplines que en formen la base. En aquest sentit ja podem avançar que el model

que els teòrics havien planificat sobre el paper per a la *neurocosa* fracassa estrepitosament. De nou no podem atribuir-ho a l'atzar, sinó a elements d'ordre econòmic, sociològic i metodològic que envolten el món de la ciència en general i la neurociència en particular (Camí, 1997). Jo n'assenyalaria quatre de fonamentals: les perversions del lliure mercat científic, les desconfiances i prejudicis entre col·lectius, una nova concepció de la *realitat* biològica i l'aplicabilitat de la ciència i el seu finançament.

Les lleis del lliure mercat científic

La ciència presenta la comunitat de lectors més actualitzada i crítica del món (Camí, 1995). La proliferació de revistes especialitzades en qualsevol dels seus àmbits més remots, els sistemes de revisió dels articles i sobretot la pressió que els mateixos recercadors exerceixen confirmant o rebatent amb altres treballs el que es publica, afavoreix en principi la qualitat de tot allò que s'exposa públicament com a treball científic (Camí, 1997). Al mateix temps, la generació d'un esperit de sana competitivitat entre grups d'investigadors i l'imperatiu quasi legal de la publicació per promoure's en l'escala professional i obtenir ajuts de recerca col·laboren en el manteniment del dinamisme del sector i garanteixen l'obtenció de resultats. El sistema però, per bé que vàlid, ha generat al mateix temps i al llarg de les darreres dècades les seves pròpies perversions, condicionant la manera de fer ciència (Camí, 1997). Aquestes *maneres de fer*, portades a l'extrem, afecten molt negativament tots els camps de la recerca, i de manera més especial aquells que com la neurociència es defineixen com a interdisciplinars. Per una banda, el predomini de la cultura de la quantitat per sobre de criteris de qualitat que permet *mesurar* la producció científica i atorgar *objectivament* el privilegi de veure

alimentada la vanitat pròpia, força els investigadors a no emprendre aventures experimentals massa arriscades i de dubtós rendiment a curt termini (Camí, 1997). Per altra banda, la mitificació de la cultura de la novetat i la diferència, molt en la línia d'altres disciplines com la mercadotècnia, per sobre de la cultura de la rellevància, alimenta el mercat científic de productes d'una concreció i grau d'especialització tan extrems que sense posar en dubte el seu interès i la seva qualitat intrínsecs, esdevenen veritables *nusos gordians*; treballs que comencen i acaben en si mateixos i de difícil projecció i aplicabilitat fora del seu reduït àmbit (Camí, 1997).

Un món de desconfiances

El fet més demostratiu de la crisi de la noció global de neurociència i de la manca d'un sentiment col·lectiu neurocientífic és que és un món en el qual tothom *malparla* de tothom. Les diferències i prejudicis es fan patents no només entre recercadors que es dediquen a estudiar el mateix problema a diferents nivells d'organització, sinó també entre professionals que desenvolupen la mateixa recerca en entorns distints. Així, els biòlegs moleculars i els bioquímics són criticats perquè es considera que, emmirallats en el reflex d'un sinaptosoma o un canal iònic obtingut o clonat de l'espècie animal més estrambòtica imaginable i analitzats *in vitro*, perden el context de la globalitat de l'ésser viu; els fisiòlegs perquè els seus models *in vivo*, hereus de la tradició *bernardiana* (Bernard, 1868), són grollers i no discriminen adequadament les variables de manera fina; els històlegs perquè estudien i treuen conclusions abstractes de l'activitat d'una realitat estructural *in fixo* (Ramon y Cajal, 1898); els neuroanatomistes perquè són uns descriptivistes purs de la macroscòpica dels cadàvers; els neuròlegs i psiquiatres reben puntades de peu perquè sembla que la seva

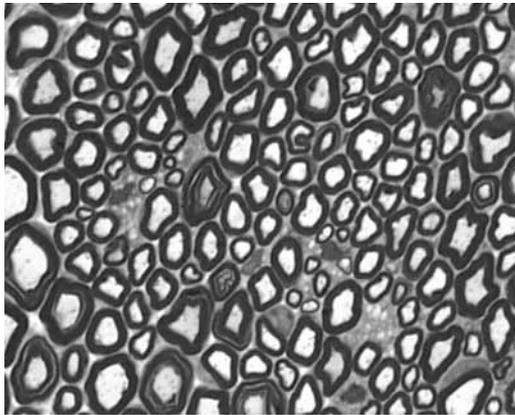


FIGURA 1: Microfotografia convencional (blau de toluïdina) d'una secció transversal semifina de nervi tibial de rata, branca del nervi ciàtic que innerva la musculatura flexora planter de l'extremitat posterior i els receptors cutanis, les glàndules sudorípares i la musculatura de la planta del peu. L'axoplasma, en tonalitats clares, i, a l'entorn, l'embolcall mielínic en negre. S'observen axons mielínics gruixuts i axons amielínics de petit diàmetre conformant petites agrupacions. Molts estudis utilitzen el comptatge d'axons regeneratius, la distribució de llurs diàmetres i la relació de superfícies entre l'axoplasma i la mielina com un indicador del grau de recuperació després de lesions perifèriques.

formació clínica, enfocada a la resolució de problemes pràctics, els inhabilita per fer recerca experimental de qualitat; els psicobiòlegs perquè mesuren el comportament per mitjans no fiables o de dubtosa científicitat; els enginyers informàtics perquè volen modelitzar en ordinadors allò que no es coneix o no coneixen (Churchland i Sjnowski, 1992); i ja no cal parlar de quin tipus de qualificatius poden arribar a rebre els psicòlegs de la cognició o els filòsofs de la ment que s'aventuren a barrejar-se en entorns clarament hostils com aquests (Delacour, 1995). Aquest foc creuat trasllueix un agressiu estira-i-arronsa entre els qui se saben especialistes d'una realitat minúscula, d'altra banda molt poderosament recolzats per la cultura de l'especialització i la tecnificació, els resultats dels quals no sempre acaben de correlacionar amb les observacions globals, i aquells a qui,

partint d'observacions i mètodes més generals i d'aportacions *empíriques* a la resolució de problemes, els manca un coneixement aprofundit dels nivells inferiors per poder superar veritables desafiaments científics.

Les noves realitats experimentals

L'abandonament dels models d'estudi experimental en animals i el progressiu desenvolupament dels mètodes *in vitro* és el tercer dels elements cabdals a considerar per explicar la manca d'integració dels coneixements neurocientífics. Aquests nous sistemes d'estudi, si bé responen molt bé a les expectatives de les disciplines més moleculars, no són gaire útils per respondre les preguntes *emergents* que es plantegen els recercadors de nivells superiors d'organització del sistema nerviós. S'ha obert una esclatxa metodològica important entre les disciplines de la base i les de la teulada de la neurociència que contribueix encara més a la seva separació i a generar absurdes controvèrsies destinades a demostrar les mancances de cadascuna d'elles. Així les metodologies *in vivo* presentades pels seus detractors com a representatives de la recerca més rovellada i lassada, també a vegades criminalitzades per l'ús d'animals d'experimentació, presenten l'avantatge de donar lloc a conclusions probablement més aplicables a la resolució de problemes, assumint el desavantatge de segmentar i aprofundir molt poc en les variables que hi intervenen; és a dir detecten molt bé els fenòmens funcionals però cal especular intel·lectualment sobre el seu mecanisme d'acció (Bernard, 1868). Per contra, les metodologies *in vitro*, molt afavorides per la seva aurèola de modernitat, són ideals per estudiar fenòmens moleculars, disseccionant les variables i eliminant-ne les que són emmascaradores, però amb l'inconvenient que el canvi d'entorn pot arribar a modificar tant l'estatus es-

tractural i funcional de l'element que s'estudia, que s'arribi al punt de generar estudis d'una *nova realitat* artificial vàlids, però difícilment extrapolables. No podem evitar tampoc fer algun comentari crític sobre l'ús d'animals transgènics o mutants en l'abordatge de problemes experimentals (Snider *et al.*, 1992), els quals es passegen pels congressos i revistes com a *animals de fira* més que com a veritables models de problemes rellevants. Progressivament, a més, estem assistint al naixement dels mètodes *in machina*, basats en la modelització per ordinador de sistemes altament complexos com una xarxa neural i la simulació del seu comportament i la seva evolució davant de certes modificacions *virtuals* del seu entorn (Churchland i Sejnowski, 1992). Davant de tots aquests canvis la influència de les modes metodològiques i tecnològiques, portades de la mà dels científics que les apliquen i sovint les promouen, plantegen sovint un debat exclouent i absurd sobre la validesa de mètodes que s'haurien de complementar.

La neurociència aplicada

En aquest context crispat, les administracions han desenvolupat polítiques científiques cada vegada més centrades en rendibilitzar les inversions en recerca bàsica, potenciant aquelles disciplines, mal anomenades aplicades, que podrien conduir a la resolució de problemes de tecnologia o salut d'àmbit social (Guerrero, 1996). La necessitat de vestir o disfressar la recerca neurocientífica amb un aspecte aplicat és imperativa actualment per a tots aquells que pretenen continuar rebent ajudes per a la seva recerca. Molts, especialment els neurocientífics dedicats a àrees molt bàsiques, han interpretat aquests requeriments com un atemptat a la independència, esgrimint el ja clàssic argument que el suport a les polítiques de resultats ràpids tard o d'hora

acaben passant comptes. D'altres han trobat raonable que la societat estigui interessada que les dades adquirides amb finançament públic no serveixin només per engrèixar el sac del coneixements i la descripció del món, sinó que es puguin plasmar en millores pràctiques de la qualitat de vida dels ciutadans. De tota manera, pocs ho han aprofitat per posar d'acord àrees bàsiques i aplicades, per integrar coneixements i s'ha preferit en general el debat absurd dels dos models com a exclouents, quan en neurociència només poden ser clarament complementaris. Molts exemples demostren que la recerca en nivells d'organització superiors dels éssers vius pot avançar per si mateixa fins a presentar limitacions que només són superables per l'aportació de nous coneixements de matèries més bàsiques, i vist des d'un altre punt de vista, la recerca extremadament fonamental pot perdre el rumb i deixar d'estudiar els aspectes bàsics de pro-

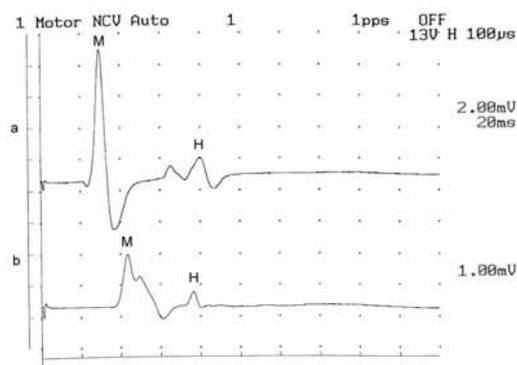


FIGURA 2: Registre del potencial d'acció compost del múscul plantar en un animal control (a) i un animal sotmès a una secció del nervi ciàtic reparada per sutura directa dels extrems i deixada regenerar durant noranta dies (b). L'alçada de l'ona M del potencial d'acció (amplitud) és indicativa del nombre d'axons motors que reinnerven el múscul. El temps transcorregut fins a l'inici de l'ona (latència) indica el grau de mielinització axonal i la velocitat de conducció. L'ona H és una resposta muscular reflexa monosinàptica, mediada per fibres sensorials procedents dels fusos musculars (fibres Ia). Permet avaluar l'estat de la sinapsi entre neurones sensorials i motores d'aquest circuit segmentari.

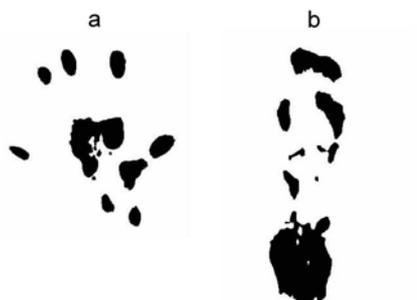


FIGURA 3: Registre de les petjades d'un animal control (a) i d'un animal sotmès a una resecció de 4 mm del nervi ciàtic reparada per sutura directa, noranta dies després de la lesió (b). La lesió denerva la musculatura flexora plantar (múscul gastrocnemi) i flexora dorsal (múscul tibial anterior) del peu i separadora dels dits produint un increment de la distància longitudinal (l'animal camina amb tota la planta del peu) i una reducció de la distància transversal de la petjada (per la impossibilitat de separar els dits). Tres mesos després de la lesió i malgrat la recuperació de l'amplitud dels potencials de despolarització muscular, la funció global de deambulació no presenta cap tipus de recuperació.

blesmes socialment rellevants que complementin la resta d'estudis, substituint-los per projectes descriptius molt rendibilitzables com a *bibliografia científica*, però d'escassíssima projecció social. El debat no és recerca bàsica *versus* recerca aplicada en neurociència sinó problemes rellevants estudiats a tots els nivells *versus* problemes no rellevants.

A la recerca de la disciplina global

S'ha parlat de neurociència i dels apriorismes que aquest nom comporta. S'han esmentat algunes de les raons que dificulten el plantejament d'abordaments globals als problemes de recerca. Com hauríem de plantejar, aleshores, l'estudi d'un fenomen complex que necessàriament implica l'anàlisi a diferents nivells de la seva estructura morfològica i funcional? La investigació pot

ser entesa com un viatge ascendent i descendent per un gratacels imaginari compost pel problema que cal abordar, en el qual els diferents pisos constitueixen els nivells d'organització en què aquesta complexitat és segmentable i estudiàble. Un gratacels amb els fonaments arrelats en la realitat molecular de l'estructura i la funció de la matèria i un terrat obert al món de les activitats i problemes que els humans, també els recercadors, presentem i sofrim com a éssers individuals i components d'un col·lectiu. Com a investigadors, ens fem conscients dels problemes rellevants als nivells més superiors d'aquest edifici i després en refugiem al nostre nivell per estudiar-los còmodament, utilitzant les eines amb les quals ens sabem més precisos. No podem deixar però de visitar la resta de pisos en els quals també tenim coses a fer, a llegir o a dir, i comptar amb la col·laboració dels nostres veïns i col·legues en la recerca de solucions per a problemes idèntics o similars. Aquest procés de continuada ascensió i descens ens ha de permetre, sense excés de presumpció ni humilitat excessiva, adquirir consciència de quin lloc ocupen les nostres observacions i mesures, i finalment les nostres conclusions, en el context global constituït pel problema experimental (*Nature Neuroscience*, 1998). L'objecte d'estudi no el poden definir ni la disciplina, ni els mètodes, ni el perfil dels recercadors. L'objecte d'estudi es defineix pel propi problema que cal abordar. Conèixer quines relacions mantenim amb la resta d'enfocaments que treballen per la resolució dels mateixos enigmes o d'altres de similars i el pes que les nostres conclusions adquiriran en la globalitat del problema són tasques tan importants en ciència com la mateixa adquisició de les dades.

Demostrar, però, que un model globalitzador hauria de ser un imperatiu per a la neurociència, o bé, per exclusió, que el model clàssic de relacions horitzontals i disci-

plines impermeables no és rendible almenys per oferir respostes als grans problemes que planteja una ciència tan oberta i extensa com aquesta no és una feina senzilla. No seria just proclamar que no hi hagi alguns o bastants problemes en neurociència que no hagin rebut un abordament integrador, ni tampoc afirmar que el model imperant més individualitzador que globalitzador no hagi fet descobriments de rellevància. En tot cas, sempre ens pot quedar el dubte, i això ja és fer, i mai millor dit, *ciència ficció*, de saber què passaria si poguéssim convertir l'excepció en norma.

EL PARADIGMA EXPERIMENTAL

Un camp de gran importància de la neurociència actual és l'estudi dels fenòmens de degeneració, regeneració i plasticitat del sistema nerviós després de lesions cerebrals, medul·lars o de nervis perifèrics. Presenta tots els requisits de dificultat per exigir un abordatge global que tingui en compte les aportacions de tots els camps i metodologies emprades en neurociència. Es tracta d'un problema clínic i social de primer ordre, que s'expressa sota un ampli ventall de malalties altament incapacitants, des de l'esclerosi múltiple fins a les lesions traumàtiques medul·lars i nervioses perifèriques, passant per les polineuropaties metabòliques i les demències degeneratives i vasculares. En totes elles, i salvant les diferències fisiopatològiques que les separen, es produeix, l'afectació estructural i funcional de la neurona i/o les cèl·lules i elements glials del seu entorn, entre ells la mielina, causant una simptomatologia que segons les regions alterades pot ser de tipus motor (pèrdua de força o paràlisi completa), sensorial (alteracions o pèrdues de les sensibilitats tàctil, tèrmica, dolorosa i propioceptiva) del sistema nerviós autònom (trastorns

del control vascular, la micció i la sudoració) o cognitiu (alteracions de la memòria, la comprensió, l'orientació, la planificació de moviments i l'elaboració i l'expressió del llenguatge). Els mecanismes que condueixen a la degeneració i la mort cel·lular o que estimulen la supervivència cel·lular i la regeneració després de lesions presenten, en tots aquests trastorns, mecanismes fisiopatològics confluents. A més, l'estudi de les respostes regeneratives i plàstiques del sistema nerviós davant de lesions és una font de paradigmes explicatius dels mecanismes de processos no patològics com l'aprenentatge i la memòria (Nieto-Sampedro, 1996). Considerar i integrar els aspectes comuns d'aquesta gran constel·lació de factors i considerar conjuntament les dades que produeixen, més que subdividir-les i constatar descriptivament la diversitat de fenòmens, sembla l'estratègia més útil i rendible per a assolir conclusions de rellevància en aquest camp.

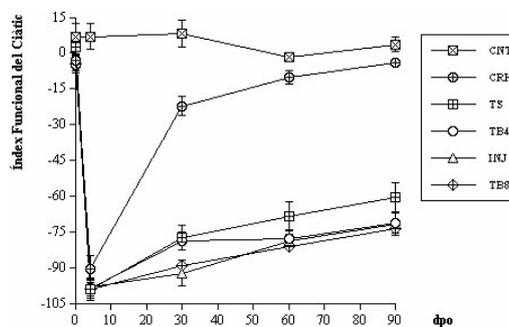


FIGURA 4: Evolució del patró de deambulació abans de l'operació (d0) i al llarg dels noranta dies postlesius, avaluat per mitjà de l'índex funcional del nervi ciàtic en un grup control (CNT) i tres grups experimentals: compressió del nervi ciàtic (CRH), secció del ciàtic i reparació per sutura directa dels extrems (TS), resecció nerviosa de 4 mm reparada per interposició d'un tub de silicona (TB4), i resecció ciàtica de 8 mm reparada per un empelt del mateix nervi (INJ) o per tubulització amb silicona (TB8). Només el grup sotmès a una lesió de compressió en la qual es manté l'estructura i l'alineament dels tubs endonèurics, presenta recuperació de la funció de locomoció.

Lesions del sistema nerviós perifèric

Si bé l'estudi de la degeneració i la regeneració cerebral i medul·lar centra la major part de l'atenció científica i mèdica actual, les lesions del sistema nerviós perifèric i les seves connexions amb el sistema nerviós central constitueixen un sistema anàticament i fisiològicament molt ben conegut per avaluar experimentalment aquesta mena de fenòmens. Sense entrar en massa detall, faré una descripció ràpida dels diferents nivells metodològics en què és analitzable i provaré de mostrar alguns dels biaixos produïts per enfocaments parcials del tema.

Els nervis perifèrics són susceptibles de patir un ampli ventall de lesions causades per agressions de tipus físic, bioquímic, isquèmic i immunitari. Aquestes originen alteracions estructurals i afecten la seva capacitat de transmetre impulsos bioelèctrics (Waxman, 1988). En darrera instància, les lesions comporten la pèrdua parcial o total de les funcions de control muscular, sensorial i del sistema nerviós autònom. Aquestes pèrdues funcionals, sovint incapacitants, poden compensar-se mitjançant la reinnervació dels òrgans denervats per dos mecanismes fonamentals: la regeneració espontània dels axons prèviament lesionats i la ramificació col·lateral d'altres axons indemnes, situats a l'entorn, que reinnerven les estructures denervades. L'experiència clínica demostra, però, que aquests no sempre proporcionen una recuperació funcional satisfactòria ni permeten el desenvolupament de les funcions originalment desenvolupades per les estructures denervades (Buchtahl i Kuhl, 1979; Kline i Hudson, 1985; Sumner, 1990; Angelov *et al.*, 1996). Per arribar a assolir un bon grau de recuperació funcional després d'una lesió nerviosa s'han de complir cinc requisits fonamentals (Madison *et al.*, 1987): que hi hagi una bona

supervivència de les neurones axotomitzades als efectes de la lesió, que es produeixi una elongació axonal reeixida a través de la zona d'afectació, que els axons regenerin adequadament i arribin a reinnervar el òrgan diana originals i que es restableixin les connexions neuronals espinals i corticals originals o un patró de sinapsi compatible amb el desenvolupament de la funció. Finalment, cal provar que tot aquest procés de regeneració estructural comporta realment la generació de respostes funcionals apropiades. Només quan s'acompleixen tots aquests requeriments, es pot aconseguir una recuperació adequada, que no impliqui només el restabliment de l'estructura, sinó la restitució de la conducta o funció global en la qual el nervi implicat participa (Fu i Gordon, 1997).

Estructura dels nervis perifèrics

Els nervis perifèrics són autopistes neurals conformades per múltiples carrils amb la funció de conduir informació codificada entre diferents òrgans receptors i efectors del nostre organisme. A través de les seves estructures circulen axons motors (gruixuts mielínics tipus A α) que es projecten distalment sobre la musculatura, axons sensorials que des dels receptors condueixen aferentment estímuls de diferents modalitats (mielínics tipus A β , A δ i amielínics tipus C) i axons de l'anomenat sistema nerviós autònom (amielínics tipus C) que innerven els vasos sanguinis i les glàndules sudorípares. Els cossos neuronals d'aquests tres grans grups d'axons se situen a la banya medul·lar anterior, al gangli de l'arrel posterior espinal i als ganglis de la cadena simpàtica paravertebral, respectivament. Segons les seves característiques, els axons poden envoltar-se de cèl·lules de Schwann i d'altres elements perifèrics no neurals com els fibroblasts. A l'entorn de la

mielina trobem la membrana basal d'aquestes cèl·lules i un embolcall connectiu que constitueix el seu tub endonèuric. Els diferents grups d'axons s'ajunten conformant feixos envoltats per làmines de perineuri, mentre que el conjunt del tronc nerviós queda limitat externament per la darrera de les capes connectives, l'epineuri. Els axons no desenvolupen trajectòries lineals en la longitud dels nervis perifèrics sinó que acostumen a canviar la seva posició relativa, bifurcar-se i fusionar-se entre ells fins a establir una o diverses sinapsis amb cèl·lules del seu òrgan diana (Sunderland, 1978; Lundborg, 1988).

Aspectes cel·lulars de la degeneració i regeneració

L'èxit de la regeneració nerviosa depèn en primera instància de la capacitat de les neurones de sobreviure a la lesió perifèrica del seu axó. La mort neuronal es dona per apoptosi (Lo *et al.*, 1995) i és produïda per la manca o la dificultat d'accés a diferents factors tròfics alliberats pels òrgans distals o bé per cèl·lules glials, fibroblasts i macròfags, tant de l'entorn de l'axó com del soma de la neurona (Korshing, 1993). Aquesta és quantitativament molt més important en lesions axonals properes al cos neuronal que en afectacions més distals (Sunderland, 1978) i afecta molt més les neurones sensorials que les motores (Melville *et al.*, 1989). Les lesions axonals neonatals o postnatales produeixen efectes més devastadors sobre la població neuronal que en períodes adults (Snider *et al.*, 1992). En tot cas, la incidència d'apoptosis en neurones motores després de lesions perifèriques en animals adults és negligible (Gordon *et al.*, 1991). Les neurones supervivents sofreixen una sèrie de modificacions morfològiques que són l'expressió d'un canvi del programa d'activitat cel·lular, des d'un estat homeostàtic de

transmissió durant el qual la cèl·lula està plenament dedicada a la transmissió de senyals bioelèctrics, a un estat transitori de *creixement* en el qual tots els esforços estan dirigits a afrontar la lesió axonal (Gordon, 1983). La dissolució dels cossos de Nissl, l'excentricització del nucli, l'increment del diàmetre nucleolar i del soma, que conformen el que s'anomenen canvis *cromatolítics* (Nissl, 1892; Kreutzberg, 1995), posen de manifest un increment de l'expressió i la síntesi de RNA missatgers i de proteïnes del citoesquelet (Aldskogius *et al.*, 1992). Després de lesions que produeixen la ruptura de les fibres d'un nervi perifèric, els axons i les beines de mielina distals al punt d'afectació es degraden per degeneració *walleriana* (Waller, 1850). Els productes finals d'aquesta degeneració són eliminats per la proliferació de les cèl·lules de Schwann i la infiltració de macròfags (Selzer, 1980; Sunderland, 1991). Les cèl·lules de Schwann del segment nerviós distal, i molt especialment, una subpoblació específica d'aquestes cèl·lules anomenades no mielinitzants perquè no es troben en contacte amb axons, proliferen a l'interior de la làmina basal dels tubs endonèurics durant els primers dies postlesius, formant les anomenades bandes de Büngner, (Ramon y Cajal, 1913; Bunge, 1987). Cada axó acostuma a generar entre cinquanta i cent branques amb diversos cons de creixement que penetren a l'atzar en alguns dels tubs endonèurics i creixen envoltats de les cèl·lules de Schwann i llur membrana basal (Ramon y Cajal, 1913). La velocitat d'elongació axonal vers el segment distal és de l'ordre de 2-4 mm/dia en espècies de rosegadors i d'1mm/dia aproximadament en humans (Lundborg, 1988; Bisby, 1995). En absència, però, de segment distal, és freqüent la formació d'un neuroma a l'extrem del nervi conformat per teixit connectiu i fibres nervioses immadures que bloqueja la regeneració distal, al mateix

temps que és una font d'estimulació mecànica per contacte de les terminals axonals (Sunderland, 1978; Devor *et al.*, 1989). L'origen dels factors que estimulen i controlen la regeneració axonal sembla localitzar-se a l'entorn de la lesió. Les variacions de la velocitat i l'eficiència de la regeneració axonal després de diferents lesions experimentals i diversos mètodes reparatius suggereixen que la integritat de la beina nerviosa i l'aportació de substàncies per part del nervi degenerat o bé transportades des de les cèl·lules diana denervades hi tenen un paper important (Politis *et al.*, 1982; Williams *et al.*, 1984; Brushart, 1988). Diversos estudis han demostrat l'efecte neurotròfic de l'extrem distal del nervi seccionat (Williams *et al.*, 1984), de les cèl·lules de Schwann (Sjöberg *et al.*, 1988), de la membrana basal (Ide *et al.*, 1983) i de substàncies acumulades a l'interstici (Varon i Williams, 1986). S'ha pogut comprovar que alguns d'aquests elements, com el fluid acumulat en cambres nervioses (Longo *et al.*, 1983) o les proteïnes de la membrana basal (Rogers *et al.*, 1983), promouen el creixement de neurites quan són aplicats a cultius neuronals. Els processos de regeneració no acostumen a reconstituir, però, una estructura nerviosa ni una reconexió distal totalment normal. Després d'una secció nerviosa i la seva reparació posterior, el diàmetre dels axons regeneratius, com també la seva velocitat de conducció d'impulsos i excitabilitat es mantenen disminuïts durant un temps força llarg (Fields i Ellisman, 1986a i b; Giannini *et al.*, 1989). Paral·lelament, la recuperació funcional dels òrgans afectats acostuma a ser deficient i comporta dèficits permanents de la força muscular, de la sensibilitat i de l'activitat de control vegetatiu (Buchtahl i Kuhl, 1979; Kline i Hudson 1985; Dyck *et al.*, 1988) juntament amb complicacions secundàries, com úlceres cutànies, anquilosi articular o dolors neuropàtics.

Canvis moleculars de la degeneració i la regeneració

L'anàlisi detallada de l'expressió gènica i la síntesi neuronal després de lesió indica que després d'un increment ràpid de l'expressió de *jun-B* i *c-jun*, augmenta la producció de molècules estructurals com la tubulina i l'actina, de proteïnes associades al creixement com la GAP-43 (Friedman *et al.*, 1995) mentre disminueix l'expressió d'enzims de la síntesi i degradació de neurotransmissors com la tirosina hidroxilasa, la colina-acetilcolina-transferasa i l'acetilcolina-colina esterasa (Zigmond *et al.*, 1997). L'estimulació del creixement axonal i el contacte amb una font productora de factors tròfics és fonamental per assegurar la supervivència cel·lular en aquest estadi (Fu i Gordon, 1997). El programa d'expressió d'alguns neurotransmissors i neuropèptids en diferents tipus de neurones posen de manifest també el seu possible paper promotor de la supervivència cel·lular i la regeneració. Així, en motoneurones, paral·lelament a la disminució de l'expressió de l'acetilcolina transferasa, es produeix un increment del pèptid associat al gen de la calcitonina (CGRP), l'expressió de la qual disminueix, però, en neurones sensorials axotomitzades conjuntament amb la substància P i la somatostatina (Haas *et al.*, 1990). En neurones del sistema nerviós simpàtic, al mateix temps d'una disminució dels enzims de síntesi de la noradrenalina i del neuropèptid Y, destaca l'increment en l'expressió del pèptid vasoactiu intestinal, la galanina, la substància P i del factor inhibidor de la leucèmia. En neurones sensorials s'incrementa l'expressió de colecistoquinina i del pèptid vasoactiu intestinal i del neuropèptid Y, que, en canvi, disminueix en neurones simpàtiques (Zigmond *et al.*, 1997). No deixa de ser paradoxal que neuropèptids que en alguns casos semblen promotors de la regeneració adqui-

reixin efectes contraris segons el tipus neuronal afectat. És interessant remarcar que la simple associació temporal de diferents canvis en l'expressió gènica amb el procés regeneratiu no permet establir relacions de causa-efecte entre elles (Fu i Gordon, 1997).

De manera recent, s'ha començat a donar importància a la reacció inflamatòria en el punt de lesió axonal com a determinant de la regeneració. A nivell perifèric, els axons afectats i els macròfags transformats a partir de monòcits sanguinis produeixen de manera sinèrgica diferents interleucines (IL-1, IL-2 i IL6), el factor de transformació neural i interferó gamma. Aquestes molècules tenen efectes mitogènics sobre les cèl·lules de Schwann afavorint la seva proliferació, la producció de factors de creixement nerviós i l'alliberament i dipòsit de proteïnes de la matriu extracel·lular que afavoriran l'adhesió de l'axó en creixement (Mews i Meyer, 1993). Les neurones axotomitzades sintetitzen a la vegada una gran quantitat de factors neurotròfics; el factor de creixement neural (NGF, de l'anglès, *neural growth factor*), el factor neural derivat del cervell (BDNF, *brain-derived neutral factor*), la neurotrofina 3/4 (NT, *neurotrophine 3/4*), factors de creixement de fibroblasts, factor de creixement derivat de plaquetes (PDGF, *platelet-derived growth factor*) o el factor de creixement glial (GGF, *glial growth factor*) entre d'altres. Aquests actuen per via paracrina o autocrina sobre les neurones i les cèl·lules no neurals de l'entorn del soma i de l'axó (Verge *et al.*, 1996). Paral·lelament, s'observa una expressió incrementada dels receptors d'aquestes molècules en motoneurons, com és el cas dels receptors TrkB i p75, i del transport de neurotrofines, que afavoririen l'acció d'aquestes molècules promovent el creixement axonal (Friedman *et al.*, 1995). Paradoxalment, però, l'expressió dels mateixos receptors està disminuïda en neurones sensorials axotomitzades (Raivich i Kreutz-

berg, 1993). Tancant aquest cercle d'interaccions entre elements cel·lulars a l'entorn del punt de lesió, les cèl·lules de Schwann i els fibroblasts expressen una sèrie de molècules destinades a regular l'adhesió de l'axó regeneratiu a elements de la paret del tub endonèric (Daniloff *et al.*, 1989; Bisby, 1995). Molècules d'adhesió cel·lular com l'N-CAM o l'N-caderina i proteïnes estructurals de la matriu extracel·lular de la membrana basal, com la laminina, el col·lagen, la fibronectina i la tenascina C, són indispensables per promoure l'elongació dels axons regeneratius (Fu i Gordon, 1997).

Qualitat de la reinnervació després de lesions

Els axons en creixement reconecten amb estructures perifèriques musculars, sensorials i del sistema nerviós autònom recuperant la seva capacitat per transmetre en direcció aferent o eferent senyals bioelèctrics. La reinnervació de les dianes distals es pot avaluar mitjançant el registre de potencials d'acció musculars i nerviosos compostos, o per mitjà de signes clínics que indiquen la recuperació de la força, la sensibilitat, la sudoració i el control del to vascular en els pacients afectats. La velocitat de conducció nerviosa és un bon indicador del grau de mielinització dels axons regeneratius (Lundborg, 1988). Poques hores després de l'arribada dels axons sobre el múscul, s'estableixen sinapsis i aquest comença a recuperar la seva activitat (Gorio *et al.*, 1983). La reinnervació i l'establiment de connexions sinàptiques actives per part d'axons regeneratius no garanteix, però, la recuperació de la funció global (Sumner, 1989). L'axó col·lateralitza de manera prolífica en el punt de lesió i emet múltiples branques cap als tubs endonèurics distals. L'especificitat topogràfica i funcional de la reinnervació de cada axó i el nombre de

branques de cada neurona és determinant per a la qualitat de la recuperació final. Aquesta depèn, entre altres factors, de la gravetat de la lesió (Brushart *et al.*, 1988), del procediment reparatiu emprat (Brushart, 1993), del nombre de bifurcacions del tronc nerviós (Sumner, 1989; Brushart *et al.*, 1998), del grau de regeneració assolit i del temps de recuperació de la lesió (Madison *et al.*, 1996). Així, s'han descrit diferents fenòmens a l'entorn de la qualitat de la reinnervació — poliinnervació, reinnervació inespecífica i hiperinnervació — que entorpeixen l'ús de sinapsis actives per al correcte desenvolupament d'una funció complexa com la deambulació, la manipulació d'objectes o la discriminació i localització tàctil. La poliinnervació té lloc quan una mateixa diana és reinnervada al mateix temps per diferents axons o per derivacions terminals d'un axó pertanyent a una mateixa neurona, cadascuna de les quals estableixen la seva sinapsi. Aquest procés que es produeix poc després de l'arribada de l'axó sobre la diana, pot arribar a afectar fins al 60 % de les fibres musculars i presenta una tendència a reduir-se amb el temps (Gorio *et al.*, 1983). La reinnervació inespecífica és el contacte d'una diana per part d'un axó únic d'una neurona que originalment no l'innervava (Sumner, 1990). Els efectes funcionals són especialment notables quan les motoneurons que innervaven musculatura flexora reinnerven, després de la lesió, musculatura extensora de la mateixa extremitat, o quan algunes neurones sensorials canvien el seu territori de projecció cutani (Montserrat i Benito, 1988; Sumner, 1990). S'ha descrit que la reinnervació inespecífica d'axons motors sobre territoris sensorials té tendència a reduir-se significativament amb el temps i l'ús (Brushart, 1993). El concepte d'hiperinnervació fa referència a la innervació d'un mateix òrgan distal per múltiples axons procedents de diferents neurones,

que al mateix temps emeten altres branques sobre múltiples dianes. Depèn de la quantitat de branques col·laterals emeses en el punt de lesió per cada axó seccionat i no té tendència a reduir-se espontàniament amb el temps (Angelov *et al.*, 1993; 1996). El resultat és l'activació simultània, per la despoliarització d'una única neurona, d'òrgans diana, generalment musculars, el funcionament dels quals no està habitualment sincronitzat (Angelov *et al.*, 1996). Els fenòmens de poliinnervació, hiperinnervació i reinnervació aberrant són els principals causants de l'anomenada síndrome de paràlisi postquirúrgica, que té lloc després de lesions de nervis perifèrics, consistent en el bloqueig del moviment, moviments associats anormals, discinèsies i pèrdua del control i la coordinació motores (Kimura *et al.*, 1975; Bento i Miniti, 1993). Les neurones que es projecten sobre dianes perifèriques equivocades no presenten sempre capacitat per adaptar el seu comportament electrofisiològic — patrons de descàrrega — a les necessitats dels òrgans erròniament reinnervats (Gruart *et al.*, 1996), encara que els pacients afectats per aquesta mena de fenòmens postreinnervatius aprenen amb l'activitat a recodificar els moviments i la topografia sensorial.

Canvis i conseqüències de la connectivitat central

Immediatament després d'una lesió axonal, el soma neuronal pateix la retracció del seu arbre dendrític i la desconexió de les sinapsis que estableix amb cèl·lules neurals del seu entorn. La desconexió dels òrgans perifèrics i l'activació del programa de *creixement* redueix l'aportació de proteïnes estructurals per al manteniment de les dendrites per concentrar els esforços en la regeneració axonal (Pastor *et al.*, 1997; Fu i Gordon, 1997). Cèl·lules d'astròglia i micròglia

activades i en fase de proliferació s'interposen entre els elements presinàptics de les dendrites afectades, eliminant d'aquesta manera les seves terminals (Blinzinger i Kreutzberg, 1968; Graeber i Kreutzberg, 1988; Nieto-Sampedro, 1996; Aldskogius i Kozlova, 1998). La desaferentització d'un territori sensorial i la desconexió central d'òrgans musculars desencadenen canvis importants de l'organització connectiva i l'excitabilitat d'estructures espinals (Mendell, 1984), subcorticals (Garrathy *et al.*, 1990), corticals motores (Donoghe *et al.*, 1990; Sanes *et al.*, 1990) i corticals somatosensorials (Doetsch *et al.*, 1996). El desemmascarament de connexions preestablertes silents o bé la col·lateralització de les neurones axotomitzades amb neurones veïnes funcionants explica la seva reutilització per al control muscular o la recepció sensorial de territoris adjacents. L'increment del potencial de repòs transmembrana (Carmignoto *et al.*, 1983), canvis en l'estructura dels seus canals iònics dendrítics induïts per la lesió (Zhang *et al.*, 1997) i l'estimulació aferent continuada del soma neuronal pel contacte mecànic dels axons seccionats amb el neuroma generat en el punt de lesió (Devor *et al.*, 1989) transformen la cèl·lula en hiperexcitable i expliquen la facilitació de les respostes mediatades per vies reflexes espinals dels músculs reinnervats (Eccles *et al.*, 1958; Angelov *et al.*, 1999). Les neurones són funcionalment molt sensibles a canvis lesius, regeneratius o reinnervatius de la seva innervació perifèrica, modificant de manera no sempre adaptativa el seu patró de descàrregues a les característiques de cada situació (de la Cruz *et al.*, 1996). Aquest conjunt de canvis plàstics apareixen molt poc temps després de la lesió (Donoghue *et al.*, 1990; Valls-Solé *et al.*, 1992) i en funció de la gravetat (Wall *et al.*, 1983), l'extensió total del territori sensorial i motor afectat (Huerta i Wall, 1987), del nivell de recuperació final i,

molt especialment, del grau d'especificitat assolits per la reinnervació perifèrica (Wall i Kaas, 1986), poden readquirir la seva localització, extensió i nivell d'excitabilitat originals. Quan, per alguna de les raons esmentades, aquests canvis plàstics estructurals i funcionals no involucionen, impossibiliten la recuperació del patró global de desenvolupament d'activitats i generen, entre altres qüestions, problemes importants en la coordinació de moviments, la integració sensorio-motora i el desenvolupament de la funció global (Wasserschaff, 1990).

Tipus de lesions i tractament

Les lesions del sistema nerviós perifèric es classifiquen en cinc graus segons el tipus d'estructures afectades (Sunderland, 1978). Lesions lleus en les quals es troba un bloqueig transitori de la conducció nerviosa sense afectació estructural notable, que reverteixen en poc temps (primer grau); lesions traumàtiques compressives que comporten la destrucció de l'axó amb la conservació de l'embolcall de cèl·lules de Schwann i la seva membrana basal (segon grau); alteracions on s'observa la destrucció dels tubs endonèurics i de les cèl·lules de Schwann (tercer grau); la desestructuració addicional de l'epineuri amb l'alliberament i desalineament dels fascicles nerviosos (quart grau); i la secció total del tronc nerviós, en alguns casos amb la resecció o pèrdua d'un segment neural (cinquè grau). Les lesions compressives que no comporten l'afectació dels tubs endonèurics es recuperen ràpidament per regeneració espontània dels axons afectats, conduïts pels embolcalls connectius fins a les seves estructures distals originals. A partir del tercer grau de lesió s'aconsella la reparació quirúrgica per sutura directa dels extrems, en seccions netes, o la interposició d'un empelt nerviós

obtingut d'un fragment d'un nervi funcionalment poc important del mateix pacient, en cas de reseccions. L'empelt condueix els cons de creixement axonals des de l'extrem proximal al distal de la lesió a través de l'espai interneural i ofereix un substrat molecular de factors neurotròpics i neurotròfics favorables per a la regeneració axonal (Millesi, 1981; Kline, 1990). El grau de desalineament entre els extrems nerviosos i l'habilitat del cirurgià per enfrontar adequadament cada fascicle amb el seu conjunt de tubs endonèurics originals és fonamental per assegurar una bona qualitat de reinervació i evitar la formació d'un neuroma que impedeixi l'elongació axonal. S'ha treballat en l'elaboració d'un empelt artificial que constitueix una veritable alternativa a tots els desavantatges de la reparació de lesions per empelts neurals (Mackinnon i Dellon, 1990; Dellon i Crawley, 1992). Aquestes cambres neurals, normalment cilíndriques, se suturen a l'extrem proximal i distal del nervi per tal de guiar adequadament els axons cap a la perifèria. S'han estudiat tubs de diferents diàmetres, materials permeables, semipermeables i impermeables i la introducció en el seu interior de matrius de diferents molècules d'adhesió i elements cel·lulars productors de factors tròfics per a la regeneració com cel·lules de Schwann, macròfags o fibroblasts (Butí *et al.*, 1996; Fu i Gordon, 1997; Verdú i Navarro, 1998). L'efectivitat d'alguns procediments ha estat avaluada de manera parcial en models que no garanteixen l'obtenció de resultats en situacions clíniques, generant polèmiques sobre les possibilitats i els límits de determinades metodologies. Així, malgrat els esforços invertits en aquesta mena de recerca, els resultats i l'aplicabilitat clínica d'aquestes teràpies alternatives o complementàries a la cirurgia tradicional presenten encara poc ressò en el món hospitalari.

LA DESTRUCCIÓ DE LA GLOBALITAT

És fa difícil de justificar que aquest coneixement tan ampli dels mecanismes moleculars i cel·lulars de la regeneració nerviosa no es puguin plasmar de manera clara en solucions als problemes dels pacients afectats per qualsevol mena de lesió del sistema nerviós central o perifèric. Al meu parer, les raons d'aquesta contradicció entre *quantitat de saber i aplicabilitat* del coneixement es troben en determinades *debilitats* dels plantejaments que inspiren la recerca en aquest camp.

El món de les realitats *in vitro*

Molts treballs de biologia molecular mostren les *estranyes* particularitats de fenòmens anàlegs als explicats, en treballs realitzats sobre cèl·lules d'espècies animals molt determinades o en models de transgènics i mutants, utilitzant, sense cap altra contrastació metodològica, exclusivament estudis *in vitro*. Les seves conclusions entren sovint en oposició parcial o total amb els resultats obtinguts en treballs *in vivo*, posant en dubte la validesa d'aquests models, utilitzats com a única eina de mesura, per a la resolució d'alguns problemes experimentals. No deixa de ser paradoxal que molècules, com el neuropèptid Y o el pèptid associat al gen de la calcitonina, que en alguns estudis es defineixen com a promotores de la supervivència i la regeneració tinguin efectes contraris segons els tipus neuronals assajats (Haas *et al.*, 1990; Friedman *et al.*, 1995). Tampoc ens hauria de deixar impàvids que l'expressió de receptors de factors neurotròfics, Trk B i p75 presenti dinàmiques oposades en motoneurons i en neurones sensorials, igualment axotomitzades i necessitades d'un increment de l'activitat neurotròfica (Raivich i Kreutzberg, 1993). L'atribució de propietats, funcions i rols a les molècules en funció

de la concordança temporal de fenòmens, sense una demostració prèvia de relació causa-efecte pot generar resultats aparentment contradictoris com els presentats (Fu i Gordon, 1997). En aquesta mateixa línia, es pot incloure el cas del ratolí C57BL/Ola, el qual per possibles defectes estructurals en les membranes de les cèl·lules de Schwann, macròfags i axons, no completa el cicle d'interaccions moleculars i cel·lulars entre aquests elements i presenta *in vivo* una degeneració walleriana alentida i una mielinització deficient després de lesions. Paradoxalment, els nervis d'aquest model mutant, que ha generat una immensa quantitat de literatura i especulacions sobre les bases moleculars de la degeneració i la regeneració axonals, presenten *in vitro* una degeneració walleriana normal (Reichert *et al.*, 1994). Per acabar-ho d'adobar, els intents per demostrar l'eficàcia de determinats factors neurotròfics identificats com a tals *in vitro*, no sempre presenta en models *in vivo* resultats equivalents, especialment quan s'avalua la recuperació per mètodes funcionals (Labrador *et al.*, 1995; Verdú i Navarro, 1998). L'administració de factors neurotròfics per a promoure la regeneració s'han basat en l'aplicació isolada d'un únic factor neurotròfic o neurotròpic, sense estudis aprofundits sobre la dosi mínima eficaç, la biodisponibilitat del producte en el punt de lesió en administracions sistèmiques i el període postlesiu eficaç de cada factor. L'administració de còctels d'aquestes molècules, més que de factors aïllats, amb una sincronització temporal i finestra de concentracions que tingui en compte les particularitats estructurals i funcionals de cada fase postlesiva, en definitiva l'aplicació de conceptes terapèutics més globals, sembla conduir a resultats més esperançadors (Müller *et al.*, 1987; Fu i Gordon, 1997). Tot això no vol dir que la biologia molecular presenti una visió falsejada dels fenòmens. Els seus

mètodes i resultats són fiables sempre i quan siguin jutjats sense allunyar-se del seu entorn, des del mateix punt de vista i contrastats amb estudis del mateix nivell. Aquests comentaris pretenen simplement constatar que l'elevada validesa i la fiabilitat del mètode utilitzat no garanteix que els seus resultats no entrin en franca contradicció amb la realitat complexa d'un sistema global com el d'un ésser viu.

Possibilitats i límits metodològics

Molts estudis ignoren, tot i utilitzar models globals *in vivo*, les seves limitacions metodològiques i extrapolen a partir de les dades obtingudes conclusions hipertrofiades, que queden lluny de les seves possibilitats. Aquest fet posa de manifest una visió parcial del problema experimental, excessivament condicionada per la metodologia d'anàlisi utilitzada i la pèrdua de visió sobre els objectius i el context globals en què aquest se situa. La manca d'abordaments globals i l'absència d'una idea clara sobre la jerarquia de diferents procediments d'avaluació generen també resultats paradoxals. Així, un dels mètodes més utilitzats per avaluar l'eficàcia de determinades teràpies quirúrgiques o farmacològiques sobre la regeneració és el comptatge en preparacions histològiques del segment nerviós distal a la lesió del nombre d'axons, el diàmetre i perímetre axonal, la densitat axonal per superfície de nervi, la distribució axonal segons diàmetre i la relació de diàmetres entre l'àrea coberta de mielina i l'àrea pròpiament axonal. El mètode suposa que un nombre elevat d'axons, de gruixària considerable i, per tant, madurs i ben mielinitzats, és indicatiu d'una òptima regeneració i recuperació funcional després de lesions (Giannini *et al.*, 1989; Gómez *et al.*, 1996). La constatació estructural de l'existència d'axons no pot fer pressuposar, però, que tots ells han arribat a

establir sinapsis amb estructures distals i que, per tant, són actius en la transmissió de potencials d'acció. I fins i tot acceptant aquesta simplificació, res permet indicar en aquesta mena d'estudis que els axons que hagin pogut establir sinapsis, ho hagin fet amb l'òrgan distal que originalment innervaven i que aquestes permetin el desenvolupament de la funció global. Per tant, la relació de causalitat, ni tan sols de correlació, entre nombre d'axons i recuperació després de lesions no només és falsa sinó que en alguns casos és probablement inversa; com més branques col·laterals emeten els axons cap a les dianes distals més elevada és la probabilitat de poliinnervació, hiperinnervació i innervació aberrant de les dianes distals i, per tant, de patir la síndrome de paràlisi postquirúrgica (Angelov *et al.*, 1993, 1996, 1999).

Existeixen tota una sèrie de mètodes electrofisiològics que permeten registrar l'activitat de despolarització muscular induïda per l'estimulació elèctrica d'un nervi regenerat en un punt proximal a la zona de lesió. Aquests mètodes també han estat utilitzats per avaluar l'efecte de lesions i de mètodes reparatius. L'amplitud de l'ona de despolarització és un indicatiu del nombre d'axons que han reinnervat el múscul, mentre que el temps transcorregut entre l'estimulació i l'inici de la despolarització depèn de la velocitat de conducció i per tant, del grau de mielinització axonal (Navarro *et al.*, 1994, 1996). Si bé aquesta tècnica funcional permet demostrar que els axons regenerats formen sinapsis, i que les utilitzen per a connectar de manera efectiva amb el seus òrgans diana, no garanteix que la reinnervació hagi estat qualitativament correcta. Un múscul reinnervat per una majoria d'axons que originalment es projectaven sobre un múscul antagonista, presentarà la mateixa amplitud de registre electrofisiològic que un altre correctament reinnervat; en

canvi, la recuperació final de la funció de moviment serà totalment diferent. A més, el mètode avalua exclusivament la funcionalitat del nervi perifèric i les seves dianes, oblidant que la lesió produeix també canvis electrofisiològics en la funcionalitat neuronal individual i en el patró de connexions espinals i corticals dels circuits de producció i control motor, que poden entorpir el desenvolupament de la funció global (Wasserschaff, 1990). Complementar aquest conjunt de dades indirectes amb una prova que objectivi una conducta global en la qual un nervi regenerat participi, és l'únic camí per obtenir una idea adequada i clínicament extrapolable de l'efectivitat de la reinnervació.

De Medinaceli i col·laboradors (1982) van desenvolupar un mètode adequat per avaluar les variacions del patró de marxa d'animals rosegadors afectats per lesions traumàtiques dels nervis de l'extremitat posterior, per mitjà de l'enregistrament de les petjades produïdes per l'animal en caminar per un passadís allargat. La distància entre la base del turmell i la punta dels dits (PL), determinada per l'activitat de la musculatura flexora plantar del peu (múscul gastrocnemi) innervada per la branca tibial del ciàtic, s'incrementa després de la lesió; per altra banda, la distància de separació entre la punta dels dits (TS i IT), dependent de músculs intrínsecs innervats per la branca peroneal del ciàtic, disminueix. La majoria d'autors han conjugat els tres paràmetres bàsics (PL, TS i IT) en un índex de recuperació funcional (índex funcional del nervi ciàtic), integrat per la suma d'un factor per a cadascun dels paràmetres, consistent en la diferència de distàncies entre la pota sana i l'operada dividida pel valor de la pota sana (De Medinaceli *et al.*, 1982; Bain *et al.*, 1989). La fórmula considera que la contribució de cada factor al resultat final és equivalent, per això es sumen aritmèticament i el resultat es multiplica per un factor arbitrari que

situa el rang de valors entre 0 % per a animals controls i -100 % per a la denervació. Aquesta prova global que demostra si la regeneració axonal i la reinnervació d'òrgans distals és capaç de garantir la recuperació de l'activitat de deambulació, indica que només en grups sotmesos a lesions que comportin la conservació i l'alineament dels tubs endonèurics per guiar inequívocament els axons cap a llurs òrgans corresponents, es recupera un patró de marxa equivalent a l'original. La paradoxa és que determinades lesions, la recuperació de les quals seria qualificada d'excel·lent per mètodes histològics i fisiològics, presenten segons aquesta prova conductual, una recuperació gairebé inexistent.

La por a la correlació i la contrastació de resultats

Existeix cert pànic, per no dir-ne insensibilitat, a produir *metaanàlisis* que mostrin fins a quin punt les conclusions d'estudis sobre fenòmens idèntics en diferents models, nivells d'organització o emprant diferents metodologies, correlacionen entre si. Són escasses les publicacions en les quals els autors contrasten aprofundidament els seus resultats amb dades obtingudes per treballs que utilitzen mètodes radicalment diferents. Així, després de dècades d'ús d'aquestes metodologies per avaluar l'èxit o el fracàs de la regeneració nerviosa, alguns treballs comencen a posar en dubte que els seus resultats estiguin mesurant el mateix fenomen (Munro *et al.*, 1998). El càlcul de coeficients de correlació entre les dades obtingudes en dues centenes d'animals d'experimentació sotmesos a la mateixa lesió nerviosa perifèrica, per mètodes histològics (diàmetre del nervi, nombre absolut, densitat i diàmetre de fibres nervioses, diàmetre i superfície axonal, longitud mielínica, i relació de diàmetres axó/mielina), electrofi-

siològics (amplitud, latència i àrea sota la corba dels potencials d'acció nerviós i muscular compostos, i velocitat de conducció nerviosa) i conductuals (índex funcional del nervi ciàtic) demostra que només correlacionen entre si els paràmetres d'una mateixa tipologia de mètodes. Resulta paradoxal també, que en cap cas dels estudiats, els resultats dels indicadors histològics o electrofisiològics garanteixin resultats equivalents de la conducta de marxa avaluada pel patró de deambulació. És evident que en casos extrems de recuperació òptima o de regeneració nul·la, els indicadors mostren una gran correlació entre si, però aquesta mena de resultats *binaris* no són els que poden generar dubtes sobre l'efectivitat d'un mètode de reparació aplicat sobre la lesió. Falten estudis crítics que provin de correlacionar quantitativament, per a alguns d'aquests tres tipus de mètodes (si és que això és possible), els efectes promotors de la regeneració de determinades molècules *in vitro* amb resultats obtinguts *in vivo*, o els efectes *in vitro* sobre diferents tipus de neurones. Ara per ara, només una revisió acurada d'un gran volum de publicacions i un abordatge lliure d'idees prèvies ens permetria conèixer l'estat de la qüestió amb objectivitat; el que aquí presentem és un recull de sensacions, vestides sota forma d'exemples.

CONCLUSIONS

La neurociència ha esdevingut una disciplina cabdal del coneixement científic d'aquest tombant de segle, període caracteritzat per una erosió sistemàtica dels límits clàssicament establerts entre disciplines del coneixement científic i no científic. Un període d'estira-i-arronsa entre la hiperespecialització del coneixement i la necessitat de trencar fronteres, de barrejar, de connectar, d'eliminar conceptualment alguns plurals. La gran

quantitat de nivells i mètodes que utilitza, presenten tots ells virtuts i defectes notables. Adquirir consciència dels seus límits i promoure aproximacions interdisciplinars a la resolució de problemes és probablement l'únic camí efectiu per a l'abordatge de les seves preguntes experimentals. La intenció del qui escriu ha estat manifestar un punt de vista absolutament personal i subjectiu i d'aquesta manera provar de provocar el debat que el títol que encapçala aquest volum — *La biologia a l'alba d'un nou mil·lenni* — demana a crits. Aquest inici de mil·lenni és un bon pretext per decidir si les properes dècades volem parlar de neurociències en plural o neurociència en singular.

BIBLIOGRAFIA

- ALDSKOGIUS, H.; J. ARVIDSSON; G. GRANT (1992). «Axotomy induced changes in primary sensory neurons». A: SCOTT, S. A., *Sensory Neurons: Diversity, Development and Plasticity*. Nova York, Oxford: Oxford University Press, pàg. 363-383.
- ALDSKOGIUS, H.; E. KOZLOVA (1998). «Central neuronal and glial-glia interactions following axon injury». *Progr. Neurobiology*, núm. 55, pàg. 1-26.
- ANGELOV, D. N.; A. GUNKEL; E. STENNERT; W. F. NEISS (1993). «Recovery of original nerve supply after hypoglossal-facial anastomosis causes permanent motor hyperinnervation of the whisker-pad muscles in the rat». *J. Comp. Neurology*, núm. 338, pàg. 214-224.
- ANGELOV, D. N.; W. F. NEISS; M. STREPPPEL; J. ANDERMAHR; K. MADER; E. STENNERT (1996). «Nimodipine accelerates axonal sprouting after surgical repair of rat facial nerve». *Journal of Neuroscience*, núm. 16(3), pàg. 1041-1048.
- ANGELOV, D. N.; E. SKOURAS; O. GUNTINAS-LICHIUS; M. STREPPPEL; A. POPRATILOFF; M. WALTHER; J. KLEIN; E. STENNERT; W. F. NEISS (1999). «Contralateral trigeminal nerve lesion reduces polyneuronal muscle innervation after facial nerve repair in rats». *Eur. J. Neurosci.* núm. 11, pàg. 1369-1378.
- ARTIGAS, F. (ed.) (1996). *Neurociència. Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, núm. 47.
- BAIN, J. R.; S. MACKINNON; R. HUNTER (1989). «Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat». *Plastic Reconstr. Surg.*, núm. 83, pàg. 129-189.
- BENTO, R. F.; A. MINITI (1993). «Anastomosis of the intra-temporal facial nerve using fibrin tissue adhesive». *Ear. Nose. Throat. J.*, núm. 72, pàg. 663.
- BERNARD, C. (1868) (reedició del 1984). *Introduction a l'Étude de la Médecine Expérimentale*. París: Champs Flammarion.
- BISBY, J. L. (1995). «Regeneration of peripheral nerve system axons». A: WAXMAN S. G., J. D. KOCIS, P. K. STYS (ed.). *The Axon: Structure, Function and Pathophysiology*. Nova York, Oxford: Oxford University Press, pàg. 355-374.
- BLINZINGER, K.; G. W. KREUTZBERG (1968). «Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells». *Z. Zellforsch.*, núm. 85, pàg. 145-157.
- BRUSHART, T. M. E. (1988). «Preferential reinnervation of motor nerves by regenerating motor axons». *J. Neurosci.*, núm. 8, pàg. 1026-1031.
- BRUSHART, T. M. E. (1993). «Motor axons preferentially reinnervate motor pathways». *J. Neurosci.* núm. 13, pàg. 2730-2738.
- BRUSHART, T. M. E.; J. GERBOR; P. KESSENS; Y. G. CHEN; R. M. MOYALL (1998). «Contribution of pathway and neuron to preferential motor reinnervation». *J. Neurosci.*, núm. 18 (21), pàg. 8674-8681.
- BUCHTAHL, F.; V. KÜHL (1979). «Nerve conduction, tactile sensibility, and the electromyogram after suture or compression of peripheral nerve: a longitudinal study in man». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, núm. 42, pàg. 436-451.
- BUNGE, R. P.; M. B. BUNGE; C. F. ELDRIDGE (1986). «Linkage between axonal ensheathment and basal lamina production by Schwann cells». *Ann. Rev. Neurosci.*, núm. 9, pàg. 305-328.
- BUTÍ, M.; E. VERDÚ; R. O. LABRADOR; J. J. VILCHES; J. FORÉS; X. NAVARRO (1996). «Influence of Physical Parameters of Nerve Chambers on Peripheral Nerve Regeneration and Reinnervation». *Exp. Neurol.*, núm. 137, pàg. 26-33.
- CAMÍ, J. A. (1995). «Investigación científica y conflicto de intereses». *Quark*, núm. 1, pàg. 96-101.
- CAMÍ, J. A. (1997). «A vueltas con el fraude en ciencia». *Quark*, núm. 6, pàg. 37-49.
- CARMIGNOTO, G.; M. FINESSO; R. SILIPRAND; A. GORIO (1983). «Muscle Reinnervation I. Restoration of transmitter release mechanisms». *Neuroscience*, núm. 8 (3), pàg. 388-403.
- CHURCHLAND, P. S. (1986). *Neurophilosophy*. Cambridge Mass.: The MIT Press.
- CHURCHLAND, P. S.; T. J. SEJNOWSKI (1990). «The computational Brain». Cambridge Mass.: The MIT Press.
- DANILOFF, J. K.; G. LEVI; M. GRUMET; F. RIEGER; G. M. EDELMAN (1989). «Altered expression of neural cell adhesion molecules induced by nerve injury and repair». *J. Cell Biology*, núm. 108, pàg. 625-635.
- DE MEDINACELL, L.; W. J. FREED; R. J. WYATT (1982). «An

- index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks». *Exp. Neurol.*, núm. 77, pàg. 634-643.
- DE LA CRUZ, R.; A. PASTOR; J. M. DELGADO-GARCÍA (1996). «Influence of the postsynaptic target on the functional properties of neurons in the adult mammalian central nervous system». *Rev. Neurosci.*, núm. 7, pàg. 115-149.
- DELACOUR, J. (1995). *Le cerveau et l'esprit*. Paris: Presses Universitaires de France. (Que sais je?)
- DELLON, A. L.; W. A. CRAWLEY (1992). «Nerve reconstruction with alloplastic material in the head and neck region». *Oral Maxillofacial Surg. Clin. N. Amer.*, núm. 4, pàg. 527-533.
- DEVOR, M.; C. H. KELLER; T. J. DEERINCK; M. H. ELLISMAN (1989). «Na⁺ channels accumulation on axolemma of afferent endings in nerve end neuromas in *Apteronotus*». *Neurosci. Lett.*, núm. 102, pàg. 149-154.
- DOETSCH, G.; T. HARRISON; A. McDONALD; M. LITAKER; SHORT (1996). «Term plasticity in primary somatosensory cortex of the rat: rapid changes in magnitudes and latencies of neuronal responses following digit denervation». *Exp. Brain Res.*, núm. 112, pàg. 505-512.
- DONOGHUE, J. P.; S. SUNER; J. N. SANES (1990). «Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions». *Exp. Brain Res.*, núm. 70, pàg. 492-503.
- DYCK, P. J.; E. H. LAMBERT; M. B. WOOD; R. L. LINSCHIED (1988). «Assessment of nerve regeneration and adaptation after median nerve reconnection and digital neurovascular flap transfer». *Neurology*, núm. 38, pàg. 1586-1591.
- ECCLES, J. C.; B. LIBET; R. R. YOUNG (1958). «The behaviour of chromatolyzed motoneurons studied by intracellular recording». *J. Physiol.*, núm. 143, pàg. 11-40.
- FIELDS, R. D.; M. H. ELLISMAN (1986a). «Axons regenerated through silicone tube splices. I. Conduction properties». *Exp. Neurol.*, núm. 92, pàg. 48-60.
- FIELDS, R. D.; M. H. ELLISMAN (1986b). «Axons regenerated through silicone tube splices. II. Functional morphology». *Exp. Neurol.*, núm. 92, pàg. 61-74.
- FRIEDMAN, B.; D. KLEINFELD; N. Y. IP; V. M. K. VERGE; R. MOULTON; P. BOLAND; E. ZLOTCHENKO; R. LINDSAY; L. LIU (1995). «Neurotrophic influence on injured adult spinal motor neurons». *J. Neurosci.*, núm. 15, pàg. 1044-1056.
- FU, S.; T. GORDON (1997). «The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration». *Mol. Neurobiol.*, núm. 14, pàg. 67-115.
- GARCÍA-SEVILLA, L. (1990). «La filosofía de la ment i la cognició». *Monografies de l'Associació d'Estudiants de Neurociències*. Bellaterra.
- GARRATHY, P. E.; R. D. CLOWER; E. A. LA CHICA; J. H. KAAS (1990). «Thalamic and cortical reorganization after chronic transection of the median and ulnar nerves in adult monkeys». *Soc. Neuroscience. Abstract*, núm. 16, pàg. 240.
- GIANNINI, C.; A. C. LAIS; P. J. DYCK (1989). «Number, size, and class of peripheral nerve fibers regenerating after crush, multiple crush, and graft». *Brain Res.*, núm. 500, pàg. 131-138.
- GÓMEZ, N.; J. CUADRAS; M. BUTÍ; X. NAVARRO (1996). «Histologic assessment of sciatic nerve regeneration following resection and graft or tube repair in the mouse». *Restor. Neurol. Neurosci.*, núm. 10, pàg. 187-196.
- GORDON, T. (1983). «Dependence of peripheral nerves on their target organs». A: BURNSTOCK, G.; G. VRBOVÁ; R. A. O'BRIEN (ed.) *Somatic and Autonomic Nerve-Muscle Interactions*. Nova York: Elsevier, pàg. 289-323.
- GORDON, T.; J. GILLESPIE; R. OROZCO; L. DAVIS (1991). «Axotomy-induced changes in the rabbit hindlimb nerves and the effects of chronic electrical stimulation». *J. Neurosci.*, núm. 11, pàg. 2157-2169.
- GORIO, A.; G. CARMIGNOTO; M. FINESSO; P. POLATO; M. G. NUNZI (1983). «Muscle Reinnervation- II. Sprouting, Synapse formation and repression». *Neuroscience*, núm. 8 (3), pàg. 403-416.
- GRAEBER, M. B.; G. W. KREUTZBERG (1988). «Delayed astrocyte reaction following facial nerve axotomy». *J. Neurocytol.*, núm. 17, pàg. 209-220.
- GRUART, A.; A. GUNKEL; W. F. NEISS; D. N. ANGELOV; E. STENNERT; J. M. DELGADO-GARCÍA (1996). «Changes in eye blink responses following hypoglossal-facial anastomosis in the cat: evidence of unadaptability to new motor tasks». *Neuroscience*, núm. 73 (1), pàg. 233-247.
- GUERRERO, R. (1996). «Maneras de hacer ciencia». *Quark*, núm. 2, pàg. 6-14.
- GUERRERO, R. (1997). «Una vela en la oscuridad». *Quark*, núm. 7, pàg. 29-40.
- HAAS, C. A.; W. J. STREIT; G. W. KREUTZBERG (1990). «Rat facial motoneurons express increased levels of calcitonin gene related peptide mRNA in response to axotomy». *J. Neurosci. Res.*, núm. 27, pàg. 270-275.
- HUERTA, M.; J. WALL (1987). «The functional territory of the primate median nerve in the hand skin and the cortical map». *Soc. Neurosci. Abstr.* núm. 13, pàg. 250.
- IDE, C.; K. TOHYAMA; R. YOKOTA; T. NITATORI; S. ONODERA (1983). «Schwann cell basal lamina and nerve regeneration». *Brain Res.*, núm. 288, pàg. 61-75.
- KIMURA, J.; R. L. RODNITZKY; S. H. OKAWARA (1975). «Electrophysiologic analysis of aberrant regeneration after facial nerve paralysis». *Neurology*, núm. 25, pàg. 989-993.
- KLINE, D. G. (1990). «Surgical repair of peripheral nerve injury». *Muscle Nerve*, núm. 13, pàg. 843-852.

- KLINE, D. G.; A. R. HUDSON (1985). «Selected recent advances in peripheral nerve injury research». *Surg. Neurol.*, núm. 24, pàg. 371-376.
- KORSHING, S. (1993). «The neurotrophic factor concept: a reexamination». *J. Neurosci.*, núm. 13, pàg. 2739-2748.
- KREUTZBERG, G. W. (1995). «Reaction of the neuronal cell body to axonal damage». A: WAXMAN, S. G.; J. D. KOCSIS; P. K. STYS (ed.) *The Axon: Structure, Function and Pathophysiology*. Nova York, Oxford.: Oxford University Press, pàg. 355-374.
- LABRADOR, R. O.; M. BUTÍ; X. NAVARRO (1995). «Peripheral nerve repair: role of agarose matrix density on functional recovery». *Neuroreport*, núm. 6, pàg. 2022-2026.
- LO, A. C.; L. J. HOIENOU; R. W. OPPENHEIMER (1995). «Apoptosis in the nervous system: morphological features, methods, pathology and prevention». *Arch. Histol. Cytol.*, núm. 58, pàg. 139-149.
- LONGO, F. M.; M. MANTHORPE; S. D. SKAPER; G. LUNDBORG; S. VARON (1983). «Neurotrophic activities accumulate in vivo within silicone nerve regeneration chambers». *Brain. Res.*, núm. 261, pàg. 109-117.
- LUNDBORG, G. (1988). *Nerve Injury and Repair*. Edimburg: Churchill Livingstone.
- MACKINNON, S. E.; A. L. DELLON (1990). «Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube». *Plast. Reconst. Surg.*, núm. 85, pàg. 419-424.
- MADISON, R. D.; S. J. ARCHIBALD; T. M. E. BRUSHART (1996). «Reinnervation accuracy of the rat femoral nerve by motor and sensory neurons». *J. Neurosci.*, núm. 16, pàg. 5698-5703.
- MADISON, R. D.; C. F. DA SILVA; P. DIKES; R. L. SIDMAN; T. H. CHIU (1987). «Peripheral nerve regeneration with entubulation repair: Comparison of biodegradable nerve guides versus polyethylene tubes and the effects of a laminin-containing gel». *Exp. Neurol.*, núm. 95, pàg. 378-390.
- MELVILLE, S.; T. E. SHERBURN; R. E. COGGESHALL (1995). «Preservation of sensory cells by placing stumps of transected nerve in an impermeable tube». *Exp. Neurol.*, núm. 105, pàg. 311-315.
- MENDELL, L. M. (1984). «Modifiability of Spinal Synapses». *Physiol. Rev.*, núm. 64, pàg. 260-324.
- MEWS, M.; MEYER, M. (1993). «Modulation of Schwann cell phenotype by TGF- β -1: Inhibition of P₀ mRNA expression and downregulation of the low affinity NGF receptor». *Glia*, núm. 8, pàg. 208-217.
- MILLES, H. (1981). «Reappraisal of nerve repair». *Surg. Clin. N. Am.*, núm. 61, pàg. 321-340.
- MONTERRAT, L.; M. BENITO (1988). «Facial Synkinesis and aberrant regeneration of facia nerve». *Adv. Neurol.*, núm. 49, pàg. 211-224.
- MORA, F.; M. SANGUINETTI (1992). *Diccionario de Neurociencias*. Madrid: Alianza.
- MÜLLER, H. W.; L. R. WILLIAMS; S. VARON (1987). «Nerve regeneration chamber: evaluation of exogenous agents applied by multiple injections». *Brain. Res.*, núm. 413, pàg. 220-326.
- MUNRO, C.; J. SZALAI; S. MACKINNON; R. MIDHA (1998). «Lack of association between outcome measures of nerve regeneration». *Muscle Nerve*, núm. 21, pàg. 1095-1097.
- NATURE NEUROSCIENCE. (1998). «Editorial: From neurons to thoughts: exploring the new frontier, núm. 1 (maig).
- NAVARRO, X.; F. J. RODRÍGUEZ; R. O. LABRADOR; M. BUTÍ; D. CEBALLOS; N. GÓMEZ; J. CUADRAS; G. PEREGO (1996). «Perinatal nerve regeneration through bioresorbable and durable nerve guides». *J. Periph. Nerv. System*, núm. 1, pàg. 57-64.
- NAVARRO, X.; E. VERDÚ; M. BUTÍ (1994). «Comparison of regenerative and reinnervating capabilities of different functional types of nerve fibers». *Exp. Neurol.*, núm. 129, pàg. 217-224.
- NIETO-SAMPEDRO, M. (1996). «Plasticidad neural: una propiedad básica que subyace desde el aprendizaje a la reparación de lesiones». A: MORA F. (ed.). *El cerebro íntimo*, Barcelona: Ariel, pàg. 66-96.
- NISSL, F. (1882). «Über die Veränderungen der Ganglienzellen am Facialis-Kern des Kaninchens nach Aureissung der Nerven». *Allg. Z. Psychiat.*, núm. 48, pàg. 197-198.
- PASTOR, A. M.; B. MORENO-LÓPEZ; R. DE LA CRUZ; J. M. DELGADO-GARCÍA (1997). «Effects of botulinum neurotoxin type A on abducens motoneurons in the cat: ultrastructural and synaptic alterations». *Neuroscience*, núm. 81 (2), pàg. 457-478.
- POLITIS, M. J.; K. EDERLE; P. S. SPENCER (1982). «Tropism in nerve regeneration in vivo. Attraction of regenerating axons by diffusible factors derived from cells in distal nerve stumps of transected peripheral nerves». *Brain Res.*, núm. 253, pàg. 1-12.
- RAIVICH, G.; G. W. KREUTZBERG (1993). «Peripheral nerve regeneration: role of growth factors and their receptors». *Int. J. Dev. Neurosci.*, núm. 11, pàg. 311-324.
- RAMÓN Y CAJAL, S. (1898). *Reglas y consejos sobre la investigación científica. Los tónicos de la voluntad*. Madrid: Espasa Calpe.
- RAMÓN Y CAJAL, S. (1913). *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. Tomo I. Degeneración y Regeneración de los nervios*. Madrid.
- REICHERT, F.; A. SAADA; S. ROTSHENKER (1994). «Peripheral nerve injury induces Schwann cells to express two macrophages phenotypes: phagocytosis and the galactose-specific lectin» MAC-2. *J. Neurosci.*, núm. 14, pàg. 3231-3245.
- ROGERS, S. L.; P. C. LETOURNEAU; S. L. PALM; J. B. MCCARTHY; L. T. FURCHT (1983). «Neurite extension by peripheral and central nervous system neurons in response to substratum-bound fibronectin and laminin». *Dev. Biol.*, núm. 98, pàg. 212-220.

- SANES, J. N.; S. SUNER; J. P. DONOGHUE (1990). «Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions». *Brain Res.*, núm. 79, pàg. 479-491.
- SELZER, M. E. (1980). *Regeneration of peripheral nerve. The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia: Saunders, pàg. 358-431.
- SJÖBERG, J.; M. KANGE; A. EDSTRÖM (1988). «Influence of non-neuronal cells on regeneration of the rat sciatic nerve». *Exp. Brain Res.*, núm. 453, pàg. 221-226.
- SNIDER, W. D. (1994). «Function of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us». *Cell*, núm. 77, pàg. 627-638.
- SNIDER, W. D.; J. L. ELLIOT; Q. YAN (1992). «Axotomy-induced neuronal death during nervous system development». *J. Neurosci. Res.*, núm. 37, pàg. 278-286.
- SUMNER, A. J. (1989). «Aberrant peripheral nerve regeneration». A: *AAEE Symposium*, pàg. 35-36.
- SUMNER, A. J. (1990). «Aberrant reinnervation». *Muscle Nerve*, núm. 13, pàg. 801-803.
- SUNDERLAND, S. (1978). *Nerve and nerve injuries*. Edimburg: Churchill Livingstone.
- SUNDERLAND, S. (1991). *Nerve injuries and their repair. A critical appraisal*. Edimburg: Churchill Livingstone.
- VALLS-SOLÉ, J.; E. TOLOSA; M. PUJOL (1992). «Miokymic discharges and enhanced facial nerve reflex responses after recovery from idiopathic facial palsy». *Muscle Nerve*, núm. 15, pàg. 37-42.
- VARON, S.; L. R. WILLIAMS (1986). «Nerve regeneration chamber: physical and molecular influences». *Exp. Brain Res.* suplement 13, pàg. 309-316.
- VERDÚ, E.; X. NAVARRO (1998). «The role of Schwann cell in nerve regeneration». A: NIETO-SAMPEDRO M.; B. CASTELLANO; B. GONZALEZ (ed.) *Understanding Glial Cells*. Boston: Kluwer Academic Publishers, pàg. 319-359.
- VERGE, V. M. K.; K. A. GRATTO; L. A. KARCHEWSKI; P. M. RICHARDSON (1996). «Neurotrophins and nerve injury in the adult». *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B* 1996, núm. 351, pàg. 423-430.
- WALL, J.; D. J. FELLEMAN; J. KAAS (1983). «Recovery of normal topography in the somatosensory cortex of monkeys after nerve crush and regeneration». *Science*, núm. 221, pàg. 771-773.
- WALL, J.; J. KAAS (1986). «Long-term cortical consequences of reinnervation errors after nerve regeneration in monkeys». *Brain Res.*, núm. 372, pàg. 400-404.
- WALLER, A. V. (1850). «Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observation on the alteration produced thereby in the structure of their primitive fibres». *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)*, núm. 140, pàg. 423-473.
- WASSERSCHAFF, M. (1990). «Coordination of reinnervated muscle and reorganization of spinal cord motoneurons after nerve transection in mice». *Brain Res.*, núm. 515, pàg. 241-246.
- WAXMAN, S. G. (1988). «Biophysical mechanisms of impulse conduction in demyelinated axons». *Adv. Neurol.*, núm. 47, pàg. 185-213.
- WILLIAMS, L. R.; H. C. POWELL; G. LUNDBORG; S. VARON (1984). «Competence of nerve tissue as distal insert promoting nerve regeneration in a silicone chamber». *Brain Res.*, núm. 293, pàg. 201-211.
- ZHANG, J.; J. MING; F. DONELLY; D. SONG; XUE-JUN; R. H. LAMOTTE (1997). «Axotomy increases the excitability of dorsal root ganglion cells with unmyelinated axons». *J. Neurophysiol.*, pàg. 2790-2794.
- ZIGMOND, R. E.; H. HYATT-SACHS; R. P. MOHNEY; R. C. SCHREIBER; A. M. SHADIAK; Y. SUN; S. A. VACCARIELLO (1997). «Changes in Neuropeptide Phenotype after axotomy and the role of Leukaemia inhibitory factor». *Perspectives Dev. Neurobiol.*