

ÍNDICE

Abreviaturas	iii
Resumen	v
Abstract	vii
Índice	ix

INTRODUCCIÓN

1. La médula espinal	3
1.1 La transmisión segmental en la médula espinal	4
1.2 Receptores somatosensoriales	4
1.3 Fibras aferentes	7
1.4 Ganglios de la raíz dorsal o ganglios raquídeos.....	8
1.5 Organización de la médula espinal	9
1.6 Asta dorsal de la médula espinal.....	10
1.7 Asta ventral de la médula espinal.....	18
1.8 Zona intermedia de la médula espinal.....	22
1.9 Vías ascendentes y descendentes en la médula espinal	22
1.10 Principales neurotransmisores implicados en la transmisión sináptica segmental	23
2. Canales de potasio.....	26
2.1 Aspectos generales.....	26
2.2 Canales de potasio y excitabilidad neuronal	33
2.3 Canales de potasio y nocicepción	35
3. Corriente M de potasio	37
3.1 Sustrato molecular de la corriente M.....	38
3.2 Estructura de los canales KCNQ.....	39
3.3 Otras características de los canales KCNQ	40
3.4 Fisiopatología de los canales KCNQ.....	41
3.5 Localización de las subunidades KCNQ en el sistema nervioso	42
3.6 Modulación de los canales de potasio KCNQ neuronales	45
3.7 Moduladores directos de la corriente M.....	47
3.8 Corriente M y transmisión nociceptiva.....	52

OBJETIVOS	57
------------------------	----

MÉTODOS GENERALES

1. Animales.....	61
2. Anestesia.....	61
3. Extracción de la médula espinal	62
4. Mantenimiento de la médula espinal.....	63
5. Estimulación eléctrica de la raíz dorsal	65
6. Tipos de registros electrofisiológicos	67
6.1 Registros de la raíz ventral.....	68
6.2 Registro de la raíz dorsal	72
6.3 Registros extracelulares de neuronas del asta dorsal	74
6.4 Registros intracelulares.....	76
7. Preparación y aplicación de los fármacos	80
8. Procedimientos histológicos.....	81
8.1 Recuperación del marcaje de pontamina	81
8.2 Recuperación del marcaje intracelular con biocitina.....	82

CAPÍTULO 1. Efectos de los moduladores de la corriente M sobre los reflejos espinales.

1. Introducción	87
2. Métodos.....	88
2.1 Diseño de los experimentos	88
A. Estudio de los efectos de los moduladores sobre los reflejos Espinales	89
B. Estudio de la especificidad de los efectos de los moduladores.....	90
C. Estudio de la presencia de corrientes M en elementos del asta dorsal y ventral de la médula espinal.....	91
2.2 Análisis estadístico de los datos.....	92
3. Resultados.....	93
3.1 Influencia de la aplicación de los moduladores de la corriente M sobre el potencial basal y la actividad espontánea	93
3.2 Efectos de los moduladores sobre los reflejos originados por activación de fibras A.....	94
3.3 Efectos de los moduladores sobre los reflejos espinales mediados por activación de fibras C.....	96
A. Efectos sobre la estimulación individual.....	96
B. Efectos sobre la estimulación repetitiva	97
C. Efectos de retigabine sobre los reflejos espinales tras el bloqueo de receptores GABA-A con picrotoxina	103

3.4 Efectos de la aplicación local de los moduladores sobre los reflejos espinales	103
3.5 Efectos de los moduladores de la corriente M sobre la actividad de neuronas del asta dorsal	105
4. Discusión	106

CAPÍTULO 2. Efectos de los moduladores de la corriente M sobre la excitabilidad de neuronas espinales sensoriales y motoras.

1. Introducción	113
2. Métodos	114
2.1 Diseño de los experimentos	114
A. Caracterización de las neuronas estudiadas	114
B. Protocolo de estimulación	116
C. Descripción de los experimentos	116
D. Variables estudiadas	117
2.2 Análisis estadístico de los datos	118
3. Resultados	119
3.1 Características de las poblaciones de neuronas estudiadas	119
A. Características electrofisiológicas	119
B. Posición, morfología y tamaño de las neuronas estudiadas	120
C. Respuestas basales de las neuronas estudiadas	121
3.2 Efectos de los moduladores de la corriente M sobre el potencial de membrana y sobre la actividad espontánea	122
A. Efectos sobre el potencial de membrana	122
B. Efectos sobre la actividad espontánea	123
3.3 Efectos del facilitador de la corriente M retigabine sobre la excitabilidad neuronal	124
3.4 Efectos del bloqueador de los canales KCNQ XE-991 sobre la excitabilidad neuronal	126
A. Efectos de XE-991 sobre las neuronas dorsales	127
B. Efectos de XE-991 sobre las motoneuronas	128
C. Experimentos de reversión con retigabine	129
3.5 Efectos de los moduladores de la corriente M sobre la estimulación de baja intensidad de la raíz dorsal	130
3.6 Efectos de los moduladores de la corriente M sobre la estimulación de alta intensidad de la raíz dorsal	131

A. Efectos sobre los potenciales excitadores postsinápticos.....	131
B. Efectos sobre el disparo de potenciales de acción.....	132
C. Experimentos de reversión.....	134
3.7 Relación entre la excitabilidad neuronal y las respuestas a la activación sináptica.....	134
4. Discusión.....	135

CAPÍTULO 3. Efectos de los moduladores de la corriente M sobre las terminales de las aferentes primarias.

1. Introducción.....	143
2. Métodos.....	145
2.1 Diseño de los experimentos.....	145
A. Caracterización de las respuestas de la raíz dorsal.....	145
B. Efectos de los moduladores de la corriente M.....	148
2.2 Variables analizadas y análisis estadístico de los datos.....	149
3. Resultados.....	150
3.1 Características basales de los registros de la raíz dorsal.....	150
3.2 Efectos de los moduladores de la corriente M sobre el potencial basal.....	150
3.3 Efectos de los moduladores de la corriente M sobre la actividad espontánea.....	152
3.4 Caracterización fisiológica de las respuestas de la raíz dorsal.....	153
3.5 Caracterización farmacológica de las respuestas de la raíz dorsal.....	156
3.6 Efectos de los moduladores sobre las respuestas de la raíz dorsal a la estimulación de la raíz dorsal adyacente.....	157
4. Discusión.....	161

DISCUSIÓN GENERAL.....	169
CONCLUSIONES GENERALES.....	175
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	179