

## **CONTRIBUCION AL CONOCIMIENTO DE LA REGULACION NERVIOSA CENTRAL DE LA VITAMINA C DEL ORGANISMO \***

Dr. ENRIQUE LOW MAUS

### **INTRODUCCION**

**L**AS investigaciones sobre la vitamina C constituyen un extenso capítulo de la medicina moderna. Hace ya algún tiempo que le dedicábamos nuestro interés; pero recientemente nos llamó particularmente la atención, que los conocimientos sobre la correlación entre dicha vitamina y el sistema nervioso central forman un apartado muy exiguo e incompleto dentro de la frondosa bibliografía sobre el ácido ascórbico, a pesar de que buena parte de los primeros estudios para aislarlo se efectuaron precisamente en relación con su presencia en el cerebro.

Partiendo de este hecho, establecimos nuestra hipótesis de trabajo: contribuir a aclarar si la vitamina C del organismo está sometida al gobierno de los centros nerviosos superiores. Había además otra razón, que justificaba nuestro propósito: los centros vegetativos de la base cerebral están encargados, entre otras muchas funciones de regulación, de mantener el equilibrio de numerosas constantes humorales. No era, pues, demasiado aventurado suponer que pudiera suceder lo mismo con el ácido ascórbico.

Objeto de nuestros experimentos fué poner en claro la influencia del estímulo diencefálico sobre el nivel de ácido ascórbico de determinados humores y tejidos y estudiar los mecanismos responsables. Para dar a aquéllas un carácter eminentemente clínico decidimos efectuarlas en la medida de lo posible sobre material humano, dejando la experimentación animal para las investigaciones imposibles de realizar en el hombre.

Consta nuestro trabajo de una revisión sobre "vitamina C y sistema nervioso", de otra sobre el papel de los centros diencefálicos en la regulación de las constantes humorales y, finalmente, de nuestras propias experiencias.

---

\* Trabajo premiado con el Accésit del Premio "Anales de Medicina y Cirugía" de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Año 1951.

Este trabajo ha sido objeto de la Tesis Doctoral.

Si las conclusiones obtenidas por nosotros resultaran útiles a los estudiosos para profundizar en el conocimiento de la regulación central de un catalizador orgánico de tanta importancia como es el ácido ascórbico, nos daríamos por satisfechos.

### a) VITAMINA C Y SISTEMA NERVIOSO

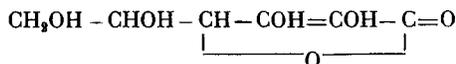
Iniciamos este capítulo, para mejor comprensión del mismo, por unas consideraciones de tipo general.

Datan ya de varios siglos las primeras observaciones (CARTIER, 1534 <sup>1</sup>) que atribuían el escorbuto a la carencia de una sustancia contenida en las frutas. Pero fué en el marco de las investigaciones sobre vitaminas, que se iniciaron en los albores de este siglo, que HOLST y FROHELICH <sup>2</sup> demostraron que en los cobayas alimentados con una dieta exenta de vegetales frescos aparecían síntomas de escorbuto, que curaban por la administración de frutas. Este hipotético factor antiescorbútico fué calificado de "vitamina C". En el tercer decenio de este siglo se realizaron numerosos ensayos, principalmente por ZILVA, para obtener concentrados de vitamina C, partiendo en primer lugar del jugo de limón. Dicho autor procedía por deshidratación del jugo de limón con  $\text{CO}_2\text{Ca}_3$  precipitado en exceso, tratamiento con acetato de plomo que precipita la vitamina y separación del precipitado con ácido acético. Ulteriormente se separan el plomo y ácido acético.

WAUGH y KING <sup>3</sup> y TILLMAN y HIRSCH <sup>4</sup> mejoraron la técnica de concentración, que condujo a la obtención de concentrados muy activos. En 1928 Szent-György había aislado de la suprarrenal de buey y de determinados vegetales el ácido hexurónico, sustancia fuertemente reductora. Al demostrar TILLMAN que existe una relación entre contenido de vitamina C y capacidad reductora, aquel autor sospechó que pudiera existir alguna relación con el ácido hexurónico por él descubierto. En 1932 pudo demostrar (SZENT-GYÖRGY y SVIRBELY <sup>5</sup>) que vitamina C y ácido hexurónico eran la misma sustancia.

HAWORTH, HIUST, MICHEEL, etc., contribuyeron al conocimiento de la constitución química de la vitamina. REICHSTEIN <sup>6</sup> consiguió sintetizarla en 1934.

El ácido hexurónico, ácido ascórbico, vitamina C o vitamina antiescorbútica es químicamente el ácido l-ascórbico de fórmula



Es fuertemente reductor. Su primera fase de oxidación la constituye

el ácido dehidro-l-ascórbico; esta oxidación es reversible. Ambas formas existen simultáneamente en el organismo (la reducida en mucha mayor proporción) y conjuntamente intervienen en los procesos de óxido-reducción, constituyendo uno de los más importantes sistemas red-ox de la economía.

### **Correlación entre Vitamina C y sistema nervioso**

*Revisión de los conocimientos actuales:* Debemos estudiar esta correlación desde dos puntos de vista:

1) Papel de la vitamina C en el sistema nervioso.

2) Papel del sistema nervioso en la regulación de la Vitamina C del organismo.

1) Como ya exponíamos en la introducción, las primeras investigaciones sobre el ácido ascórbico se realizaron precisamente sobre el sistema nervioso.

Existía ya una observación de MORATÓ <sup>7</sup>, según la cual había en el lóbulo anterior de la hipófisis células con citoplasma extremadamente rico en granulaciones argentófilas; las consideró como una variante histológica de la célula eosinófila. SZENT-GYOERGY <sup>8</sup> utilizó por primera vez su propio método histoquímico para la detección del ácido ascórbico a base de NO<sub>3</sub>Ag., en el tejido cerebral, pero obtuvo resultados negativos. Fueron GOUGH y ZILVA <sup>9</sup> y GOUGH <sup>10</sup> los primeros que al utilizar el método argéntico pusieron de manifiesto la gran riqueza de la hipófisis en ácido ascórbico, aclarando de paso que las granulaciones argentófilas de Morató correspondían a depósitos de dicha vitamina. GIROUD y LEBLOND <sup>11</sup>, basándose en el grado de tinción de los tejidos, los dividieron en cuanto a su riqueza en vitamina C, en cuatro grupos; la hipófisis pertenece al primero y el tejido cerebral al segundo. WESTERGAARD confirmó también por el mismo método el elevado contenido en ácido ascórbico de la hipófisis <sup>12</sup>. OLLIVIER <sup>13</sup> hizo un cuidadoso estudio del contenido en ácido ascórbico del sistema nervioso central, por inyección intravascular directa de NO<sub>3</sub>Ag. y comprobación macro y microscópica. Entre su material cuenta con dos hipófisis humanas inyectadas hallándose los pacientes en estado agónico. La hipófisis fué el órgano más rico en vitamina C, siendo a su vez el lóbulo anterior el que más teñido aparecía. Después de la hipófisis vienen en orden decre-

ciente el cortex cerebeloso, núcleos grises de la base y cortex cerebral. Del sistema nervioso periférico sólo estudió el plexo solar, donde la tinción fué menos intensa que en la hipófisis, pero más acusada que en el resto del sistema nervioso.

En un principio también fué empleado el método biológico para la detección de la vitamina C. GOUGH y ZILVA <sup>9</sup> demostraron el elevado contenido en ácido ascórbico de la hipófisis de buey, por su potente acción antiescorbútica, que equivaldría a 40-50 U/gr. KALMIN <sup>14</sup> utilizó el test dentario en cobayas escorbúticas para valorar la riqueza en ácido ascórbico del tejido cerebral. La poca precisión de los métodos, tanto el histoquímico como el biológico, condujo a la elaboración de técnicas de carácter cuantitativo.

GLICK <sup>15</sup> describió un método mixto cuantitativo e histoquímico, que fué utilizado por él junto con BISKIND <sup>16</sup> para determinar el ácido ascórbico en hipófisis: se hace la titulación de finos cortes histológicos con 2-6-diclorofenolindofenol. A partir de los valores obtenidos de esta forma, se calcula el contenido en ácido ascórbico por gramo de sustancia. Una vez valorados los cortes, los someten a tinción con hematoxilina férrica y hacen recuento de células. A partir del contenido en ácido ascórbico por corte y del número respectivo de células, se calcula el contenido por célula. Los valores obtenidos por dichos autores para las diferentes porciones de la hipófisis fueron (en microgr. de ácido ascórbico por corte histológico): 0,3, 1,2 y 1, para lóbulo anterior, medio y posterior resp., o sea, en la proporción de 1 : 4,7 : 3. El lóbulo intermedio sería el más rico en vitamina C con 2,64 mgr./gr. El contenido celular más elevado también corresponde a lóbulo intermedio:  $4,6 \times 16^{-6}$  microgr. por célula. A continuación exponemos algunos valores hallados en hipófisis por diversos autores:

|  |                  |   |              |                  |
|--|------------------|---|--------------|------------------|
| GIROUD, LEBLOND y RATSIMAMANGA <sup>17</sup> ... | Lób. ant.        | : | 1,65 mgr/gr. |                  |
|  | " intm.          | : | 2,01 "       | (hipóf. de buey) |
|  | " post.          | : | 0,55 "       |                  |
| PHILIPS y STARE <sup>18</sup> ...                | " ant.           | : | 1,80 "       | (hipóf. de vaca) |
|  | " post.          | : | 0,49 "       |                  |
| EULER <sup>19</sup> ...                          | Hipófisis total: | : | 1,30 "       |                  |

*Determinaciones de ácido ascórbico en cerebro:* Los valores más elevados fueron hallados en ratas y ratones (la rata es independiente del aporte exógeno). Las cifras halladas por WACHHOLDER <sup>20</sup> oscilan entre 25-40 mgr. %. Son semejantes los valores hallados por PLAUT y BUELOW <sup>21</sup> en el ratón. En gatos, perros, conejos y cobayas WACHHOLDER halló valores entre 15-25 mgr. %, y BESSEY y KINK <sup>22</sup> 14 mgr. % en el cerebro del cobayo.

Los nervios periféricos son pobres en ácido ascórbico; el nervio óptico,

en cambio, lo contiene en cantidad elevada. En el hombre los niveles de vitamina C se mantienen, aproximadamente, a la misma altura que en los animales últimamente mencionados.

| Acido ascórbico del cerebro de un hombre joven a las dos horas de la ejecución<br>y de un gato recién sacrificado (WACHHOLDER <sup>20</sup> ).<br>(en mgr. %) |        |      |                              |        |      |
|---|--------|------|------------------------------|--------|------|
|   | Hombre | Gato |                              | Hombre | Gato |
| Cerebro, total ... ..   | 17,3   | 19   | Medula, total ... ..         | 20,3   | 12,1 |
| " córtex... ..  | 18     | 22,9 | " cord. post. ... ..         | 10,8   | —    |
| " sust. blc... ..   | 14     | 14,3 | Nervio óptico ... ..         | 16,4   | —    |
| Cuerpo calloso... ..  | 10,8   | —    | " periférico ... ..          | 4,3    | 3,3  |
| Cerebelo, total... ..   | 18,4   | 25,5 |                              |        |      |
| Acido ascórbico de las distintas porciones cerebrales (MELKA <sup>23</sup> ).<br>(en mgr/gr.)   |        |      |                              |        |      |
| Córtex cerebeloso ... ..  |        | 0,26 | Núcleos de la base ... ..    |        | 0,16 |
| " cerebral... ..  |        | 0,17 | Bulbo y medula espinal... .. |        | 0,13 |
| Sustancia blanca cerebral ... ..  |        | 0,13 | Nervio periférico ... ..     |        | 0,03 |

Como se ve por la tabla anterior, el ácido ascórbico no está distribuido de manera uniforme en la sustancia cerebral. A este respecto sólo añadiremos las observaciones de DIEHL y NEUMANN<sup>24</sup>, de que la región infundíbulo-tubárica y el bulbo poseen un nivel de ácido ascórbico muy elevado, superior a la hipófisis. Según estos autores las zonas del sistema nervioso donde asientan funciones vegetativas son más ricas en ácido ascórbico que otras muy diferenciadas, tal como la sustancia blanca.

*Vitamina C en el líquido céfalo-raquídeo.* — Estas determinaciones fueron iniciadas por PLAUT y BUELOW<sup>25</sup>, quienes atribuyeron al nivel de ácido ascórbico del l. c.-r. mucho más valor para juzgar de la saturación orgánica, que al de la sangre.

| Acido ascórbico en líquido céfalo-raquídeo, según diferentes autores. |                |   |  |          |        |
|---|----------------|---|--|----------|--------|
| PLAUT y BUELOW <sup>26</sup> ... ..                                   | 1,8-2,3 mgr. % |   | CASTEX y SCHEINGART <sup>28</sup> .                                | 2,7      | mgr. % |
| WACHHOLDER <sup>20</sup> ... ..                                       | 3,3            | " | KASAHARA <sup>29</sup> (en anim. con<br>capac. de síntes. de a. a. | 4-7      | "      |
| JETTER y BUMBALO <sup>27</sup> ...                                    | 0,7-2,1        | " | WORTIS y LEIBMAN <sup>30</sup> , tras<br>adm. ds. const. de a. a.  | 1,82-4,1 | "      |

Finalmente, mencionaremos los experimentos de PLAUT, BUELOW y

PRUCKNER <sup>31</sup> que comparan los valores de ácido ascórbico obtenidos en tejido nervioso y l. c.-r. por valoración química, con un método espectrográfico. En conjunto los valores fueron concordantes. Los valores ligeramente superiores que daba en algunos casos el método espectrográfico lo atribuyeron los autores a que este método es capaz de medir ácido ascórbico en una fase de oxidación, que ya no es posible poner de manifiesto químicamente.

*Variaciones fisiológicas del contenido en vitamina C del sistema nervioso. Edad.* — La vitamina C disminuye con la edad. Los valores hallados por MELKA <sup>32</sup> en ancianos son menores que los normales:

|                          | Mujer de 68 años | Hombre de 81 años |
|--------------------------|------------------|-------------------|
| Córtex cerebral ... ..   | 0,17             | 0,11              |
| Cuerpo calloso ... ..    | 0,13             | 0,08              |
| Globus pallidus ... ..   | 0,17             | 0,12              |
| Córtex cerebeloso ... .. | 0,22             | 0,13              |

YAVORSKI <sup>33</sup> halló en cerebros humanos los siguientes valores:

|              |              |              |              |
|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1-30 días    | 1-12 meses   | 1-10 años    | 46-47 años   |
| 0,46 mgr/gr. | 0,18 mgr/gr. | 0,43 mgr/gr. | 0,11 mgr/gr. |

En lo que se refiere a las diferentes zonas del S. N. C., en todas hay mayor riqueza en el feto que en el adulto. Ahora bien, las disminuciones que las tasas de vitamina C sufren con la edad no son proporcionales entre sí. Esto da lugar a que los niveles de ácido ascórbico de las diferentes partes del sistema nervioso no guarden a todas las edades la misma relación entre sí. En el feto existe menos ácido ascórbico en el cerebelo que en el cerebro, pero también disminuye menos con la edad, hasta tal punto que en el adulto llega a sobrepasarlo. Con la medula ocurre algo parecido; en la edad senil la corteza cerebelosa todavía contiene el 24 % del nivel fetal y la medula el 70 %, mientras que el cortex cerebral conserva sólo el 11 %. También los núcleos de la base pierden mucho menos ácido ascórbico que la corteza cerebral.

El ácido ascórbico del l. c.-r. también disminuye con la edad. Los valores hallados por PLAUT y BUELOW <sup>34</sup> son:

|  |                                    |                                   |  |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Menores de 10 años</i><br>0,019 mgr/gr. | <i>20-35 años</i><br>0,017 mgr/gr. | <i>35-60 años</i><br>0,09 mgr/gr. | <i>más de 61 años</i><br>0,004 mgr/gr. |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--|

Otros autores han confirmado la disminución del ácido ascórbico en relación directa con la edad: MARINESCU<sup>33</sup>, REMP, ROSEN y ZIEGLER<sup>36</sup>, MALMBERG y EULER<sup>37</sup>.

*Aporte.* — Las variaciones de aporte repercuten también sobre la tasa de vitamina C del S. N. C. Esta cuestión fué estudiada por OLLIVIER<sup>13</sup> mediante el método histoquímico. En animales sometidos a régimen escorbútigeno desaparecía a partir de los 8 días la reacción de tinción, incluso en hipófisis; en animales hipervitaminizados el grado de tinción era función de las dosis administradas, aumentando hasta los 15 días de administrar dosis masivas, para estabilizarse luego.

La mayoría de autores que han realizado determinaciones cuantitativas son de la opinión, en cambio, que el tejido nervioso es muy resistente a las carencias. NESPOR<sup>38</sup> observó que a los 20 días de dieta escorbútigena con manifestaciones carenciales avanzadas existe en el cerebro un 40 % del valor normal de vitamina C, mientras que en las suprarrenales sólo se halla el 4 %. GIROUD, RATSIMAMANGA, RABINOVICH y CHALOPIN<sup>39</sup> estudiaron la acción de la carencia vitamínica C sobre la hipófisis: así como en otros órganos la caída es brusca, en la hipófisis todavía hallan en casos avanzados de escorbuto valores de 0,53 mgr./gr.

*Enfermedad.* — GOUGH<sup>10</sup> estudió por el método histoquímico la hipófisis de 100 enfermos. El grado de tinción variaba con la duración de la enfermedad, emaciación que ésta producía y estado de nutrición. Clasificó los casos en: reacción fuerte, moderada y débil. Las dos primeras formas las observó sólo en enfermedades cortas. En 7 casos de muerte por accidente, obtuvo 5 reacciones fuertes y 2 moderadas, y éstas dos eran mayores de 60 años.

*Variaciones estacionales.* — HOLMBERG<sup>40</sup> observó fluctuaciones estacionales del ácido ascórbico del l. c.-r., correspondiendo la máxima a otoño y la mínima a primavera.

Según los diferentes autores, el ácido ascórbico del l. c.-r es mucho más sensible a las variaciones fisiológicas que el del tejido nervioso.

*Fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico en el tejido ner-*

*vioso*. — Estas determinaciones fueron hechas por WACHHOLDER<sup>20</sup>. En la mayoría de los casos halló un 3-6 % de a. dehidroascórbico. El valor máximo alcanzó el 10 % del total; excepcionalmente el valor de dehidroascórbico fué nulo.

### La Vitamina C en la fisiología del sistema nervioso central

A) *Fenómenos que de manera indirecta hacen sospechar que la vitamina C interviene en la fisiología del sistema nervioso*. — Es un hecho establecido que la considerable actividad metabólica del sistema nervioso central se debe principalmente a la combustión de hidratos de carbono. Recientemente MAZZA y LENTI<sup>41</sup> y MAZZA y MALAGUZZI-VALERI<sup>42</sup> comprobaron que la desintegración de los H. de C. a nivel del sistema nervioso central no se hace sólo por la vía habitual del ciclo de Embden-Meyerhoff, sino que existiría un sistema enzimático capaz de producir ácido láctico a partir de los glúcidos por un proceso diverso al de la esterificación con fosfatos. No es de extrañar que para hallar una explicación al mecanismo descrito, los autores mencionados hayan puesto su atención en el ácido ascórbico, cuyas propiedades generales de potente catalizador orgánico autorizan la suposición de que juega algún papel en dicho proceso.

Efectivamente, numerosos estudios han demostrado que la vitamina C es capaz de intervenir en el metabolismo de los glúcidos: intensifica la acción de la insulina (HAMME<sup>43</sup>) y disminuye la glucemia (SYLVEST<sup>44</sup>, STOIESCU<sup>45</sup>, y STEPP, SCHROEDER y ALTENBURGER<sup>46</sup>). En el escorbuto hay hiperglucemia (BORCHI<sup>47</sup>), la curva de tolerancia es de tipo diabético (SECHER<sup>48</sup> y HJOERTH<sup>49</sup>) y el glucógeno hepático disminuye (RATSIMAMANGA<sup>50</sup>, FISCHBACH y TEERBRUEGGEN<sup>51</sup>, y BANERJEE<sup>52</sup>).

De todo lo dicho en este apartado se concluye que parece fundamentada la hipótesis de que el ácido ascórbico interviene como catalizador de primera magnitud en los procesos metabólicos del tejido nervioso.

B) *Pruebas directas de la intervención de la vitamina C en la fisiología del sistema nervioso*. — a) Efecto de la función nerviosa sobre el nivel de ácido ascórbico:

FOMIN<sup>53</sup> emplea para estimular el sistema nervioso central, estriocina y cocaína a dosis tóxicas y halla en todos los casos una disminución de la tasa de vitamina. NERGER<sup>54</sup> provoca una disminución de actividad del tejido nervioso mediante narcóticos e hipnóticos y obtiene niveles de ácido ascórbico más elevados que los habituales. PLAUT y BUELOW<sup>55</sup> no pudieron confirmar las observaciones de Nerger.

b) Efecto del ácido ascórbico sobre la función nerviosa:

En el cobaya con avitaminosis C disminuye el consumo de O del tejido cerebral (ABDERHALDEN y WERTHEIMER <sup>56</sup>), observación confirmada por AHLGREN <sup>57</sup> en el palomo.

CHAUCHARD <sup>58</sup> estudió los efectos de la vitamina C sobre las cronaxias motoras, sensitivas y corticales. Todas ellas disminuyen por la administración de la vitamina, siendo más marcado y duradero el descenso cuanto mayor es la dosis. Con 0,10 mgr. el descenso dura 10 minutos y con 0,25 mgr. más de una hora. Se vuelve siempre a las cifras iniciales. No existe una segunda fase de aumento de cronaxia, tal como pudo observar este autor con la aneurina. La disminución de las cronaxias, que produce la vitamina C, es de origen central, ya que desaparece con la anestesia, adquiriendo el valor medio como en el animal normal anestesiado. A la inversa <sup>59</sup>, las cronaxias aumentan en animales escorbúticos. Esta acción depresiva también es central, pues se normaliza por la anestesia. Este estudio dió lugar a la observación de un fenómeno completamente nuevo: Siendo todavía las cronaxias poco elevadas, si se deja el animal varios minutos sobre el aparato de sujeción, en una nueva medida las cronaxias aumentan considerablemente; si se deja reposar al animal rápidamente se vuelve a las cifras anteriores. El autor lo interpreta como fatigabilidad de los centros. Si se administra vitamina C a estos animales, las cronaxias vuelven a normalizarse. CHAUCHARD deduce de sus experimentos que el ácido ascórbico es un excitante de los centros nerviosos. La rapidez de acción y las pequeñísimas dosis a que se manifiesta le hacen suponer que la excitación nerviosa sea debida a la acción directa de la vitamina sobre las células nerviosas y no a través de un efecto indirecto sobre la glúcemia o por estímulo córtico-suprarrenal.

*Papel de la vitamina C en el sistema nervioso como óxido-reductor:* Ante el escaso contenido en ácido dehidroascórbico del sistema nervioso central, WACHHOLDER <sup>20</sup> estableció como hipótesis de trabajo, que el escaso contenido en a. dehidroascórbico fuera sólo aparente y debido a una excesiva oxidación irreversible o a una nueva y rápida reducción a ácido ascórbico.

Estudió al efecto el contenido en oxidasas y reductasas del ácido ascórbico en diversos tejidos. La valoración se hizo por "mgr. % de ácido ascórbico oxidados o reducidos en un minuto como máximo, por un extracto alcohólico al 15 % del tejido estudiado". Midiendo la capacidad de oxidar ácido ascórbico del tejido cerebral en conjunto resultó muy pequeña: 0,6-2 mgrs. de ácido ascórbico reducidos en un minuto. Midiendo, en cambio, por separado sustancia gris y blanca, vió que la primera poseía una extraordinaria capacidad de oxidación, mientras que a la segunda le faltaba casi por completo.

La capacidad de reducir nuevamente el ácido dehidroascórbico a ascórbico la poseen los tejidos, en general, en muy escasa medida. WACHHOLDER halló esta capacidad de reducción muy elevada en la sustancia blanca del cerebro.

| "Capacidad de oxidación de ácido ascórbico" de diferentes tejidos.<br>(en mgr. de a. a.) |     |                         |     |
|--|-----|-------------------------|-----|
| Cerebro, completo ... ..   | 1,2 | Cerebelo, total ... ..  | 0,7 |
| " sustancia gris... ..   | 5,7 | Diencéfalo, total... .. | 0   |
| " " blanca ... ..  | 0,5 |                         |     |

Los experimentos de WACHHOLDER son la demostración más evidente del papel de catalizador de óxido-reducción que juega la vitamina C en el sistema nervioso. Parece como si existiera un círculo, en virtud del cual el ácido ascórbico se oxida en la sustancia gris y vuelve a ser transformado en ácido ascórbico en la sustancia blanca, para ser aprovechado de nuevo por la sustancia gris.

Estos y otros experimentos expuestos a lo largo de este apartado parecen confirmar el aserto de la independencia del metabolismo de la vitamina C del sistema nervioso, en virtud de la cual el nivel de ácido ascórbico se mantiene elevado aún en estados avanzados de hipovitaminosis. Pero precisamente esta independencia ha hecho suponer a MONAUNI<sup>60</sup> la existencia de hipovitaminosis C endógenas limitadas al sistema nervioso central y causa de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

**La Vitamina C en la patología del sistema nervioso central**

Esta cuestión debe estudiarse desde dos puntos de vista.

a) *Acción de la deficiencia de aporte de vitamina C sobre el sistema nervioso.* — Los trabajos sobre manifestaciones nerviosas en el escorbuto son escasas y se refieren en su mayoría a fenómenos hemorrágicos. No obstante, se han descrito lesiones específicamente nerviosas: polineuritis escorbútica (AUSTREGESILO<sup>61</sup>), degeneración de la medula lumbar (HES<sup>62</sup>). MEYER y MCCORMICK<sup>63</sup> hallaron en cobayas escorbútics degeneración de las células de los ganglios sensoriales y simpáticos, destrucción de muchas vainas medulares y cilindroejes, degeneración de las grandes células moto-

ras de los cuernos anteriores de la medula. Había frecuentes imágenes de lisis y vacuolización y alteraciones en los gránulos de Nissl.

Han sido descritas alteraciones de reflejos, motilidad y sensibilidad, incluso disminución del dintel de percepción e interés por el trabajo (FARMER<sup>64</sup>). GRANDE<sup>65</sup> en sus observaciones sobre los síndromes nerviosos carenciales en Madrid, afirma, a pesar de que faltaron los síntomas característicos de la carencia en vitamina C, que "es difícil admitir que tal carencia no haya intervenido, siquiera fuese de modo secundario, en la génesis del cuadro clínico total de nuestros enfermos".

La hipervitaminosis C también es capaz de provocar lesiones nerviosas (ALTMANN<sup>66</sup>). Administrando ácido ascórbico durante 28 días a una dosis total de 4,1 gr. pudo demostrar atrofia y edema a nivel de las células ganglionares y medula; proliferación glial y metacromasia de las células ganglionares. Las alteraciones en su conjunto recordaban algo la idiocia amaurotica y las alteraciones seniles.

b) *Nivel de vitamina C en las enfermedades nerviosas y psiquiátricas.* — MONAUNI<sup>67</sup> puso de manifiesto en un extenso material de enfermos psiquiátricos una baja en el ácido ascórbico del l. c. r. Según este autor, el nivel de vitamina C no está en relación con la enfermedad en sí, sino con la función cerebral de la que las depresiones y el estupor son la expresión mínima y la excitación maníaca la máxima. Efectivamente los valores más bajos los halló en esquizofrénicos, estuporosos, catatónicos y demenciados, en epilépticos, demencias seniles y psicosis de involución y fases depresivas de psicosis maniaco-depresivas. Los valores relativamente más elevados correspondían a maníacos y paranoicos. Estos hallazgos han sido confirmados por muchos autores: incluso se ha administrado ácido ascórbico con fines terapéuticos a enfermos psicóticos (GANDER y NIEDERBERGER<sup>68</sup>).

2) Esta segunda parte de la revisión sobre "Vitamina C y sistema nervioso" la dedicamos al

*Papel del sistema nervioso en la regulación de la vitamina C del organismo.* — Los numerosos trabajos expuestos en la primera parte demostraron claramente que el sistema nervioso central es uno de los parajes de la economía más ricos en vitamina C, y evidenciaron el papel del primer orden que juega dicha vitamina en el sistema nervioso. En cambio nos hallamos aún en la actualidad ante un desconocimiento absoluto en lo que a la influencia del sistema nervioso sobre la vitamina C del resto del organismo.

Salvo un trabajo sobre electrochoque y ácido ascórbico, al que haremos referencia en el Capítulo II, no nos fué posible hallar ninguna cita

*bibliográfica que hiciera referencia a dicha cuestión.* Solamente tuvimos ocasión de leer unos interesantes experimentos sobre la influencia del tono neurovegetativo sobre las fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico.

Es sabido que la primera fase de oxidación del ácido ascórbico es el ácido dehidroascórbico y que esta oxidación es reversible; ambas formas existen conjuntamente en el organismo. MARTINI, BONSIGNORE y PINOTTI <sup>69</sup> fueron los primeros que relacionaron ambas formas a través del cociente A. dehidroascórbico-ascórbico (coc. D/A.), emprendiendo su estudio en el curso del escorbuto.

COPELLO <sup>70</sup> fué el primero que observó modificaciones del coc. D/A por la acción de fármacos de punto de ataque neurovegetativo. En sus experimentos sobre el coc. D/A. en los tejidos pudo demostrar que aumenta por acción de la atropina y disminuye por efecto de la eserina y acetilcolina. En otros estudios sobre el comportamiento de dicho cociente en diversos líquidos orgánicos, observó aumento de aquél por acción de la adrenalina y por sección o congelación del vago y disminución por la pilocarpina y excitación directa vagal.

MICHETTI, BARTOLINI y RONCALLO <sup>71</sup> estudiaron en 56 pacientes el comportamiento del coc. D/A. en orina, al administrar diversos fármacos de acción vegetativa: adrenalina, atropina, pilocarpina y prostigmina.

| Farmaco            | N.º casos | COCIENTE D/A |        |       |
|--------------------|-----------|--------------|--------|-------|
|                    |           | Aum.         | Invar. | Dism. |
| Adrenalina ... ..  | 13        | 10           | 2      | 1     |
| Atropina ... ..    | 16        | 11           | 2      | 3     |
| Pilocarpina ... .. | 17        | 5            | 1      | 11    |
| Prostigmina ... .. | 10        | 1            | 1      | 8     |

Los mencionados autores también determinaron la eliminación de ácido ascórbico total: ésta aumenta por la administración de adrenalina y atropina y disminuye con pilocarpina y prostigmina. Atribuyen tanto valor al coc. D/A., que lo consideran expresión del tono neurovegetativo.

En efecto, COPELLO utilizó dicho cociente <sup>72</sup> para determinar el tono neurovegetativo en el raquitismo, en cuya enfermedad diversos autores (GUASSARDO <sup>73</sup>, CABITO <sup>74</sup> y TEPATTI <sup>75</sup>) admiten un estado de simpaticotomía. El autor sometió un grupo de perros a dieta raquitógena durante dos meses y estudió el coc. D/A. en orina.

El valor medio del coc. D/A. con alimentación normal fué de 0,598

y con la dieta raquitógena 1,129. Este aumento del cociente confirmaría el estado de simpaticotonía en el raquitismo.

| Perro   | a. a.               | a. d. a. | total | C. D/A. | a. a.                    | a. d. a. | total | C. D/A |
|---------|---------------------|----------|-------|---------|--------------------------|----------|-------|--------|
|         | <i>DIETA NORMAL</i> |          |       |         | <i>DIETA RAQUITOGENA</i> |          |       |        |
| 1       | 0,640               | 0,363    | 1,003 | 0,570   | 0,559                    | 0,570    | 1,169 | 0,957  |
| 2       | 0,499               | 0,290    | 0,789 | 0,582   | 0,502                    | 0,613    | 1,115 | 1,207  |
| 3       | 0,462               | 0,278    | 0,740 | 0,608   | 0,548                    | 0,557    | 1,105 | 1,027  |
| control | 0,526               | 0,367    | 0,893 | 0,632   |                          |          |       |        |

El ácido ascórbico total aumentó, pero el aumento se hizo a expensas de la fracción oxidada, exclusivamente.

## b) PAPEL DEL DIENCÉFALO EN LA REGULACIÓN DE LAS CONSTANTES HORMONALES

### Generalidades

En 1840 MOHR <sup>76</sup> descubrió la presencia de un tumor hipofisario en un obeso. MAUTHNER <sup>77</sup>, a finales del siglo pasado, atribuyó la somnolencia de la encefalitis a lesiones de la base cerebral, y RIGHETTI <sup>78</sup> observó el mismo síntoma en tumores del tercer ventrículo. BABINSKI <sup>79</sup> describió un caso de tumor hipofisario con repercusión sobre el desarrollo, y FROEHLICH <sup>80</sup>, en 1901, describió el síndrome que lleva su nombre, y del cual es síntoma cardinal la obesidad, determinada por lesiones diencéfalo-hipofisarias.

Es natural que estas observaciones hicieran nacer la hipótesis que en el diencéfalo pudieran asentar centros reguladores de numerosas funciones orgánicas. Ya en 1897 PATON <sup>81</sup> había visto que la picadura del diencéfalo es causa de hipertermia y de hiperglucemia, simultáneamente. Los trabajos más importantes sobre la fisiología del diencéfalo los debemos a KREIDL (1908-1927) y a ROUSSY y colaboradores. Desde entonces gran número de investigadores se dedicó a este problema, y en la actualidad la bibliografía referente a las funciones vegetativas del diencéfalo posee un volumen extraordinario. En el diencéfalo se hallan centros de inervación cardíaca y vasomotora, respiratoria y digestiva, de la termorregulación y del sueño, etcétera; pero en este lugar nos limitaremos, y aún exponiendo los hechos de la forma más sucinta posible, a la influencia del diencéfalo sobre las constantes humorales y metabólicas.

Numerosos autores pudieron poner de manifiesto que existen centros diencefálicos que intervienen en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono. El estímulo del hipotálamo posterior provoca hiperglucemia (ASHNER<sup>82</sup>, MELLANBY<sup>83</sup>, BAILEY y BREMER<sup>84</sup>, CAMUS y ROUSSY<sup>85</sup>, etcétera). Lesiones hipotalámicas anteriores dan lugar a hipoglucemia y a aumento de sensibilidad a la insulina (D'AMOUR y KELLER<sup>86</sup>, KELLER y NOBLE<sup>87</sup> y BARRIS e INGRAM<sup>88</sup>). Por otra parte se hallaron en diabéticos lesiones diencefálicas (BRUGSCH, DRESEL y LEVY<sup>89</sup>, LESCHKE<sup>90</sup>, CAMUS, GOURNAY y LEGRAND<sup>91</sup>, VONDERAHE<sup>92</sup>, etc.). La previa extirpación de la hipófisis dificulta el desarrollo de la diabetes pancreática (HOUSSAY y BIASOTTI<sup>93</sup>) y lo mismo ocurre si se practican lesiones bilaterales a nivel del túber (DAVIS, CLEVELAND e INGRAM<sup>94</sup>, INGRAM y BARRIS<sup>95</sup>).

El diencefalo interviene también en la regulación de la lipemia. La emoción en el gato produce hiperlipemia junto con hiperglucemia. HIMWICH y FULTON<sup>96</sup>, MUELLER y GREVING<sup>97</sup> precisaron el centro hipotalámico que controla la lipemia. Las lesiones crónicas diencefálicas causan perturbaciones en el metabolismo graso, en forma de obesidad o caquexia, según el asiento de las lesiones.

Próximos a los centros citados hasta aquí, se encuentran los que intervienen en el metabolismo de las proteínas. ASCHNER<sup>98</sup>, JUNGSMANN y MAYER<sup>99</sup>, LESCHKE y SCHNEIDER<sup>100</sup>, MORGAN y JOHNSON<sup>101</sup> demuestran que el estímulo diencefálico, en particular de la región tuberiana, da lugar a un aumento del nitrógeno total en orina.

También influye el diencefalo sobre el recambio mineral y acuoso. La excitación por picadura de los núcleos tuberales provoca aumento del potasio y del fósforo inorgánicos y ligero incremento del sodio (CONDORELLI<sup>102</sup>). Los centros diencefálicos actúan sobre la liberación, circulación, fijación y excreción de dichos electrolitos.

Los elementos formes de la sangre también se hallan bajo la dependencia del diencefalo. Desde ROSENOW<sup>103</sup> se sabe que el estímulo hipotalámico activa la función eritro y leucoblástica de la médula.

### **El Estímulo diencefálico, utilizado en nuestros experimentos. El electrochoque y su síndrome humoral**

En la introducción de esta Memoria ya expresamos nuestro propósito de efectuar las investigaciones en la medida de lo posible sobre material humano. Escogimos para ello a pacientes sometidos a electroterapia con-

vulsivante, procedimiento que remeda en el hombre las técnicas de estímulo diencefálico utilizadas en el laboratorio de experimentación.

En el curso del electrochoque sobrevienen en el organismo profundas alteraciones que DELAY y SOULIRAC<sup>104</sup>, reunieron en 5 grupos o "crisis": de conciencia, convulsiva, nerovegetativa, humoral y bioeléctrica. Las alteraciones humorales son tan constantes y características, que constituyen un verdadero síndrome. El "síndrome humoral" del electrochoque, descrito por los mencionados autores está constituido por las variaciones expuestas a continuación:

| <i>Electrochoque</i> | <i>Electrochoque frustrado</i> | <i>Trabajo muscular</i> |
|----------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Hiperglucemia        | Hiperglucemia                  |                         |
| Hiperlipemia         |                                |                         |
| Hiperproteinemia     | Hiperproteinemia               | Hiperproteinemia        |
| Hipercalcemia        |                                | Hipercalcemia           |
| Hipopotasemia        |                                | Hipopotasemia           |
| Acidosis             | Alcalosis                      | Acidosis                |
| Aumento Cl. glob.    |                                |                         |
| Hipersodemia         |                                |                         |
| Hiperfosfatemia      |                                | Hiperfosfatemia         |
| Leucocitosis         | Leucocitosis ligera            |                         |

DELAY y SOULIRAC atribuyen a estas variaciones humorales una génesis puramente diencefálica. En cambio, DELMAS-MARSALET<sup>105</sup>, basándose en observaciones de DILL, TALBOT y EDWARDS<sup>106</sup> sobre la acción humoral del trabajo muscular, las refiere a la convulsión muscular del electrochoque. No obstante, existen motivos fundados para inclinarse a favor de la génesis diencefálica, sin menospreciar el factor muscular:

1) En el electrochoque frustrado, o sea, sin convulsión muscular, también sobrevienen alteraciones humorales, tal como se puede ver en la tabla anterior.

2) BATALLER<sup>107</sup>, basándose en experiencias anteriores de BARCROFT<sup>108</sup> e HILL<sup>109</sup>, demostró que si bien la convulsión muscular juega un papel importante en las variaciones leucocitarias que sobrevienen inmediatamente después de la convulsión eléctrica, esto es debido al siguiente mecanismo:

Electrochoque→Convulsión muscular→Anoxemia→Irritación centros nerviosos superiores→Estímulo simpático→Esplencontracción  
o sea, que en último término la convulsión muscular actúa también a través del diencefalo.

3) Nosotros <sup>110</sup> tuvimos ocasión de confirmar las observaciones de BATALLER y de demostrar, además, que la contracción muscular resulta ineficaz si el diencéfalo está lesionado.

4) Después del electrochoque sobrevienen alteraciones humorales tardías <sup>107</sup> y <sup>108</sup>, cuando ya no es posible que el factor muscular juegue ningún papel, y que sólo pueden atribuirse a estímulos diencéfalo-vegetativos; así ocurre, por ejemplo, con la leucocitosis tardía post-electrochoque, debida a estímulo central de la médula ósea (Fig. 1).

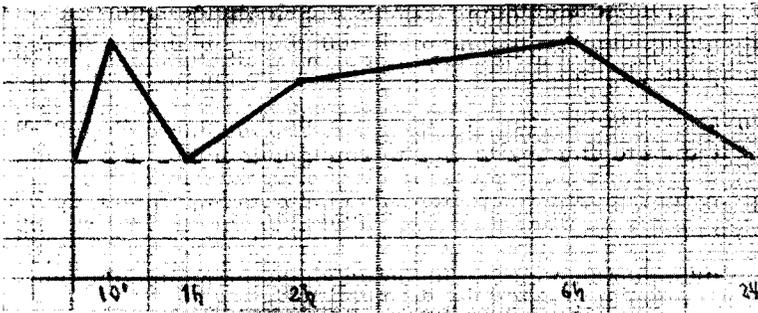


Fig. 1. — Acción precoz y tardía del electrochoque demostrada por su influencia sobre el cuadro leucocitario.  
 1. Onda de leucocitosis: mecanismo muscular-diencefálico.  
 2. Onda de leucocitosis: estímulo diencefálico tardío.

Sentado, pues, que el electrochoque actúa como estímulo diencefálico, nos pareció justificado utilizarlo en el curso de nuestros experimentos.

### NUESTROS EXPERIMENTOS Antecedentes bibliográficos

La bibliografía sobre la cuestión, objeto de este estudio, se limita a un trabajo de KATZENELLBOGEN <sup>111</sup>, que describe un aumento del a. a. en sangre como consecuencia del estímulo eléctrico del diencéfalo y a la suposición de VOLPE <sup>112</sup>, que admite que el ECH. (electrochoque) da lugar a una activación del ácido ascórbico (a. a.) del tejido nervioso.

#### Técnicas empleadas en el curso de nuestros experimentos

Como reactivo para todas nuestras valoraciones empleamos el 2-6-di-

clorofenolindofenol de TILLMAN; en los trabajos tanto nacionales como extranjeros sobre vitamina C, predominan las investigaciones realizadas con este colorante. Al decidimos por él, disponíamos en consecuencia de una mejor base de comparación.

Sangre: Empleamos una de las variantes del método de EMMERIE y VON EEKELEN <sup>113</sup>. 10 cc. de sangre se centrifugan; al plasma se añaden 1) una cantidad análoga de ácido tricloroacético al 10 %, y 2) 5 cc. de acetato mercúrico. Este precipita otras sustancias reductoras del plasma, que alterarían el resultado de la reacción. Ahora bien, como el acetato mercúrico oxida a la vez el ácido ascórbico, transformándolo en dehidroascórbico, se hace pasar seguidamente una corriente de ácido sulfhídrico durante 30 seg. Este 1) precipita al mercurio y 2) reduce a ácido ascórbico tanto el dehidroascórbico ya existente, como el formado por la acción del acetato de mercurio. De esta forma se titula el a. a. total (ascórbico+dehidroascórbico). Finalmente se expulsa el SH<sub>2</sub>, mediante una corriente de CO<sub>2</sub> y se procede a la valoración con 2-6-diclorofenolindofenol.

En los casos en que determinamos por separado las fracciones oxidada y reducida del a. a., utilizamos el método primitivo de BIRCH, HARRIS y RAY <sup>114</sup>, valorando directamente el plasma acidificado, con la variante establecida por WIEDENBAUER y SCHNERDER <sup>115</sup> de hacer una segunda determinación en una muestra del mismo plasma, por la que se hace pasar una corriente de SH<sub>2</sub> para reducir el a. dehidroascórbico. Luego el SH<sub>2</sub> es expulsado mediante una corriente de CO<sub>2</sub>. De esta forma se obtienen los valores ("a. a. total" y "a. a. reducido". La diferencia de ambos da el valor "a. dehidroascórbico".

Orina: La valoración directa del a. a. en orina expone a graves errores, más que en ningún otro líquido orgánico (JIMÉNEZ DÍAZ <sup>116</sup>) por la presencia de numerosas sustancias que reducen también el reactivo. El uso de la reacción de EMMERIE y v. EEKELEN tampoco es recomendable: el paso de SH<sub>2</sub> por la orina da lugar a la formación de sustancias reductoras del 2-6-diclorofenolindofenol (GSTIRNER <sup>117</sup>). Por este motivo el método más adecuado nos pareció el de DOBSZAY <sup>118</sup>: después de valorar la orina con 2-6-diclorofenolindofenol se hierve otra muestra durante cinco minutos con una cantidad igual de NaOH n/1 y se repite la valoración; la diferencia da el valor de a. a. El método nos ha resultado exacto, rápido y de fácil ejecución. Las valoraciones las hicimos siempre, vertiendo la orina sobre una cantidad conocida del colorante, tal como recomiendan JETZLER y NIEDERBERGER <sup>119</sup>.

Tejidos (Suprarrenal): Utilizamos, previa maceración con arena del tejido analizado, la valoración directa, ya que por la reacción del acetato

mercúrico con el  $\text{SH}_2$  se forma en las suprarrenales un derivado de la adrenalina que es reductor (v. ECKELÉN<sup>120</sup>).

El reactivo fué preparado cada vez antes de hacer las valoraciones. Actuamos siempre con rapidez, manteniendo los líquidos-problema al abrigo de la luz y a baja temperatura, entre las diversas manipulaciones. Las valoraciones se efectuaron a la hora aproximadamente de la extracción de las muestras.

Como estímulo diencefálico empleamos el ECH. en el material humano a 110 V. y 0,1-0,2 d." y en los animales de experimentación a 40 V. y 0,1 d."

### Parte experimental

Esta consta de tres secciones:

- 1) Variaciones de la ascorbinemia por efecto del estímulo diencefálico.
- 2) Génesis de estas variaciones.
- 3) Comportamiento de las fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico plasmático por efecto del estímulo diencefálico.

#### I

*Variaciones de la ascorbinemia por efecto del estímulo diencefálico.* — Ya dijimos al principio de este capítulo, que la bibliografía sobre la cuestión por nosotros estudiada se reducía a un solo trabajo (KATZENELLBOGEN<sup>121</sup>). Carecíamos, pues, de una pauta precisa para la extracción de las muestras de sangre. Por la bibliografía y nuestras propias experiencias<sup>120</sup>, sabíamos que las variaciones de muchas constantes humorales ya tenían lugar precozmente a los 5 minutos, y que aquéllas podían seguirse después durante 1-2 horas.

Aplicamos esta hipótesis de trabajo a nuestros experimentos y determinamos la ascorbinemia en 44 sujetos, distribuidos en varios subgrupos, a los 5, 15, 30 y 60 minutos.

El análisis de los 44 casos expuestos en la tabla adjunta nos dió los siguientes resultados:

A los 5 minutos del ECH. ya se registró una variación de la ascorbinemia. De 18 casos hubo:

6 descensos (c. 2, 4, 5, 11, 13, 18).

11 aumentos (1, 3, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17).

1 permaneció invariable (7).

El máximo descenso alcanzó el 50 % del valor en ayunas (2) y el máximo aumento fué del 73 % con respecto a dicho valor (15).

A los 30 minutos del ECH. (43 determinaciones) hubo:

28 descensos (5, 7-9, 12, 14, 16-23, 25-28, 30-33, 35-37, 40, 41, 43), y

15 aumentos (1-4, 6, 10, 11, 13, 15, 24, 34, 38, 39, 42, 44) con respecto al valor en ayunas.

El máximo descenso fué del 74,5 % del valor "antes" (30) y el máximo aumento del 100,5 % (38).

Los valores determinados a los 15 minutos (11 casos) eran muy similares a los obtenidos a los 30 minutos (salvo el c. 28). La diferencia máxima entre ambos valores, tomando como base la ascorbinemia en ayunas sólo fué de 12,1 % en sentido positivo, y de 11,5 % en sentido negativo (c. 23 y 22, respectivamente).

A los 60 minutos la ascorbinemia tendió nuevamente a alcanzar los valores registrados en ayunas en 11 de los 25 casos en que se determinó, o sea en el 44 % (c. 19, 22, 26, 27, 30, 31, 35, 36, 42-44). En 7 casos la ascorbinemia permaneció al mismo nivel prácticamente que a los 30 minutos (28 %) (20, 21, 23, 24, 28, 32, 34) y en los 7 restantes siguió la oscilación manifestada a los 30 minutos (28 %) (25, 33, 37-41).

Nos pareció de particular interés, para obtener una visión más completa de las oscilaciones de la ascorbinemia por efecto del estímulo diencefálico, relacionar las cifras obtenidas a los 5 y a los 30 minutos.

De los 17 casos en que la ascorbinemia sufrió una oscilación a los 5 minutos, ésta se invirtió de signo a los 30 minutos en 14 casos (82,3 %): de los 11 casos en que el a. a. había aumentado volvió a descender en 8 y sólo en 3 siguió aumentando. De los 6 casos en que había disminuído, se pudo registrar un nuevo aumento en todos ellos.

De los resultados más arriba expuestos sacamos las siguientes conclusiones:

*A los 5 minutos del estímulo diencefálico sobreviene una oscilación de la ascorbinemia, que puede manifestarse tanto en sentido de aumento como de descenso, siendo la primera forma de responder la más frecuente. A los 15 y a los 30 minutos se obtienen valores de ácido ascórbico en sangre, que también expresan con respecto a la ascorbinemia en ayunas un aumento o disminución. Ambos valores (15' y 30') son muy parecidos*

LOTE I.

| Influencia del electroshock sobre la ascorbinaemia (Valores mgr. por 100 cc. de plasma) |        |      |        |                 |       |              |            |              |            |              |            |           |
|---|--------|------|--------|-----------------|-------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|-----------|
| Nº  | NOMBRE | EDAD | E.C.H. | DIAGNOSTICO     | ANTES | Oscil. resp. |            | Oscil. resp. |            | Oscil. resp. |            |           |
|   |        |      |        |                 |       | A LOS 5'     | valor ant. | A LOS 15'    | valor ant. | A LOS 30'    | valor ant. | A LOS 60' |
| 1   | J.A.M. | 24   | 4.     | Esquizofrenia   | 1,27  | 1,60         | + 25 %     |              |            | 1,37         | + 7 %      |           |
| 2   | J.B.P. | 43   | 10.    | "               | 0,28  | 0,14         | - 50 %     |              |            | 0,22         | + 21,4%    |           |
| 3   | M.V.C. | 24   | 11.    | Psic.man.-depr. | 0,86  | 0,93         | + 8,1%     |              |            | 1,06         | + 23,2%    |           |
| 4   | B.C.M. | 26   | 1.     | Esquizofrenia   | 0,72  | 0,67         | - 6,9%     |              |            | 0,74         | + 2,7%     |           |
| 5   | M.R.S. | 30   | 4.     | "               | 0,28  | 0,15         | -46,4%     |              |            | 0,26         | - 7,1%     |           |
| 6   | F.P.P. | 45   | 8.     | "               | 0,77  | 0,84         | + 9 %      |              |            | 0,87         | + 11,6%    |           |
| 7   | M.S.V. | 37   | 2.     | "               | 0,33  | 0,33         | 0 %        |              |            | 0,20         | - 60,6%    |           |
| 8   | M.T.T. | 45   | 42.    | "               | 1,48  | 1,74         | +17,5%     |              |            | 1,46         | - 1,3%     |           |
| 9   | J.B.R. | 60   | 29     | Parafrenia      | 1,40  | 1,54         | +10 %      |              |            | 1,37         | - 2,1%     |           |
| 10  | H.L.A. | 33   | 2.     | Epilepsia       | 0,46  | 0,52         | +13 %      |              |            | 0,57         | + 23,9%    |           |
| 11  | R.T.E. | 39   | 15.    | Esquizofrenia   | 1,17  | 0,93         | -20,5%     |              |            | 1,23         | + 5,1%     |           |
| 12  | P.L.A. | 44   | 25.    | "               | 1,50  | 1,73         | +15,3%     |              |            | 1,29         | - 14 %     |           |
| 13  | M.R.V. | 35   | 4.     | "               | 1,20  | 0,98         | -18,3%     |              |            | 1,27         | + 5,8%     |           |
| 14  | M.A.C. | 48   | 10.    | "               | 0,64  | 0,71         | +10,9%     |              |            | 0,46         | - 28,1%    |           |
| 15  | J.C.S. | 23   | 5.     | "               | 0,68  | 1,18         | +73,5      |              |            | 0,97         | + 42,6%    |           |
| 16  | R.S.C. | 49   | 1.     | "               | 1,14  | 1,22         | + 7 %      |              |            | 1,13         | - 0,8%     |           |
| 17  | A.V.V. | 25   | 1.     | "               | 1,30  | 1,40         | + 7,6%     |              |            | 1,15         | - 11,5%    |           |
| 18  | A.C.B. | 23   | 2.     | "               | 1,19  | 1,10         | - 8,3%     |              |            | 1,13         | - 5 %      |           |
| 19  | A.G.P. | 18   | 2.     | Tartamudez      | 1,65  |              |            | 0,43         | -73,9%     | 0,43         | - 73,9%    | 1,30      |
| 20  | M.S.R. | 48   | 1.     | Alcoholismo     | 0,19  |              |            | 0,05         | -26,3%     | 0,13         | - 31,6%    | 0,13      |
| 21  | F.C.T. | 30   | 2.     | Esquizofrenia   | 0,89  |              |            | 0,36         | -59,5%     | 0,28         | - 68,4%    | 0,27      |
| 22  | P.T.F. | 20   | 1.     | "               | 1,04  |              |            | 0,92         | -11,5%     | 0,80         | - 23 %     | 0,93      |
| 23  | C.R.B. | 47   | 12.    | "               | 1,25  |              |            | 0,32         | -74,4%     | 0,48         | - 61,6%    | 0,44      |
| 24  | E.V.C. | 23   | 1.     | "               | 0,66  |              |            | 1,20         | +81,8%     | 1,20         | + 81,8%    | 1,20      |
| 25  | M.B.O. | 44   | 56.    | "               | 1,20  |              |            | 0,96         | -20 %      | 0,90         | - 25 %     | 0,76      |
| 26  | L.C.P. | 41   | 21.    | "               | 1,04  |              |            | 0,68         | -34,6%     | 0,56         | - 46,1%    | 0,76      |
| 27  | E.T.M. | 37   | 58.    | Psic.man.-depr. | 0,36  |              |            | 0,21         | -41,6%     | 0,26         | - 27,7%    | 0,30      |
| 28  | D.C.G. | 49   | 1.     | Esquizofrenia   | 0,21  |              |            | 0,60         | +185,7%    | 0,16         | - 23,8%    | 0,17      |
| 29  | J.F.E. | 60   | 3.     | Depr.endogena   | 1,60  |              |            | 0,05         | -99,3%     | -            | -          | -         |
| 30  | V.E.V. | 31   | 1.     | Neurosis obs.   | 1,69  |              |            |              |            | 0,43         | - 74,5%    | 1,20      |
| 31  | J.C.C. | 50   | 1.     | Psic.man.-depr. | 0,84  |              |            |              |            | 0,52         | - 38 %     | 0,88      |
| 32  | S.P.V. | 21   | 1.     | Oligofrenia     | 0,78  |              |            |              |            | 0,70         | - 10,2%    | 0,70      |
| 33  | T.A.A. | 45   | 52.    | Esquizofrenia   | 0,56  |              |            |              |            | 0,44         | - 21,4%    | 0,31      |
| 34  | M.H.P. | 32   | 43.    | Epilepsia       | 1,04  |              |            |              |            | 1,11         | + 6,7%     | 1,12      |
| 35  | M.P.D. | 37   | 1.     | Esquizofrenia   | 0,51  |              |            |              |            | 0,19         | - 62,7%    | 0,43      |
| 36  | M.C.M. | 34   | 30.    | "               | 1,00  |              |            |              |            | 0,70         | - 30 %     | 0,80      |
| 37  | T.R.G. | 48   | 5.     | "               | 0,49  |              |            |              |            | 0,40         | - 18,3%    | 0,16      |
| 38  | B.I.R. | 28   | 1.     | "               | 0,60  |              |            |              |            | 1,29         | +110,5%    | 1,37      |
| 39  | E.G.N. | 39   | 14.    | "               | 1,48  |              |            |              |            | 1,57         | + 6 %      | 1,59      |
| 40  | M.S.A. | 42   | 6.     | Parafrenia      | 1,83  |              |            |              |            | 1,74         | - 4,9%     | 1,32      |
| 41  | M.R.O. | 38   | 1.     | Esquizofrenia   | 1,39  |              |            |              |            | 1,13         | - 18,7%    | 1,09      |
| 42  | J.S.M. | 49   | 15.    | "               | 1,00  |              |            |              |            | 1,36         | + 36 %     | 1,00      |
| 43  | E.S.B. | 32   | 27.    | "               | 1,59  |              |            |              |            | 1,25         | - 21,3%    | 1,31      |
| 44  | M.R.S. | 37   | 34.    | "               | 1,56  |              |            |              |            | 1,66         | + 6,4%     | 1,48      |

entre sí, predominando los descensos del nivel de ácido ascórbico. A los 60 minutos la ascorbinemia tiende a alcanzar de nuevo los valores primitivos en la mitad de los casos; en algunos persisten los niveles registrados a los 30 minutos y sólo en algunos sigue manifestándose en mayor grado la oscilación sobrevenida a los 15 y 30 minutos del ECH. Del cambio de signo que sufre la ascorbinemia a los 30 minutos con respecto a la cifra registrada a los 5 minutos, en el 82,3 % de los casos, deducimos que ambas oscilaciones son independientes entre sí.

*El estímulo diencefálico por ECH. da lugar a una oscilación precoz de la ascorbinemia, que se manifiesta a los 5 minutos, y a una oscilación tardía, que se inicia a los 15 minutos, alcanza su máximo a los 30 y tiende a volver a la normalidad al cabo de una hora. Ambas tienen lugar tanto en sentido positivo como negativo, pero en la oscilación precoz predomina el aumento del ácido ascórbico, mientras que en la oscilación tardía es más frecuente el descenso.*

## II

*Génesis de las variaciones del ácido ascórbico.* — La primera parte de nuestras investigaciones la dedicamos exclusivamente a registrar las variaciones que sufre el a. a. en sangre por efecto del estímulo diencefálico. Los experimentos que exponemos a continuación los realizamos con el fin de aclarar la génesis de las variaciones más arriba observadas.

Ante todo nos pareció importante descartar otras causas de las modificaciones observadas, que no fueran de stirpe diencefálica. El ECH. provoca una serie de trastornos, de los cuales la convulsión muscular es el más patente, cuyo papel no debe ser menospreciado. Más arriba ya expusimos que la teoría puramente muscular del ECH ya no puede ser aceptada actualmente, pero que la convulsión muscular interviene en las alteraciones humorales precoces del ECH., actuando siempre a través del diencefalo.

*Influencia de la convulsión muscular sobre las modificaciones precoces de la ascorbinemia.* — Reunimos un lote de enfermos, en los cuales se efectuó el ECH. subliminar o frustrado, el que completamos con unos conejos sometidos a ECH., previo tratamiento con un fármaco curarizante (Ioduro de decametileno, 1, 10, bistrimetilamonio [Decametonium]).

**Lote II**

| Acido ascórbico en plasma sanguíneo en el curso del electrochoque frustrado.          |              |      |            |       |                 |
|---|--------------|------|------------|-------|-----------------|
| mgr. %  |              |      |            |       |                 |
| N.º   | Nombre       | Edad |            | Antes | A los 5 minutos |
| 45.   | J. Ll. B.    | 38   | .....      | 2,00  | 2,00            |
| 46.   | T. B. S.     | 40   | .....      | 0,45  | 0,45            |
| 47.   | D. J. V.     | 41   | .....      | 0,24  | 0,24            |
| 48.   | M. V. V.     | 24   | .....      | 0,95  | 0,95            |
| 49.   | C. M. A.     | 49   | .....      | 0,95  | 1,12            |
| 50.   | M. V. A.     | 40   | .....      | 0,81  | 0,81            |
| Acido ascórbico en plasma de conejos sometidos a la acción de un fármaco curarizante. |              |      |            |       |                 |
| 51.   | Conejo n.º 1 |      | 1,220 kg.  | 0,94  | 1,14            |
|   |              |      | Dosis: 300 |       |                 |
| 52.   | " n.º 2      |      | 1,180 kg.  | 1,12  | 1,14            |
|   |              |      | Dosis: 300 |       |                 |

Analizando este lote vimos que en ningún caso se había producido una caída de la ascorbinemia; esto estaba en franca discordancia con lo ocurrido en el lote I, en el cual pudimos registrar un 33,3 % de descensos de a. a.

Hubo ascenso de la cifra de a. a. en 3 de los 8 casos estudiados, lo que correspondía al 37,5 % contra el 61,1 % de aumentos de la ascorbinemia en el lote I.

El papel de la convulsión muscular en el descenso de la ascorbinemia saltaba a la vista. WACHHOLDER<sup>20</sup> ya había afirmado que la convulsión muscular determina un descenso del a. a. sanguíneo. De su trabajo es la siguiente tabla:

| <i>Acido ascórbico muscular en reposo y movimiento.</i>            |                    |                     |
|--|--------------------|---------------------|
| ácido ascórbico:   | Lado en reposo     | Lado en movimiento  |
|  | 6,7                | 3,81                |
| <i>Acido ascórbico en la sangre venosa del miembro estimulado.</i> |                    |                     |
| ácido ascórbico:   | Antes del estímulo | Durante el estímulo |
|  | 1,40 mgr. %        | 1,02 mgr. %         |

Estos hallazgos fueron confirmados por otros autores: v. EEKELEN<sup>121</sup> halló disminución del a. a. del hígado y suprarrenales de ratas sometidas

a esfuerzo, y HAMEL<sup>122</sup> y JETZLER y HAFTER<sup>123</sup> demostraron que durante el esfuerzo muscular disminuye la eliminación urinaria de a. a.

En nuestro caso llegamos a la siguiente conclusión:

*El descenso precoz que sufre la ascorbinemia a causa del electrochoque no es de génesis diencefálica, sino que debe atribuirse a la convulsión muscular.*

El ascenso precoz de la ascorbinemia en algunos casos de este lote demuestra que el estímulo diencefálico por sí solo es capaz de provocarlo. Como en el 1. lote el porcentaje de ascensos es sensiblemente mayor que en éste, creemos que la convulsión muscular ejerce además del efecto deprimente directo sobre la ascorbinemia más arriba expuesto, una acción estimulante sobre el diencéfalo a través del mecanismo: estímulo diencefálico — convulsión muscular — anoxia tisular — anoxemia — irritación centros nerviosos, que indirectamente favorece la elevación centrogenética del a. a.

*El estímulo diencefálico provoca un ascenso inmediato, aunque inconstante de la ascorbinemia. Parece que la convulsión muscular, que de manera directa disminuye la ascorbinemia, contribuye de forma secundaria al estímulo central que aumenta el nivel de la vitamina.*

Admitido que el estímulo diencefálico provoca un ascenso del a. a. sanguíneo, el objeto de nuestros ulteriores experimentos fué averiguar la génesis de éste.

Establecimos como hipótesis de trabajo, que tenía lugar una descarga a partir de los depósitos; es lógico que dirigiéramos nuestra atención en primer lugar hacia las glándulas suprarrenales, uno de los principales reservorios de vitamina C. Numerosos autores (SZENT-GYOERGY<sup>9</sup>, GOUGH y ZILVA<sup>9</sup>, WESTERGAARD<sup>12</sup>, HUSZAK<sup>124</sup>, HARRIS y RAY<sup>125</sup>, YAVORSKI<sup>126</sup>) pusieron de manifiesto la gran riqueza de esta glándula en a. a., coincidiendo todos en que es el órgano más rico en dicha vitamina. Los valores dados por la mayoría de autores oscilan alrededor de 150 mgr. %.

El estímulo del diencéfalo puede repercutir sobre las suprarrenales. Desde C. Bernard se conoce la vía descendente que lleva los impulsos desde el bulbo a través de la médula y espláncnicos al hígado. MCLEOD<sup>126</sup> demostró que dichos impulsos van también a otros órganos del área espláncnica, en primer lugar a las suprarrenales. Más tarde, HOUSSAY y MOLINELLI<sup>127</sup>, BARD<sup>128</sup>, MAGOUN, RANSON y HETHERINGTON<sup>129</sup> probaron que excitaciones

hipotalámicas también dan lugar a través de las mismas vías a un estímulo suprarrenal.

El ECH. también es capaz de provocar un estímulo suprarrenal; así lo demuestran los numerosos síntomas vegetativos, expresión de hiperadrenalinemia y los trabajos experimentales de DELAY y SOULIRAC<sup>130</sup> sobre el electrochoque e hiperglucemia en ratas suprarrenalectomizadas.

VAN BOGAERT<sup>131</sup> demostró que este reflejo puede ser interrumpido por simpaticectomía o administración de tartrato de ergotamina.

### Lote III

#### A) Grupo de control

| Contenido en ácido ascórbico de suprarrenales de conejos normales. |        |                 |  |                 |
|--|--------|-----------------|--|-----------------|
| N.º  | Conejo | Peso del animal | Suprarrenales,<br>peso en gramos (ambas) | A. a. en mgr. % |
| 53.  | 3      | 1,320 kg.       | 0,64 gr.                                 | 1,20            |
| 54.  | 4      | 1,200 "         | 0,58 "                                   | 1,36            |
| 55.  | 5      | 1,410 "         | 0,67 "                                   | 1,30            |

#### B)

| Contenido en ácido ascórbico de suprarrenales de conejos sometidos durante 10 días a electrochoque diario. |        |                 |  |                 |
|--|--------|-----------------|--|-----------------|
| N.º  | Conejo | Peso del animal | Suprarrenales,<br>peso en gramos (ambas) | A. a. en mgr. % |
| 56.  | 6      | 1,180 kg.       | 1,12 gr.                                 | 0,55            |
| 56.  | 7      | 1,200 "         | 1,12 "                                   | 0,70            |
| 58.  | 8      | 1,310 "         | 0,93 "                                   | 0,68            |

En un lote de conejos quisimos averiguar si el estímulo diencefálico provoca la descarga de a. a. de las suprarrenales y por qué mecanismo.

El contenido medio de a. a. de las suprarrenales normales fué de 1,29 miligramos % (grupo A). En las suprarrenales de los conejos sometidos previamente a 10 ECH. el valor medio de a. a. fué de 0,64 mgr. % (grupo B), o sea prácticamente la mitad del anterior. (Además observamos un hecho curioso, digno de un estudio anatomopatológico: las suprarrenales

se habían hipertrofiado, duplicando casi su peso, y su aspecto macroscópico era de haber sufrido degeneración grasa). No cabía, pues, ninguna duda que el ascenso del a. a. sanguíneo consecutivo al estímulo diencefálico era debido a una descarga de la vitamina C de las suprarrenales.

El grupo C de este lote nos demostró que la administración de tartrato de ergotamina impedía la mencionada descarga; en un caso la cifra de

### C)

| Efecto de la inyección intravenosa de 0,5 mgr. de tartrato de ergotamina sobre la ascorbinemia de conejos sometidos a electrochoque.<br>(Electrochoque practicado a los 3 minutos de administrar T. E.) |        |                 |                          |                               |
|---|--------|-----------------|--------------------------|-------------------------------|
| N.º   | Conejo | Peso del animal | A. a. antes de la exper. | A. a. a los 5 minutos del ECH |
| 59.   | 9      | 1,600 kg.       | 2,08 mgr. %              | 2,08 mgr. %                   |
| 60.   | 10     | 1,350 "         | 1,21 "                   | 1,20 "                        |

a. a. permaneció invariable a los 5 minutos y en el otro sufrió un descenso imperceptible casi. Este hecho merece destacarse, tanto más cuanto en los 44 casos del lote I sólo 1 permaneció invariable.

### Conclusión:

*El ascenso de ácido ascórbico sanguíneo a que da lugar a los 5 minutos el estímulo diencefálico es debido a una descarga de dicha vitamina por la suprarrenal. La vía del estímulo transcurre por el simpático.*

A continuación exponemos los experimentos que realizamos para aclarar las causas de la oscilación tardía de la ascorbinemia, tal como la describimos en la primera parte de nuestras investigaciones.

Dijimos más arriba que de 43 casos observados hubo con respecto al valor en ayunas 28 descensos (65,9 %) y 15 aumentos (34,1 %) del a. a. De los 18 casos en que se estudió simultáneamente la oscilación precoz y la tardía, el a. a. aumentó con respecto al valor "5 minutos" 9 veces y disminuyó otras 9.

Aceptamos como hipótesis de trabajo que el descenso tardío del a. a. había que atribuirlo a un aumento de eliminación de dicha vitamina.

Para cerciorarnos de ello, determinamos la eliminación de a. a. por orina en 23 pacientes, a los que se practicó ECH. Tomamos como base de

LOTE IV.  
Eliminación de ácido ascórbico por orina en el curso  
del ECH.

| Nº.  | NOMBRE | ANTES               |                        |                 | DESPUES             |                        |                 |
|------|--------|---------------------|------------------------|-----------------|---------------------|------------------------|-----------------|
|      |        | Diuresis/h.<br>c.c. | Concentr.a.a.<br>mgr.% | A.a.<br>mgr./h. | Diuresis/h.<br>c.c. | Concentr.a.a.<br>mgr.% | A.a.<br>mgr./h. |
| 61.  | V.E.V. | 225.                | 1,72                   | 3,87            | 150                 | 9,40                   | 14,1            |
| 62.  | A.F.B. | 250                 | 0,57                   | 1,44            | 100                 | 0,95                   | 0,95            |
| 63.  | C.R.B. | 70                  | 0,78                   | 0,67            | 60                  | 5,50                   | 3,30            |
| 64.  | J.S.B. | 55                  | 3,00                   | 1,69            | 25,7                | 8,04                   | 1,80            |
| 65.  | L.C.P. | 350                 | 1,01                   | 3,54            | 100                 | 4,17                   | 4,59            |
| 66.  | M.B.O. | 75                  | 2,13                   | 1,60            | 25                  | 7,58                   | 1,89            |
| 67.  | F.T.M. | 120                 | 2,65                   | 3,18            | 130                 | 4,53                   | 5,87            |
| 68.  | F.H.C. | 30                  | 3,66                   | 0,73            | 60                  | 4,08                   | 2,45            |
| 69.  | D.C.G. | 450                 | 0,29                   | 1,30            | 83                  | 2,75                   | 2,29            |
| 70.  | J.S.M. | 190                 | 2,34                   | 4,45            | 120                 | 9,70                   | 11,74           |
| 71.  | L.F.C. | 150                 | 0,87                   | 1,30            | 120                 | 9,70                   | 11,80           |
| 72.  | E.G.N. | 90                  | 2,55                   | 2,05            | 50                  | 4,10                   | 2,05            |
| 73.M | M.C.M. | 300                 | 0,41                   | 1,23            | 140                 | 2,08                   | 2,91            |
| 74.  | M.P.D. | 170                 | 0,18                   | 0,30            | 60                  | 0,80                   | 0,48            |
| 75.  | T.R.G. | 20                  | 0,82                   | 0,16            | 12,5                | 0,42                   | 0,05            |
| 76.  | B.I.R. | 120                 | 2,98                   | 3,57            | 80                  | 12,38                  | 10,25           |
| 77.  | S.V.P. | 45                  | 2,40                   | 1,08            | 35                  | 15,80                  | 5,53            |
| 78.  | M.B.R. | 90                  | 0,74                   | 0,66            | 60                  | 2,12                   | 1,27            |
| 79.  | B.R.C. | 46,5                | 0,91                   | 0,42            | 70                  | 8,10                   | 5,67            |
| 80.  | M.T.T. | 100                 | 0,98                   | 0,98            | 70                  | 4,08                   | 2,85            |
| 81.  | R.S.A. | 80                  | 1,56                   | 1,25            | 40                  | 3,31                   | 1,32            |
| 82.  | M.R.S. | 110                 | 2,67                   | 2,93            | 90                  | 5,44                   | 4,89            |
| 83.  | M.G.R. | 120                 | 0,62                   | 0,74            | 90                  | 3,95                   | 3,55            |

cálculo la eliminación de a. a. por hora, antes y después del ECH., determinando no sólo la concentración, sino también la cantidad absoluta de a. a. eliminada.

La eliminación horaria de a. a. antes del ECH. fué la siguiente:

- 1) Concentración de a. a. por 100 c. c. de orina:  
mínima-0,18 mgr. % (c. 74); máxima-36 mgr. % (c. 68); media-1,65 mgr. %.
- 2) Cantidad absoluta de a. a. eliminada por hora:  
mínima-0,16 mgr. (c. 75); máxima-2,34 (c. 70); media-1,65 miligramo/hora.

Esta última forma de expresar el contenido de a. a. de orina da una imagen mucho más exacta que la primera. Se acepta por la mayoría de los autores, que se eliminen 25-40 mgr. en el curso de las 24 horas (HARRIS, RAY y ABASSY<sup>132</sup>). La cifra hallada se encuentra, pues, dentro de los límites normales.

La eliminación horaria de a. a. después del ECH. fué:

- 1) Concentración de a. a. por 100 c. c. de orina:  
Aumentos-22 casos = 95,5 %.  
Valor medio: 5,42 mgr. %.
- 2) Cantidad absoluta de a. a. eliminada por hora:  
Aumentos-21 casos.  
Valor medio: 4,79 mgr./hora.

Sólo en un caso<sup>75</sup> disminuyó la eliminación de a. a. después del ECH., tanto en sentido relativo como absoluto.

*A causa del estímulo diencefálico aumenta considerablemente la eliminación de ácido ascórbico por orina. Esta descarga de dicha vitamina se manifiesta al cabo de la primera hora, debiendo atribuirse a ella el descenso simultáneo que sufre la ascorbinemia.*

En un lote de enfermos estudiamos la posible influencia del factor muscular en la descarga de a. a. por orina.

#### Lote V

| Eliminación de ácido ascórbico por orina en el curso del E. C. H. frustrado |          |                      |                       |                 |                      |                       |                 |
|---|----------|----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|-----------------|
| N.º   | Nombre   | ANTES                |                       |                 | DESPUES              |                       |                 |
|   |          | Diuresis/h.<br>c. c. | Conc. a. a.<br>mgr. % | A. a.<br>mgr/h. | Diuresis/h.<br>c. c. | Conc. a. a.<br>mgr. % | A. a.<br>mgr/h. |
| 84.   | B. I. R. | 260                  | 0,54                  | 1,40            | 90                   | 1,97                  | 1,77            |
| 85.   | S. L. P. | 260                  | 0,45                  | 0,78            | 60                   | 1,46                  | 0,87            |

Las variaciones sobrevenidas fueron análogas a las que observamos en el ECH. completo.

*En la descarga de ácido ascórbico por orina no influye el factor muscular, pudiendo considerarse de génesis diencefálica pura. La atribuimos a un aumento de permeabilidad renal, determinada por un estímulo diencéfalo-simpático.*

Existe una relación innegable entre permeabilidad vascular y sistema neuro-vegetativo, como han demostrado MAGNUS, HOFFMANN y GABBE <sup>183</sup>, HARA, KAJIKAWA, GELLHORN <sup>184</sup>, etc.

Finalmente, vamos a referirnos al aumento tardío que sufre la ascorbinemia, tan frecuente después de la onda precoz como el descenso de la misma.

En un trabajo anterior <sup>110</sup>, pusimos en evidencia que el estímulo diencéfálico da lugar a una onda leucocitaria precoz y a otra tardía; ésta es debida a un estímulo tardío que, partiendo del diencéfalo, alcanza la médula ósea.

En este caso atribuimos el aumento de la ascorbinemia a un mecanismo análogo que estimularía las suprarrenales. Si este estímulo es exclusivamente nervioso o también hormonal, queda por demostrar; la única indicación que hemos podido hallar sobre la acción de la hormona adrenocorticotropa (SAYERS <sup>185</sup>) es que provoca un descenso del a. a. sanguíneo.

*El ascenso tardío de la ascorbinemia es debido a un estímulo lento y persistente de las suprarrenales, de génesis neurovegetativa y quizá hormonal.*

Quisiéramos hacer una observación final respecto a esta serie experimental:

En la fase precoz del ECH. se ponen en marcha un mecanismo que hace aumentar la ascorbinemia (descarga de suprarrenales) y otro que la hace disminuir (convulsión muscular). Lo mismo ocurre en la fase tardía: descarga suprarrenal tardía y eliminación urinaria. Según este criterio, la cifra de ascorbinemia sólo puede ser la resultante de ambos fenómenos, aumento y descenso, o sea su suma algebraica. Un aumento de la ascorbinemia deberá interpretarse como *predominio* de los mecanismos que la hacen aumentar y un descenso como *predominio* de los que la hacen descender.

## III

*Efecto del estímulo diencefálico sobre el cociente ácido ascórbico/dehidroascórbico.* — En el capítulo de revisión sobre vitamina C y sistema nervioso mencionamos los trabajos de COPELLO <sup>70</sup> y MICHETTI, BARTOLINI y RONCALLO <sup>71</sup>, según los cuales la proporción en que se hallan en el plasma sanguíneo las fracciones oxidada y reducida del a. a. depende, entre otros factores, del tono neurovegetativo.

Quisimos completar nuestros experimentos sobre la regulación central del a. a. de la sangre, estudiando la influencia del estímulo diencefálico sobre el cociente a. dehidroascórbico/ascórbico. Es sabido que aquél altera el tono neurovegetativo; era, pues, de esperar, según los trabajos mencionados, que esta alteración se manifestara a través de una variación del cociente en cuestión.

El estímulo por nosotros empleado, el ECH., actúa sobre el tono neurovegetativo: los síntomas descritos por DELAY <sup>104</sup>, tal como palidez, taquicardia, hipertensión, trastornos esfinterianos, modificaciones del diámetro pupilar, hipersecreción lacrimal y sudoral, horripilación, reacción térmica, etc., traducen profundas perturbaciones del equilibrio vagosimpático. DELAY, SOULAIRAC y BOITELLE <sup>106</sup> exploraron el estado del sistema neurovegetativo después del ECH. mediante los reflejos oculo-cardíaco y solar y por "tests" farmacodinámicos, llegando a la conclusión de que da lugar: 1) a una fase breve de excitación vagal, 2) una fase de excitación simpática y duradera y 3) finalmente, a una fase de excitación vagal moderada, duradera también. No hallamos ninguna indicación sobre la duración de cada una de estas fases.

En el curso de la experiencia en cuestión nos propusimos no solamente determinar las variaciones que sufren las fracciones de la vitamina C por efecto del estímulo diencefálico, sino a la inversa, utilizar las variaciones del cociente D/A. (dehidroascórbico/ascórbico) para juzgar del estado del sistema neurovegetativo, en el sentido de vago o simpaticotonía.

En los casos 11-18 del lote I determinamos, además del a. a. total, las fracciones oxidada y reducida.

#### Análisis de los resultados obtenidos:

1) A. dehidroascórbico en ayunas: La proporción en que se hallaba en el plasma fué siempre escasa. En un caso faltó por completo (15) y en el caso en que fué más alto alcanzó el 17,6 % del a. a. total (18). El valor medio del a. d-a. del plasma fué del 8,01 % del a. a. total. Este valor coincide con los admitidos por la mayoría de autores.

## LOTE VI.

Fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico en sangre  
después del estímulo diencefálico.

| Nº. | NOMBRE | A.A. TOTAL    | A.ASC. | A. DEHIDR. | COC.D/A.  |
|-----|--------|---------------|--------|------------|-----------|
| 11  | R.T.E. | Antes 1,17    | 1,09   | 0,08       | 6,8/93,2  |
|     |        | A los 5' 0,93 | 0,88   | 0,05       | 5,3/94,7  |
|     |        | " 30' 1,23    | 1,09   | 0,14       | 11,3/88,7 |
| 12  | P.L.A. | Antes 1,50    | 1,38   | 0,12       | 8 /92     |
|     |        | A los 5' 1,73 | 1,58   | 0,15       | 8,6/91,4  |
|     |        | " 30' 1,29    | 1,20   | 0,09       | 6,9/93,1  |
| 13  | M.R.V. | Antes 1,20    | 1,07   | 0,13       | 10,8/89,2 |
|     |        | A los 5' 0,98 | 0,84   | 0,14       | 14,2/85,8 |
|     |        | " 30' 1,27    | 1,17   | 0,10       | 7,8/92,2  |
| 14  | M.A.C. | Antes 0,64    | 0,58   | 0,06       | 9,3/90,7  |
|     |        | A los 5' 0,71 | 0,71   | 0          | 0 /100    |
|     |        | " 30' 0,46    | 0,35   | 0,11       | 23,9/76,1 |
| 15  | J.C.S. | Antes 0,68    | 0,68   | 0          | 0 /100    |
|     |        | A los 5' 1,18 | 1,08   | 0,10       | 8,3/91,7  |
|     |        | " 30' 0,97    | 0,94   | 0,03       | 3 /97     |
| 16  | R.S.C. | Antes 1,14    | 1,06   | 0,08       | 7 /93     |
|     |        | A los 5' 1,22 | 1,15   | 0,07       | 5,7/94,3  |
|     |        | " 30' 1,14    | 1,09   | 0,05       | 4,3/95,7  |
| 17. | A.V.V. | Antes 1,30    | 1,24   | 0,06       | 4,6/95,4  |
|     |        | A los 5' 1,40 | 1,40   | 0          | 0 /100    |
|     |        | " 30' 1,15    | 1,12   | 0,02       | 2,6/97,4  |
| 18. | A.C.B. | Antes 1,19    | 0,98   | 0,21       | 17,6/82,4 |
|     |        | A los 5' 1,10 | 1,06   | 0,04       | 3,6/96,4  |
|     |        | " 30' 1,13    | 1,13   | 0          | 0 /100    |

## 2) Comportamiento del a. d-a. por efecto del estímulo diencefálico:

A los 5 minutos del estímulo sobrevinieron en todos los casos variaciones del coc. D/A. Disminuyó en 5 casos (11, 14, 16, 17, 18) y aumentó en 3 (12, 13, 15).

A los 30 minutos el coc. D/A. se comportó de la siguiente forma: de los 5 casos en que había disminuido a los 5 minutos volvió a aumentar en 3 (11, 14, 17) y siguió disminuyendo en los otros 2 (16, 18). De los 3 casos en que aumentó a los 5 minutos, volvió a descender en todos.

Relacionando las oscilaciones "5 minutos" y "30 minutos" vemos que el coc. D/A. se invirtió de signo en 6 de 8 casos (75 %).

*El estímulo diencefálico da lugar a variaciones en la proporción de las fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico sanguíneo (Coc. D/A.). Estas variaciones se registran en una fase precoz y otra tardía; ambas son independientes entre sí, como demuestra la inversión del coc. D/A. en la mayoría de casos.*

Quisimos relacionar las variaciones del coc. D/A. con las variaciones que sufre la ascorbinemia total, tal como la describimos en la primera parte de este capítulo.

5 minutos: En los casos que analizamos(11-18) el a. a. total descendió en 3 (11, 13, 18) y aumentó en 5 (12, 14, 15, 16, 17). El a. d-a. de los 3 primeros descendió proporcionalmente en 2 (11, 18) y aumentó en 1 (13). El a. d-a. de los 5 casos restantes aumentó proporcionalmente en 2 (12, 15) y descendió en 3 (14, 16, 17).

30 minutos: En este momento el a. a. total ascendió de nuevo en los casos 11, 13 y 18, pero el a. d-a. siguió este ascenso sólo en 1 caso (11) mientras que en los otros 2 siguió descendiendo. Los casos 12, 14, 15, 16 y 17 registraron un nuevo descenso del a. a. total, pero el a. d-a. sólo siguió este descenso en 3 (12, 15, 16) mientras aumentaba en los otros 2.

*No existe ninguna relación entre las oscilaciones que sufre la ascorbinemia total y las variaciones del coc. D/A. Hay que suponer que ambas son de diferente génesis.*

Nos pareció de primordial importancia aclarar si las variaciones del coc. D/A. estaban en relación con el factor "convulsión muscular".

En 3 casos del lote II, en que practicamos el ECH. frustrado, determinamos también las fracciones oxidada y reducida del a. a. (c. 47-49).

Suprimida la convulsión muscular, se pudo observar una variación de

dichas fracciones en los 3 casos. Lo interesante es que dichas fracciones variaran, aun permaneciendo constante la cifra de a. a. total. En el caso 47 disminuyó el a. d-a., permaneciendo invariable el a. a. total. En el caso 48 el a. d-a. aumentó, con una cifra constante de a. a. total. Finalmente, en el caso 49, el a. d-a. aumentó simultáneamente con el a. a. total.

*Las variaciones del coc. D/A. no dependen de la convulsión muscular, sino que son de génesis puramente diencefálica. Este lote confirma que el mecanismo que las produce es distinto al que determina las oscilaciones del ácido ascórbico total.*

### Lote VII

| Fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico en sangre después del ECH. frustrado |          |          |             |         |            |             |
|--|----------|----------|-------------|---------|------------|-------------|
| N.º  | NOMBRE   |          | A. A. TOTAL | A. ASC. | A. DEHIDR. | coc. D/A.   |
| 47.  | D. J. V. | Antes    | 0,24        | 0,15    | 0,09       | 37, 7/63, 3 |
|  |          | A los 5' | 0,24        | 0,22    | 0,02       | 8, 3/91, 7  |
| 48.  | M. V. V. | Antes    | 0,95        | 0,91    | 0,04       | 4, 2/95, 8  |
|  |          | A los 5' | 0,95        | 0,89    | 0,07       | 7, 2/92, 8  |
| 49.  | C. M. A. | Antes    | 0,95        | 0,95    | 0          | 0 /100      |
|  |          | A los 5' | 1,12        | 1,10    | 0,02       | 1, 8/98, 2  |

Admitiendo con los autores mencionados al principio de este capítulo (COPELLO <sup>70</sup>, MICHETTI, BARTOLINI y RONCALLO <sup>71</sup>) que la disminución del coc. D/A. es expresión de vagotonía y su aumento de simpaticotonía, y tomando el coc. D/A. en ayunas como punto neutro, o sea como expresión del tono neurovegetativo habitual del enfermo respectivo, llegamos a las siguientes conclusiones:

A los 5 minutos del estímulo diencefálico se halló un estado de vagotonía en 5 casos y de simpaticotonía en 3 (Lote VI). En el lote VII hallamos 1 caso de vagotonía y 2 de simpaticotonía.

A los 30 minutos (Lote VI) de los 5 casos de vagotonía el tono neurovegetativo se había invertido en 2 y tendía a invertirse en 1 y la vagotonía se manifestaba todavía más en otros 2. De los 3 casos de simpaticotonía el tono neurovegetativo se invirtió en 2 y tendió a invertirse en 1 (véase figura 2).

*Las variaciones de las fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico, o sea del coc. D/A., se deben a las oscilaciones del tono neurovegeta-*

tivo, en el sentido de vago o simpaticotonía a que da lugar el estímulo diencefálico.

A juzgar por el mencionado cociente, las oscilaciones del tono neurovegetativo comienzan precozmente y siguen manifestándose a la media hora, pero no siguen ninguna norma. A los 5 minutos puede establecerse un estado tanto de vago como de simpaticotonía y éste puede exacerbarse o invertirse a los 30 minutos.

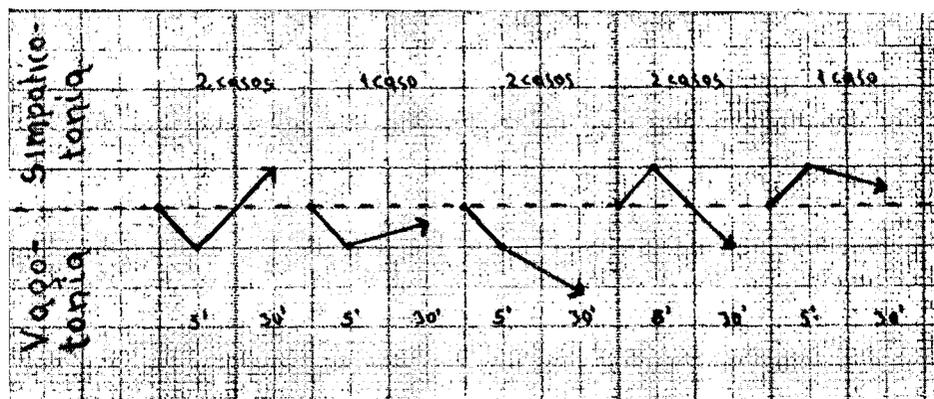


Fig. 2. — Tono neurovegetativo después del estímulo diencefálico, expresado a través del cociente ac. dehidroascórbico/ascórbico.

## CONCLUSIONES

Para contribuir a aclarar si la vitamina C del organismo está sometida al gobierno de los centros nerviosos superiores, investigamos las variaciones que sufre la ascorbinemia por efecto del estímulo diencefálico, que provoca el electrochoque.

1 Del estudio de un lote de 44 sujetos pudimos deducir que a los 5 minutos del estímulo diencefálico sobreviene una oscilación de la ascorbinemia, que puede manifestarse tanto en sentido de aumento como de descenso, siendo la primera forma de responder la más frecuente. A los 15 y 30 minutos el nivel de ácido ascórbico en sangre también discrepa de la ascorbinemia antes del estímulo. Ambos valores (15 minutos y 30 minutos) son muy parecidos entre sí, predominando el descenso con respecto al valor inicial. A los 60 minutos, la ascorbinemia tiende a alcanzar de nuevo los valores primitivos en la mitad de los casos; en algunos persisten los niveles registrados a los 15 y 30 minutos y sólo en pocos sigue manifestándose en mayor grado la oscilación sobrevenida a los 15 y 30 minutos.

2) En el 82,3 % de los casos la ascorbinemia a los 30 minutos se invirtió o tendió a invertirse de signo, con respecto al nivel registrado a los 5 minutos. De esto dedujimos que las oscilaciones observadas eran independientes entre sí: 1 oscilación precoz de la ascorbinemia, que se manifiesta a los 5 minutos, y 2 una oscilación tardía que se inicia a los 15 minutos, alcanza su máximo a los 30 minutos y tiende a volver a la normalidad al cabo de una hora. Ambas tienen lugar tanto en sentido positivo como negativo, pero en la oscilación precoz predomina el aumento del ácido ascórbico, mientras que en la oscilación tardía es más frecuente el descenso.

Objeto de nuestros ulteriores experimentos fué aclarar la génesis de las variaciones más arriba descritas.

Conocíamos el papel que juega la convulsión muscular en las alteraciones precoces de muchas constantes humorales en el curso del electrochoque. Quisimos averiguar hasta qué punto este factor extradiencefálico influía sobre la ascorbinemia, máxime sabiendo que el trabajo muscular determina un descenso del ácido ascórbico sanguíneo.

3) Del examen de un lote de sujetos sometidos a electrochoque frustrado y conejos a los que se había administrado un fármaco curarizante, pudimos deducir que el descenso precoz que sufre la ascorbinemia no es de génesis diencefálica, sino que debe atribuirse a la convulsión muscular.

4) Del mismo lote experimental sacamos la conclusión de que el ascenso precoz de la ascorbinemia se debe al estímulo diencefálico, si bien éste no siempre es suficientemente intenso para dar lugar a aquél. Aquí la convulsión muscular suponemos que sólo interviene de modo secundario, exaltando el estímulo central a través del círculo: estímulo diencefálico → convulsión muscular → anoxia tisular — anoxemia — irritación centros diencefálicos.

5) Mediante valoraciones de ácido ascórbico en suprarrenales de conejos sometidos a electrochoques y experimentos de bloqueo del simpático con ergotamina, pudimos demostrar que el ascenso precoz de la ascorbinemia por estímulo diencefálico es debido a una descarga de dicha vitamina por las glándulas suprarrenales y que la vía de dicho estímulo transcurre por el simpático.

6) La determinación de la eliminación horaria de ácido ascórbico por orina, antes y después del electrochoque, nos puso de manifiesto una considerable descarga, tanto en sentido relativo como absoluto, de dicha

vitamina en la primera hora que seguía al estímulo diencefálico. A esta descarga atribuimos el descenso tardío que sufre la ascorbinemia. También pudimos demostrar que esta eliminación urinaria de ácido ascórbico no dependía de la convulsión muscular, pudiendo considerarse de génesis diencefálica pura. Creemos que dicha descarga es debida a un aumento de permeabilidad renal, determinada por estímulo diencefalo-simpático.

7) El ascenso tardío de la ascorbinemia que se observa en un número determinado de casos, es debido a un estímulo lento y persistente de las suprarrenales, de génesis diencefalo-neurovegetativa y quizá también hormonal.

8) Por las conclusiones anteriormente expuestas, vemos que tanto en la fase precoz como en la tardía, después del estímulo diencefálico, se ponen en marcha mecanismos opuestos: en la primera, descarga de suprarrenales que hace aumentar la ascorbinemia, y convulsión muscular, que la hace disminuir; y en la segunda, estímulo suprarrenal tardío y descarga urinaria, que también actúan en sentido opuesto. Según esto, la cifra de ascorbinemia registrada en un momento determinado sólo puede ser la resultante de ambos fenómenos, o sea, su suma algebraica. Por consiguiente, un aumento de la ascorbinemia deberá interpretarse como *predominio* del mecanismo que la hace aumentar, y un descenso como *predominio* del que la hace descender.

9) En un capítulo aparte, investigamos el efecto del estímulo diencefálico sobre las fracciones oxidada y reducida del ácido ascórbico. Estas las expresamos a través de las variaciones del cociente ac. dehidroascórbico/ascórbico.

Este cociente varió en todos los casos, mostrando una oscilación precoz y otra tardía, independientes entre sí. No hubo ninguna relación entre las variaciones de dicho cociente y las que sufre la ascorbinemia total, por lo que supusimos que eran de génesis diferente.

Pudimos demostrar que las oscilaciones del coc. D/A. eran de génesis puramente diencefálica, no interviniendo para nada la convulsión muscular. Las variaciones del cociente se deben a las oscilaciones del tono neurovegetativo en el sentido de vago o simpaticotonía, a que da lugar el estímulo diencefálico. A juzgar por el mencionado cociente, las oscilaciones del tono neurovegetativo comienzan precozmente y siguen manifestándose a la media hora, pero no siguen ninguna norma: a los 5 minutos puede establecerse un estado tanto de vago como de simpaticotonía y ésta puede exacerbarse o invertirse a los 30 minutos.

10) Estas conclusiones fueron obtenidas estudiando 75 sujetos y 10 conejos, con un total de 227 determinaciones de ácido ascórbico en sangre, 50 en orina y 6 en tejido suprarrenales (283 titulaciones de a. a.).

### RESUMEN

Se hace una revisión de los conocimientos sobre la relación entre sistema nervioso y vitamina C. Después de revisar la bibliografía sobre la influencia de los centros diencefálicos en la regulación de las constantes humorales en general, y de citar un trabajo sobre su influencia en la regulación del ácido ascórbico del organismo, se exponen los experimentos propios:

El estímulo diencefálico provoca oscilaciones precoces y tardías de la ascorbinemia. Se estudian los mecanismos responsables de estos cambios y se analizan los factores extradiencefálicos que intervienen en los mismos. Finalmente, se estudia la influencia del estímulo diencefálico sobre el cociente ac. dehidroascórbico/ascórbico.

### ZUSAMMENFASSUNG

Der V. beabsichtigt in dieser Arbeit zu klären, ob das C-Vitamin des Körpers einer zentralen Steuerung untersteht. Zuerts wird in übersichtlicher Form das Schrifttum über C-Vitamin und Zentralnervensystem aufgeführt; die Arbeiten über C-Vitamingehalt des Nervengewebes und Einwirkung des genannten Vitamins auf das Nervensystem sind Zahlreich, dagegen fehlen uns Kenntnisse über die Einwirkung des Nervensystems auf die Ascorbinsäure des Körpers.

V. bespricht im folgenden die zentrale Steuerung verschiedener Blutkonstanten und bezieht sich auf eigene Arbeiten, bei welchen als Zwischenhirnreiz der Elektroschock benutzt wurde.

Im experimentellen Teil der Arbeit wird der Einfluss des Elektroschocks auf den Ascorbinsäuregehalt des Blutes und Urins bei Kranken und Tieren festgestellt. Der Zwischenhirnreiz führt zu Früh- u. Spätschwankungen des Ascorbinsäuregehaltes im Blut und auch zu Änderungen im Urin und Nebenniere. — Im folgenden befasst sich die Arbeit damit, die Mechanismen zu klären, die die Schwankungen des C-Vitamins verursachen und diese im einzelnen zu analysieren. Das letzte Kapitel befasst

sich mit den Schwankungen, die der oxydierte und reduzierte Teil des Vitamins nach. Zwischenhirnreiz durch Elektroschock erleiden.

### SUMMARY

In this paper the author proposes to clear up the question whether the ascorbic acid of the organism is subjected to a central nervous regulation. He exposes, first of all, a revision of the facts known regarding C-vitamin and nervous system; the bibliography concerning ascorbic acid of nervous tissue and the influence of this vitamin upon the central nervous system is very rich indeed. On the other hand, there are no treatises concerning the influence of the central nervous system upon the vitamin-content of organism;

The author refers subsequently to the central regulation of numerous humoral constants and mentions his own work, in which he uses electroshock as diencephalic stimuli.

In the experimental part of his paper he determines the influence of electroshocks upon the ascorbic acid contents of blood in patients and animals. The diencephalic stimulus leads to early and late oscillations of ascorbinaemia and also to variations in the vitamin content in urine and suprarenal glands. The author, subsequently, studies the mechanisms responsible for these oscillations. The last chapter deals with the oscillations suffered by oxidized and reduced fractions of ascorbic acid, due to diencephalic stimulus by electroshock.

### Bibliografía

1. CARTIER, cit. por Stepp, W. y col. Die Vitamine u. ihre klinische Anwendung. Edit. Enke. Stuttgart. 1939.
2. HOLST, FROELICH, J. Hyg. 7.634. 1907; Z. f. Hyg. Infk. 72. 1. 1912. Citado por Velázquez, Terapéutica. Edit. Martín. Avila, 1939.
3. WAUGH, KING. J. Biol. Chem., 97, 325, 1932. Cit. por Velázquez, etc.
4. TILLMAN, HIRSCH. Bioch. Z. 250, 312, 1932. Cit. por Velázquez, etc.
5. SZENT-GYOERGY, SVIRBELY. Nature. 129, 576, 1932. Cit. por Velázquez, etc.
6. REICHSTEIN. Helv. Chim. Acta. 17, 311, 1934. Cit. por Stepp, etc.
7. MORATO, X. Cit. por Furtado, D. Vitaminas e neuroavitaminosis. Edit. Libr. Luso-Esp. Lisboa, 1946.
8. SZENT-GYOERGY, S. Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex. Bioch. J., 22, 1387, 1928.
9. GOUGH, J., ZILVA, S. The silver nitrate staining reaction for ascorbic acid in the adrenal, pituitary and ovary of various species of animals. Bioch. J., 27, 1279, 1933.

10. GOUGH, J. Vitamin C in the human pituitary. *Lancet*, I, 1279, 1934.
11. GIROUD, A., LEBLOND, C. La vitamine C dans l'hypophyse. *C. R. S. B.*, 116, 629, 1934.
12. WESTERDAARD, B. Vitamin C in the adrenal glands and the hypophysis cerebri of the ox. *Bioch. J.*, 28, 1212, 1934.
13. OLLIVIER, H. La vitamine C: sa détection par la méthode histochimique au niveau du système nerveux. Tesis Doctoral. Marsella, 1939.
14. KALMIN, V. Ueber die Bestimmung des Gehalts an C-Vitamin im menschlichen Gehirn mittels der Zahntestmethode. *Klin. Wchschr.*, 1, 93, 1937.
15. GLICK, D. The chemical determination of minute quantities of vitamin C. *J. Biol. Chem.*, 109, 433, 1935.
16. GLICK, D., BISKIND, G. The histochemistry of the hypophysis cerebri. The quantitative distribution of vitamin C. *J. Biol. Chem.*, 110, 583, 1935.
17. GIROUD, A., LEBLOND, C., RATSIMAMANCA, A. L'acide ascorbique ou vitamine C dans les différentes parties de l'hypophyse. *C. R. S. B.*, 118, 1311, 1935.
18. PHILLIPS, P., STARE, F. The distribution of a reducing substance (vitamin C) in the tissues of fluorine fed cows. *J. Biol. Chem.*, 104, 351, 1934.
19. EULER. Cit. por (17).
20. WACHHOLDER, K. Inwieweit sind die Vitamine und zumal das Vitamin C fuer den Neurologen und Psychiater von Interesse?. II. Physiologie und Pathophysiologie des Vitamin-C-Huushaltes. *F. Neur.*, 10, 17, 1938.
21. PLAUT, BUELOW. Weitere Untersuchungen ueber das Vitamin-C im Gehirn und im Liquor cerebrospinalis. *Z. f. Neur.*, 152, 84, 1935.
22. BESSEY, O., KING, C. The distribution of vitamin C in plant and animal tissues and his determination. *J. Biol. Chem.*, 103, 687, 1933.
23. MELKA, J. Ueber den Askorbinsaeuregehalt in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems u. in peripheren Nerven. *Pfl. Arch.*, 237, 216, 1936.
24. DIEHL, F., NEUMANN, H. Vitamin-C-Gehalt des menschlichen Gehirns unter besonderer Beruecksichtigung der vegetativen Zentren. *Klin. Wchschr.*, 1, 418, 1935.
25. PLAUT, BUELOW, M. Die Liquoruntersuchungen zur Feststellung von C-Hypovitaminosen. *Klin. Wchschr.*, I, 276, 1935.
26. PLAUT, O., BUELOW, M. Vergleichende Untersuchungen ueber den C-Vitamin (Askorbinsaeure) gehalt im Blut u. im Liquor cerebrospinalis. *Hoppe-Seyl.*, 236, 241, 1935.
27. JETTER, BUMBALO. *Proc. Soc. Ex. Biol.*, 38, 164, 1938. Cit. por Bicknel y Prescott. "The vitamins in Medicine". Ed. Heinemann. London, 1946.
28. CASTEX, SCHEINGART. *Prensa Med. Arg.*, 27, 905, 1940. Cit. por Bicknel, etc.
29. KASAHARA. Studien ueber den Vitamin-C-gehalt im Liquor. *Z. f. Neur.*, 157, 147, 1937.
30. WORTIS, LEIBMANN. *J. A. M. A.*, 110, 1896, 1936. Cit. por Bicknel, etc.
31. PLAUT, O., BUELOW, M., PRUCKNER, H. Chemische und spektrographische Vergleichsuntersuchungen ueber den C-Vitamingehalt des Gehirns. *Liquor cerebrospinalis u. Serum. Hoppe-Seyl.*, 234, 131, 1934.
32. Véase (23).
33. YAVORSKI, M., ALMADEN, Ph., KING, C. The vitamin C content of human tissues. *J. Biol. Chem.*, 106, 525, 1934.
34. PLAUT, O., BUELOW, M. Ueber den Vitamin-C-gehalt des Gehirns und der Cerebrospinalfluessigkeit in Abhaengigkeit vom Lebensalter. *Klin. Wchschr.*, II, 1244, 1934.
35. MARINESCU. *Bull. Acad. Med. Roum.*, 1936. (Cit. por Uzan, Le viellard, ses carences en vitamines. Tesis Doctoral. Paris, 1938).
36. REIP, ROSEN, ZIEGLER. *J. Ment. Scien.*, 86, 531, 1940. Cit. por Biecknel y Prescott. *The vitamins in Medicine*. Edit. Heinemann. Londres, 1946.
37. MALMBERG, EULER. C-Vitamin im Gehirn nach verschiedener C-Vitaminzufuhr. *Hoppe-Seyl.*, 235, 97, 1935.
38. NESPOR. *Arch. Intern. Phys.*, 45, 128, 1937. Cit. por Wachholder (20).

- 39 GIROUD, A., RATSIMAMANG, A., RABINOVICH, CHALOPIN. Comportement particulier de l'acide ascorbique de l'hypophyse. C. R. S. B., 124, 41, 1937.
- 40 HOLMBERG. Skand. Arch. Phys., 80, 193, 1938. Cit. por Bicknel y Prescott. The vitamins in medicine. Edit. Heinemann. Londres, 1946.
- 41 MAZZA, LENTI. Arch. sc. biol., 24, 203, 1938. Cit. por Rondoni. Biochimica. T. II, pág. 960, Edit. U. T. E. Torino, 1945
- 42 MAZZA, MALAGUZZI-VALERI. Arch. sc. biol., 21, 443, 1935. Cit. por B. Rondoni, etc. T. II., página 960.
- 43 HAMME. Studien ueber die Biologie des C-Vitamins mit besonderer Beruecksichtigung des KH-Stoffwechsels. Acta Ped., 28, 259, 1941. Cit. por Bicknel y Prescott. "The vitamins in Medicine". Edit. Heinemann. Londres, 1946.
- 44 SYLVEST. The effect of ascorbic acid on the carbohydrate metabolism. Acta Med. scand., 10, 183, 1942. Cit. por Bicknel, etc.
- 45 STQIESCU. Action de l'acide ascorbique sur le metabolisme des hydrocarbones. Bull. Ac. Med. Roum., pág. 709, 1936.
- 46 STEPP, W., SCHRODER, H., ALTENBURG, E. C-Vitamin und Blutzucker. Klin. Wchschr., I, 933, 1935.
- 47 BORCHI. Bioch. ter. sper., 14, 1927. Cit. por Bicknel y Prescott. The vitamins in Medicine. Edit. Heinemann. Londres, 1946.
- 48 SECHER, K. The bearing of the acid ascorbic content of the blood on the course of the blood sugar curve. Acta Med. Scand., 110, 255, 1942. Cit. por Bicknel, etc.
- 49 HJOERTH. The influence of vitamin-C on carbohydrate metabolism. Acta Med. Scand., 105, 67, 1940. Cit. por Bicknel, etc.
- 50 RATSIMAMANGA, R. Rapport de l'acide ascorbique et de l'activité musculaire. C. R. S. B., 126, 1134, 1937.
- 51 FISCHBACH, H., TEERBRUEGGEN, A. Vitamin- C und Leberglykogen. Klin. Wchschr., II, 1125, 1937.
- 52 BANERJEE. Relation of scurvy to glucose tolerance test, liver glucogen and insulin content of pancreas of guinea-pig. J. Phys. Chem., 168, 207, 1947.
- 53 FOMIN. Studium physikalisch-chemischer Prozesse im Nervengewebe. Ukr. Bioch. Z., 29, 879, 1936. Cit. por Wachholder (20).
- 54 NERGER. Ueber den Einfluss der Narkose auf den Gehalt der Organe an Gluthation und Askorbinsaure. Tesis Doctoral. Rostock., 1937. Cit. por Wachholder (20).
- 55 PLAUT, F., BUELOW, M. Untersuchungen ueber den Einfluss von Narkotika auf den C-Vitamingehalt des Liquor cerebrospinalis und Gehirns. Klin. Wchschr. II., 1716, 1935.
- 56 ABDERHALDEN, WERHEIMER. Pflueg. Arch. 91, 263, 1921. Cit. por (20).
- 57 AHLGREN. Avitaminose und Gewebeatmung. Skand. Arch. Phys. 44, 186, 1923.
- 58 CHAUCHARD, P. Mise en evidence des propriétés excitantes de l'acide ascorbique vis-a-vis du système nerveux. C. R. S. B., 135, 1574, 1941.
- 59 CHAUCHARD, P. Les variations de l'excitabilité nerveuse dans l'avitaminose C du cobaye. C. R. S. B., 137, 135, 1943.
- 60 MONAUNI. Psychische Erkrankungen und Vitamin-C-Spiegel im Liquor. Klin. Wchschr., II, 1036, 1937.
- 61 AUSTREGESILO. Rev. Neur., 2, 30, 1914. Cit. por Austregesilo y De Mello, Vitaminas y sistema nervioso. Edit. Salvat, Barcelona, 1948.
- 62 HESS, A. Focal degeneration of the lumbar cord in a case of infantile scurvy. J. Inf. Dis., 23, 438, 1918. Cit. Langworthy: Nervous manifestation in infantile scurvy. Bull. J. Hopkins H., 51, 117, 1932.
- 63 MEYER, MCCORMICK. Cit. por Langworthy: Nervous manifestations of infantile scurvy. Bull. J. Hopkins H., 51, 117, 1932.
- 64 FARMER. Some aspects of vitamin C metabolism, Fed., 3, 179, 1944. Cit. por Bicknel y Prescott: The vitamins in medicine. Edit. Heinemann, Londres, 1946.
- 65 GRANDE, PERALTA. Avitaminosis y sistema nervioso. Edit. Servet, Barcelona, 1941.

66. ALTMANN. Ueber Veraenderungen des Zentralnervensystems bei C-Hypervitaminose. *Klin. Wchschr.*, II, 1003, 1937.
67. Véase (60).
68. GANDER, NIEDERBERGER. *Muench. med. Wchschr.*, II, 1386, 1936. Cit. Por Bicknel y Prescott: *The vitamins in medicine*. Edit. Heinemann, Londres, 1946.
69. MARTINI, BONSIGNORE, PINOTTI. Acido ascorbico e deidroascorbico nello scorbuto sperimentale. *Quad. della nutr.*, 2, 233, 1935. Cit. por (71).
70. COPELLO, F. Contributo allo studio del tono neurovegetativo nel rachitismo. Cit. por (71).
71. MICHETTI, G., BARTOLINI, B., RONCALLO, E. Il rapporto acido deidroascorbico-acido ascorbico nella clinica. Sue relazioni col sistema nervoso autonomo. *Minerva Médica*, 30, 549, 1939.
72. COPELLO, F. *Bioch. e ter. sper.*, 22, 1935. Cit. por (71). Errata: Las cifras 70 y 72 deben invertirse.
73. GUASSARDO. *Riv. Clin. Ped.*, 1932. Cit. por (71).
74. CABITO. *La pediatria*, 42, 1934. Cit. por (71).
75. TEPATTI. *Riv. Clin. Ped.*, 8, 1938. Cit. por (71).
76. MOHR. Cit. por Pi-Suñer. *Sistema neurovegetativo*. Edit. Uteha, México, 1947, pág. 219.
77. MAUTHNER, A. *Zur Pathologie und Physiologie des Schlafes*. *Wien. med. Wchschr.*, 40, 961, 1890. Cit. por Fulton: *Fisiología del sistema nervioso*. Edit. Aalanta, México, 1941, página 225.
78. RICHTETI, C. Contributo allo studio dei gliomi cerebrali. *Pat. ner. ment.*, 8, 241, 1913. Cit. por Fulton, etc.
79. BABINSKI, J. *Tumeurs du corps pituitaire avec arrêt du developpement*. *Rev. Neur.*, 8, 531, 1900. Cit. por Fulton, etc.
80. FROELICH, G. Ein Fall von Tumor der Hypophyse ohne Akromegalie. *Wien. Klin. Rdsch.*, 15, 883, 1901. Cit. por Fulton, etc.
- 81-102. Cit. Por Pi-Suñer. *Sistema neurovegetativo*. Edit. Uteha, México, 1947, págs. 218-222.
103. ROSENOW, G. *Zschr. f. exp. Med.*, 64, 452, 1929. Cit. por Hortling: *Acta med. scand. Supl.*, 201, 1947. The influence of electric shock on the leukopoiesis and the erythropoiesis.
104. DELAY, J., SOULARIAC, A. En Delay, J.: *L'electrochoc et la psycho-physiologie*. Edit. Masson, 1946, pág. 31.
105. DELMAS-MARSALE, P. P. *Origine du syndrome humoral de l'electrochoc*. *Presse med.*, 28, 334, 1944.
106. DILL, TALBOT, EDWARDS. Cit. por Delay, J.: *L'electrochoc et la psycho-physiologie*. Edit. Masson, París, 1946.
107. BATALLER, T. Nuevas aportaciones al conocimiento del modo de acción del electrochoc. *Rev. Esp. Oto-Neur. oft.*, 26, 1946. / *Med. Esp.*, 110, 1948.
108. BARCROFT, J. *J. Phys.*, 79, 1935. Cit. por (107).
109. HILL. *Muscular movement in man*. Edit. McGraw-Hill, New York, 1927. Cit. por (107).
110. E. LOW MAUS. Influencia del electrochoc sobre el cuadro leucocitario. *Med. Clin.*
111. KATZENELBOGEN, S., BAUR, A., CAINE, A. *Proc. Am. Neur. Ass.*, 70, 51, 1944. Cit. or Hortling: The influence of electric shock and adrenalin injections on the leukopoiesis and the erythropoiesis. *Acta med. scand. Supl.*, 201, 1948.
112. VOLPE. Cit. por Padovani: *Cure moderne delle malattie mentale*. Turín, 1949.
113. EMMENIE, v. EKELEN. The chemical determination of vitamin C. with removal of interfering reducing and coloured substances. *Bioch. J.*, 28, 1153, 1934.
114. BIRCH, HARRIS, RAY. A microchemical method for determining the hexuronic acid. *Bioch. J.*, 27, 590, 1933.
115. WIEDENBAUER, SCHNEIDER. Die Bestimmung von reduzierter und Gesamtascorbinsaeure im Blutplasma. *Klin. Wchschr.*, II, 1694, 1938.
116. JIMÉNEZ DÍAZ, C. *Lecciones de Patología médica*. Tomo III, pág. 821. Edit. Cient. Med., Barcelona, 1939.

117. GSTRNER. Métodos físico-químicos para la determinación de vitaminas, pág. 173. Edit. Marín, Barcelona, 1944.
118. DOBSZAY. Orvosi Hetilap. 3, 315, 1942. Determination of ascorbic acid in urine. Cit. en Exc. Med. Secc., II, 1, 67, 1948.
119. JETZLER, NIEDERBERGER. Zur Methodik der Askorbinsäurebestimmung im Urin. Klin. Wchschr., 1, 710, 1936.
120. v. EEKELEN. Acta brev. Neerl. Phys., 7, 68, 1397. Cit. por (117).
121. v. EEKELEN. Cit. por Bicknel y Prescott: The vitamins in medicine. Edit. Heinemann, Londres, 1946, pág. 521.
122. HAMEL. Ueber die Vitamin-C-Bilanz des Menschen. Klin. Wchschr., II, 1105, 1937.
123. JETZLER, HAFFNER. Vitamin-C-Bedarf bei einmaliger sportlicher Leistung. Wien. med. Wchschr., 12, 332, 1939.
124. HUSZAK. Zur Chemie des Nebennierenmarkes Noppe-Seilers. Z., 222, 229, 1933.
125. HARRIS, RAY. Vitamin C in the suprarenal medula. Bioch. J., 27, 2006, 1933.
126. McLEOD. Cit. por Pi-Suñer: Sistema neurovegetativo. Edit. Uteha, México, 1947, pág. 390.
127. HOUSSAY, MOLLINELLI. Cit. por Pi-Suñer: Sistema neurovegetativo. Edit. Uteha, México, 1947, pág. 390.
128. BARD. Cit. por Pi-Suñer: Sistema neurovegetativo. Edit. Uteha, México, 1947, pág. 216.
129. MAGOUN, RANSON, HETHERINGTON. Cit. por Pi-Suñer: Sistema neurovegetativo. Edit. Uteha, México, 1947, pág. 216.
130. DELAY, J., SOULARIAC, A. Etude experimentale de l'hyperglycemie consecutive a l'epilepsie electrique du rat. C. R. S. B., 138, 490, 1944.
131. VAN BOGAERT. Cit. por Pi-Suñer: Sistema neurovegetativo. Edit. Uteha, México, 1947, página 216.
132. HARRIS, RAY, ABASSY. Diagnosis of vitamin C subnutrition by urine analisis. Lancet. ii., 1399. Cit. por Bicknell y Prescott: The vitamins in Medicine. Edit. Heinemann, Londres, 1946.
133. MAGNUS, HOFFMAN, CABBE. Cit. por Pi-Suñer: Sistema neurovegetativo. Edit. Uteha, México, 1947, pág. 318.
134. HARA, KAJIKAWA, GELLHORN. Cit. por Pi-Suñer, etc., pág. 318.
135. SAYERS. Effect of adrenotropic hormone on ascorbic and cholesterol content of the adrenal. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 55, 238, 1944. Cit. por Bicknell y Prescott: The vitamins in Medicine. Edit. Heinemann, Londres, 1946, pág. 492.
136. DELAY, J., SOULAIRAC, A., BOITELLE, A. Etude pharmacodynamyque de l'action neurovegetative de l'electrochoc. Ann. méd. phys., 2, 383, 1944.