

Difusión simultánea de inositol y manitol en cerebro de rata *

C. Font¹, M. García-Campos², A. J. Hansen, E. Siemkowicz y A. Gjedde

Medical Physiology Department A
The Panum Institute
University of Copenhagen, Denmark

(Recibido el 5 de diciembre de 1980)

C. FONT, M. GARCIA-CAMPOS, A. J. HANSEN, E. SIEMKOWICZ and A. GJEDDE. *Simultaneous Diffusion of Inositol and Mannitol, in Rat Brain*. Rev. esp. Fisiol., 38, 317-320. 1982.

The diffusion of both inositol and mannitol has been determined simultaneously by the integral bolus method in rat brain. The permeability constant (K_{in}) of inositol averaged $0.27 \pm 0.02 \text{ ml} \cdot (100 \text{ g})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ or $4 \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ at a cerebral capillary surface area of $100 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. The permeability of mannitol was $0.08 \pm 0.01 \text{ ml} \cdot (100 \text{ g})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ or $1 \times 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$. Neither glucose nor galactose affected the inositol permeability. Hypoglycemia increased somewhat the K_{in} value for mannitol. The basal ganglia showed an increase K_{in} for both substrates as compared with those obtained for cortex, temporal and parietal tissues.

El inositol es un substrato que se encuentra en el cerebro de rata doscientas veces a mayor concentración que en el plasma (9). Esto indica que existe una difusión facilitada para el substrato desde el plasma hasta el cerebro, atravesando

la barrera hematoencefálica (BHE), síntesis local, o ambos mecanismos. Su función se ha asociado a la mielinización.

Para dilucidar el mecanismo que explica su alta concentración en el cerebro, hemos estudiado las constantes de permeabilidad (K_{in}) de inositol y de manitol, inyectando los dos isótopos simultáneamente en la vena femoral. Se extraen muestras por la arteria del rabo. El K_{in} se determina por la técnica de muestras dobles (6).

* Parte de este trabajo ha sido presentado en la International Society for Neurochemistry, Satellite Meeting, Birmingham, U. K., 12-15 septiembre 1981.

Dirección actual:

1. Paseo Menéndez y Pelayo, 29, 1.º C, Castro Urdiales, Santander. A quien debe dirigirse toda la correspondencia.

2. Servicio Especial de Urgencias, Ambulatorio de la S.S. Pompeyo Pérez de Blas, Sestao, País Vasco.

Material y métodos

Se han utilizado ratas Wistar de 300 ± 14 g de peso y se ha seguido el método ya descrito (3, 5). Sólo se han utilizado: el tejido temporal y parietal derechos, el

córtex y los ganglios basales. Se han considerado solamente aquellos experimentos que se efectuaron a 760 torr. La bomba de extracción (Harvard Apparatus mod. 940) fue calibrada con aceite mineral.

Los isótopos H^3 inositol y C^{14} manitol fueron adquiridos a New England Corporation, Alemania. La concentración de glucosa fue determinada por el método de la glucosa-oxidasa (2). La determinación del K_{in} se realizó de acuerdo con BRADBURY *et al.* (1).

Resultados y Discusión

La figura 1 resume los resultados. La tabla I enumera las constantes que se han seguido durante los experimentos. El rendimiento cardíaco ha sido estimado en $78,2 \pm 2,3$ ml/min. El flujo sanguíneo cerebral se calculó en $129 \pm 7,6$ ml \cdot (100 g) $^{-1} \cdot$ min $^{-1}$. La pendiente inicial de la curva representa la permeabilidad celular de los substratos a nivel de la BHE de la rata. Estos valores son compatibles con la permeabilidad para moléculas hidrofílicas del tamaño del inositol y de manitol. Ambos substratos están sujetos a cambios bioquímicos en el plasma.

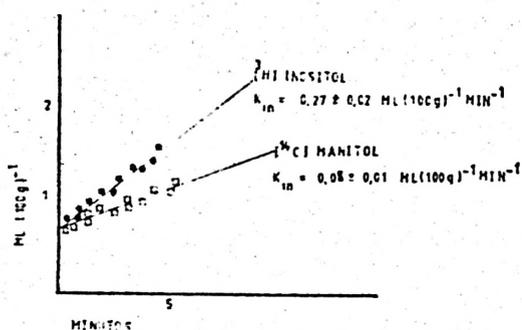


Fig. 1. Constantes de difusión (K_{in}) de $[H^3]$ inositol y de $[C^{14}]$ manitol a nivel de la BHE de la rata.

Cada punto representa tres experimentos. La pendiente de la curva expresa el K_{in} . La ordenada indica el volumen plasmático del cerebro y la abscisa, el tiempo. (●) inositol. (□) manitol.

Tabla I. Constantes observadas durante los experimentos.

Tensión arterial	100 ± 3 mm Hg
Hematocrito	44 ± 2 %
P_{CO_2}	33 ± 2 mm Hg
P_{O_2}	130 ± 15 mm Hg
pH	$7,47 \pm 0,02$
Concentración de glucosa (sangre arterial)	$9,1 \pm 0,1$ mMol
Temperatura rectal	37° C

Los tiempos de extracción son: 20 s, 30 s, 1 min, 2 min y 5 min. En este intervalo de tiempo no existe reflujo ni efectos de Taylor (4). La difusión axial se descarta. Los substratos no son metabolizados ni por los eritrocitos ni por el riñón.

Los valores del K_{in} para el manitol difieren de los ya publicados por otros autores (10). Estos siguen una metodología diferente: inyectan el bolo de isótopos en la arteria carótida, lo cual conduce a un incremento en la presión cerebral (3). Además, la escuela de Oldendorf asume que se requieren 15 s para que el isótopo pueda recorrer toda la circulación cerebral. De esta manera, el tiempo de extracción comenzaría después de 15 s.

En el método ensayado aquí, los isótopos se inyectan en menos de 1 s por la vena femoral. Asumimos que en 1 s los substratos recorren toda la circulación cerebral (7, 8).

Siendo el peso molecular del inositol de mayor peso que la del manitol, su K_{in} a nivel de la BHE de la rata es mayor también. Esto sugiere que existe una facilitación para la difusión del inositol. Sin embargo, considerando su alta concentración en el cerebro, no puede descartarse la síntesis local. La hipoglucemia incrementó el K_{in} para el manitol. Datos no publicados indican que la hipoglucemia

incrementa el K_{in} para la galactosa a nivel de la BHE de la rata. Los ganglios basales muestran un K_{in} mayor para los substratos aquí estudiados.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Medical Research Council (Dinamarca) su generosa ayuda, y a los Dres. Christian Crone y Magnus Bundgaard por sus comentarios durante la preparación del manuscrito.

Resumen

Se determina la difusión de inositol y de manitol simultáneamente a nivel de la BHE de la rata, mediante el método integral de la inyección de un bolo en la vena femoral. La constante de permeabilidad (K_{in}) del inositol es de $0,27 \pm 0,02 \text{ ml} \cdot (100 \text{ g})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ o de $4 \times 10^{-7} \text{ cm} \times \text{s}^{-1}$, para una superficie capilar de $100 \text{ cm}^2 \times \text{g}^{-1}$. La permeabilidad para el manitol es de $0,08 \pm 0,01 \text{ ml} \times (100 \text{ g})^{-1} \times \text{min}^{-1}$ o de $1 \times 10^{-7} \text{ cm} \times \text{s}^{-1}$. Ni la glucosa ni la galactosa afectaron la permeabilidad del inositol. La hipoglucemia incrementó algo el valor del K_{in} para el manitol. Los ganglios basales mostraron un notable incremento en los valores

del K_{in} para ambos substratos al compararlos con el cortex, el tejido temporal y parietal derechos.

Bibliografía

1. BRADBURY, M., PATLACK, C. S. y OLDENDORF, W. H.: *Am. J. Physiol.*, **229**, 1110-1115, 1975.
2. CHRISTENSEN, N. J.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **18**, 379-384, 1967.
3. GJEDDE, A., HANSEN, A. J. y SIEMKOWICZ, E.: *Acta Physiol. Scand.*, **108**, 321-330, 1980.
4. GJEDDE, A.: *Acta Physiol. Scand.*, **108**, 331-339, 1980.
5. GJEDDE, A.: *J. Neurochem.*, **36**, 1463-1471, 1981.
6. GOULDING, K. H.: En «Principles and Techniques of Practical Biochemistry» (Williams, B. L., Wilson, K., eds.). Edward Arnold Pub., Londres, 1975, pp. 170-198.
7. HANSEN, A.: *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. **473**, 581, 1979.
8. HANSEN, A. J., GJEDDE, A y SIEMKOWICZ, E.: *Acta Physiol. Scand.*, **105**, 69A, 1979.
9. SHERMAN, W., STEWART, M., KURIEN, M. y GOODWIN, S. L.: *Biochim. Biophys. Acta*, **158**, 197-205, 1968.
10. SISSEN, W. B. y OLDENDORF, W. H.: *Am. J. Physiol.*, **221**, 214-217, 1971.

