

Instituto de Fisiología – Barcelona
Prof. J. Jiménez-Vargas

Modificaciones del EEG producidas por el ion tetraetilamonio

J. Jiménez-Vargas y M. Molins

(Recibido para publicar el día 23 de junio de 1950)

Es bien conocida la acción convulsivante del ion amonio. El tetraetilamonio, a dosis mortales, por vía endovenosa provoca incoordinación y temblor como fase previa a la parálisis flácida (Gruhzt y colab.) (2), pero no parece que se hayan observado verdaderos efectos convulsivantes. Nosotros, sin embargo — según investigaciones aun no publicadas —, inyectando el TEA por vía intracisternal, vemos siempre intensas convulsiones que, dadas nuestras condiciones experimentales, es lógico suponer que obedecen a la acción directa de la droga sobre los centros cerebrales. Por eso hemos creído interesante investigar las manifestaciones electroencefalográficas de la acción del TEA, teniendo en cuenta que en la bibliografía consultada no hemos encontrado referencias sobre estos efectos.

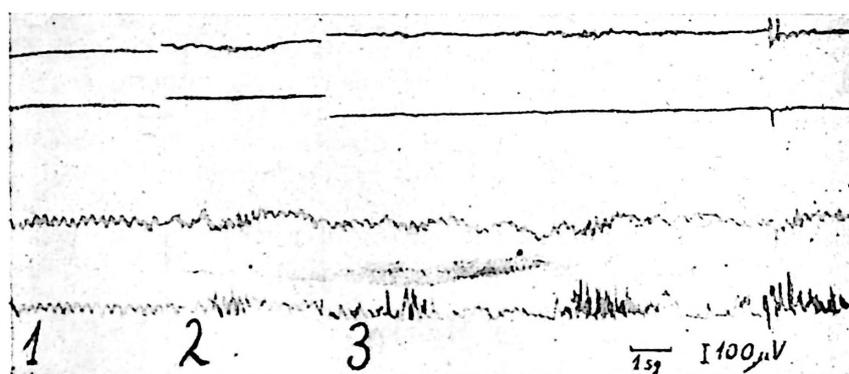
Métodos

Efectuamos nuestras experiencias en conejos, sin anestesia y administrando una dosis de curare suficiente para impedir las contracciones musculares, registrando el EEG por medio de electrodos en contacto directo con la corteza. Observamos comparativamente los efectos de la inyección intravenosa y subaracnoidea, procediendo del siguiente modo: Inyectamos al animal por vía intravenosa el TEA en la cantidad capaz de producir intensas manifestaciones circulatorias, en el límite de la dosis mortal. Cuando ha pasado tiempo suficiente para que desaparezca el efecto de la sustancia, inyectamos de nuevo por vía intracisternal la cantidad adecuada para que la sustancia alcance en el líquido cefalorraquídeo una concentración aproxi-

inadadamente igual a la que debería tener con la inyección intravenosa anterior. Luego se van repitiendo inyecciones intracisternales a dosis crecientes, separadas por los intervalos necesarios para que se haya normalizado la gráfica eléctrica, hasta obtener marcados efectos electroencefalográficos.

Resultados

La inyección subaracnoidea, en cantidad suficiente para alcanzar en el líquido céfalorraquídeo una concentración prácticamente igual a la de una fuerte dosis endovenosa, produce efectos en el EEG que apenas se diferencian de los obtenidos con la inyección endovenosa, aunque a veces la inyección cisternal provoca modificaciones de la gráfica algo más acentuadas. Cuando la inyección intracisternal llega a provocar alteraciones de EEG muy evidentes y duraderas, la concentración de la sustancia en líquido céfalorraquídeo es siempre superior a la que podríamos lograr por vía intravenosa con cantidades evidentemente superiores a la dosis mortal.



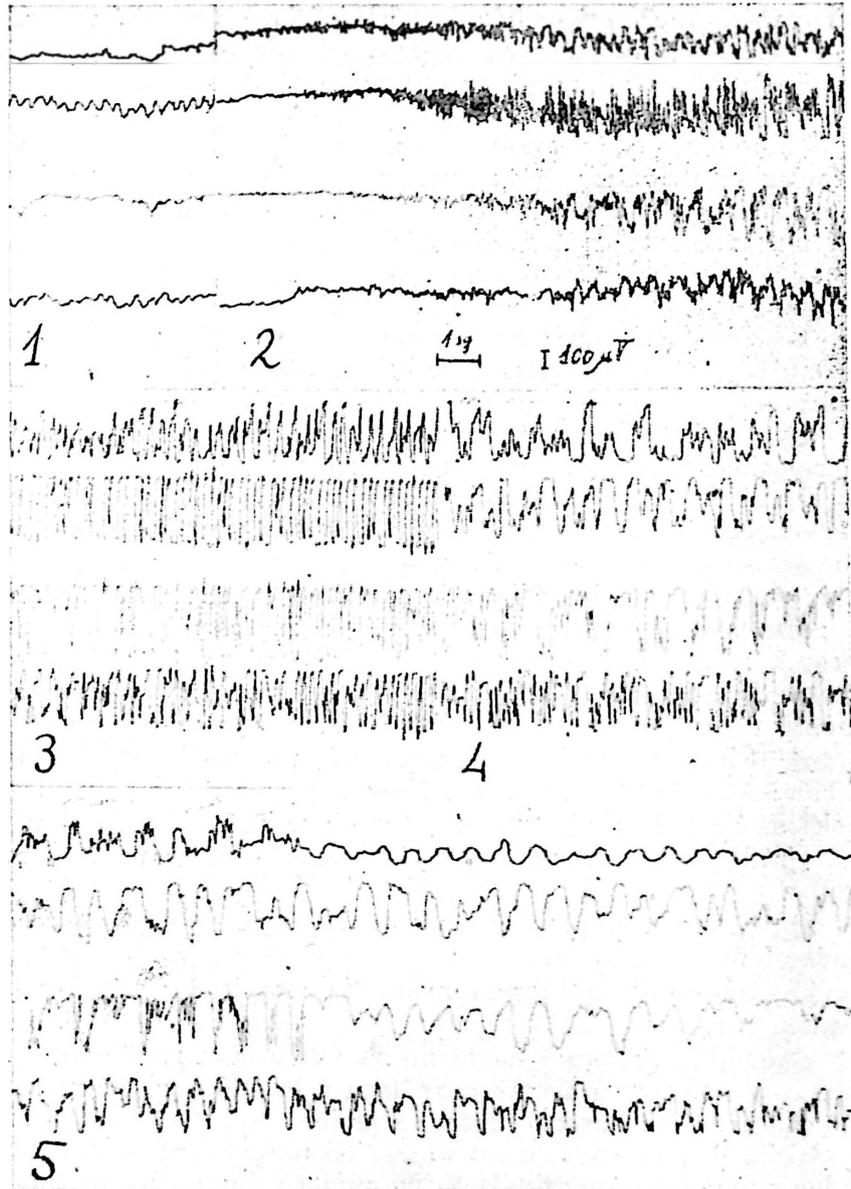
Gráfica 1

Las modificaciones del EEG observadas se caracterizan por la aparición de descargas de potenciales de mayor amplitud y frecuencia que el ritmo espontáneo. En las siguientes gráficas representamos estos resultados.

Gráfica 1. — Derivaciones monopolares. De arriba abajo, frontal izquierda, frontal derecha, occipital izquierda y occipital derecha.

1) Ondas de frecuencia 4/seg. en todas las derivaciones. Amplitud alrededor de 70 microvoltios en las derivaciones occipitales y mucho más baja en las frontales.

2) La inyección intravenosa de bromuro de TEA — 60 mgrs. por Kgr. — provoca la aparición de cortas descargas de ondas más amplias, más de 100 microvoltios y de frecuencia 10/seg. Se registran descargas de este tipo separadas por in-



Gráfica

tervalos variables desde 4 segundos hasta más de un minuto, que progresivamente disminuyen de amplitud y frecuencia hasta que la gráfica recupera sus características anteriores a la inyección al cabo de una hora aproximadamente.

Calculando la dilución de la cantidad inyectada en el volumen total de sangre y líquidos intersticiales, resulta una concentración aproximada de 1/5.000 que es la que suponemos que debe haber alcanzado en el líquido céfalorraquídeo.

3) Inyección intracisternal de TEA al 1/5.000. Produce modificaciones en la gráfica del mismo tipo que la dosis anterior aunque algo más marcadas. Frecuencia 12/seg. y amplitud algo mayor que en la gráfica anterior. Se repiten las descargas de un modo muy análogo, separadas al principio por intervalos de 2 a 3 seg. Se van distanciando progresivamente hasta que la gráfica se normaliza pasada una hora y media de la inyección.

Gráfica 2. — Derivaciones monopolares. De arriba abajo, frontal derecha, occipital derecha, frontal izquierda y occipital izquierda.

1) Gráfica de control. Frecuencia entre 3 y 4/seg. en las derivaciones occipitales; 5/seg. en las frontales.

2) Inyección subaracnoidea de 1 c. c. al 1^o/100 en el hemisferio derecho a nivel del parietal. Se observa un inmediato aumento de frecuencia — 12/seg. — en todas las gráficas. Coincide con aumento inmediato de amplitud en el frontal derecho y reducción simultánea de la amplitud en todas las derivaciones. A los 3/seg. aumenta otra vez la amplitud en el lado derecho con la misma frecuencia. Dos segundos después el aumento de amplitud se generaliza a todas las derivaciones.

3) Sigue acentuándose el carácter paroxístico de los potenciales que alcanza una amplitud superior a los 300 microvoltios. Se reduce algo la frecuencia que pasa de 12 a 6 u 8. La gráfica conserva estas características durante unos 3 minutos.

4) Se retrasa progresivamente la frecuencia y aparecen ondas lentas y amplias.

5) Disminuye progresivamente la amplitud de las ondas lentas.

Cuando la gráfica todavía no ha vuelto a normalizarse, se presenta una nueva descarga análoga a la anterior. Se repiten las descargas de duración muy variable.

El animal muere a las 3 horas, después de presentar acusadas irregularidades de la frecuencia cardíaca que tomamos como signo de la acción tóxica sobre los centros bulbares.

Discusión

Investigaciones electroencefalográficas efectuadas con el cloruro de amonio (Ajmone-Marsan y colab.) (1) han permitido observar modificaciones comparables a las que produce la estricnina. Estos autores suponen que la acción convulsivante es secundaria al trastorno circulatorio. Nuestros resultados no nos permiten aceptar esta interpretación para explicar los efectos del TEA sobre EEG. Con cantidades intravenosas suficientes para provocar una grave hipotensión, las modificaciones electroencefalográficas son poco apreciables. En cambio, los efectos sobre el EEG son notablemente intensos con dosis grandes, inyectando directamente en líquido céfalorraquídeo, pero que — teniendo en cuenta lo que hemos observado en perros — no producen efectos circulatorios inmediatos y sólo al cabo de un cierto tiempo conducen a la parálisis respiratoria. El hecho de que aparezcan las convulsiones de una manera inmediata, cuando la sustancia se inyecta en el líquido céfalorraquídeo es una razón suficiente para aceptar una acción directa del TEA sobre los centros cerebrales.

Es de interés que apenas haya diferencias entre el efecto de fuertes dosis intravenosas y de inyecciones intracisternales a concentraciones equivalentes en el líquido céfalorraquídeo, porque esto parece significar que no hay diferencias cualitativas entre una y otra vía de administración. Por otra parte, según hemos podido observar nosotros en perros, dosis que son fuertemente hipotensoras cuando se dan por vía endovenosa, prácticamente no modifican la presión arterial cuando se inyectan en el líquido céfalorraquídeo. Esto puede corresponder a que la absorción es más lenta por vía cisternal, pero también sugiere — y esto es lo más probable — una notable afinidad de la sustancia para el tejido encefálico que rápidamente la fijaría.

Resumen y conclusiones

Se investiga experimentalmente el efecto del tetraetilamonio sobre el electroencefalograma en conejos sin anestesia y curarizados. Se ensaya comparativamente la inyección endovenosa y la inyección directa en el líquido céfalorraquídeo. Los resultados obtenidos demuestran que la sustancia ejerce una acción directa sobre los centros encefálicos que da lugar a la aparición de potenciales paroxísticos en el electroencefalograma.

Summary

The authors investigate in rabbits curarized and without anaesthesia the electroencephalographic effects of tetraethylammonium. They observe that the endovenous injection at the maximum doses tolerable produces only slight modifications, characterized by discharges of waves of greater amplitude and frequency than in the control graphic. They essay comparatively the effect of the intracisternal injection of TEA in the quantity just necessary to obtain a concentration in the cerebrospinal fluid, equal to that corresponding to the endovenous injection. In the latter case, the effect on the EEG is approximately the same as that obtained with the endovenous injection.

The intracisternal injection at higher concentrations provokes the appearance of discharges of great amplitude and greater frequency than in the control graphic. From the results the authors deduct that the effect corresponds to a direct action of the substance in the brain.

Bibliografía

- (1) AJMONE-MARSAN, C., FOURTIES, M. G. F., and MAROSSERO, F. 1949. *EEG Clin. Neurophysiol.*, I, 291-298.
- (2) GRUHZIT, O. M., FISKEN, R. A. Y COOPER, B. J. 1948. *Pharmacology Exp. Therap.* 92, 103.