

Estudio General de Navarra
Escuela de Medicina
Departamento de Neurobiología
(Prof. J. Teijeira)

Efectos anticonvulsivantes del CO₂ e hipoxia

por

J. Teijeira, M. Martínez-Lage y J. Jiménez-Vargas

(Recibido para publicar el 16 de febrero de 1960)

La influencia del CO₂ sobre las convulsiones se ha estudiado en muy diversas condiciones experimentales. A concentraciones del 15 a 20 % inhibe las convulsiones provocadas por la insulina [MCQUARRIE y ZIEGLER (61), GELLHORN, PACKER y FELDMAN (25)], y por diversos fármacos [GELLHORN y YESINICK (26, 27), MOUSSATCHE y MELLO (67), POLLOCH (74)]. Aumenta la frecuencia de los potenciales corticales y puede interrumpir descargas de petit-mal [TOMAN y DAVIS (87), LENNOX y *col.* (56)]. Protege contra las convulsiones eléctricas [KORNMÜLLER (51), STEIN y POLLOCK (84), POLLOCK y *col.* (75), RUF (77, 78), DAHLBERG-PARROW (12), BELFRAGE (2), HOLMBERG (45), CHAPIN (10), BONVALLET y DELL (5), MITCHELL y GRUBBS (66), WOODBURY y *col.* (97), DYNLOP (16, 17)]. Todas estas investigaciones evidencian el antagonismo entre hipercapnia y acciones convulsivantes, pero no faltan datos discordantes [WOODBURY y *col.* (96)], y observaciones sobre efectos de sentido contrario [ZAPPOLI y FONTANARI (99), GYARFAS y *col.* (39)]. Y además falta todavía una explicación segura del mecanismo de la acción inhibidora central del CO₂ [WANG y SONNESCHEIN (92), SWANSON y *col.* (85), WALLACE y ASANO (91)], aunque se relaciona con el aumento de concentración de CO₂ y disminución del pH intracelular [BRODIE (8)] y el consiguiente desequilibrio de electrolitos intracelulares [WOODBURY y *col.* (98)], aspecto este último difícil de valorar porque, como se ha comentado recientemente, el estudio de los desequilibrios de los electrolitos tiene el riesgo de interpretarlo con excesiva simplificación [BRADLEY (6)]. Tampoco se conoce bien el nivel de acción en el cerebro [GELLHORN (31), y DUNLOP (17)]. El interés del problema aumenta recientemente al generalizarse en la clínica el empleo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica y comprobar su efecto anticonvulsivante [BERGSTROM y *col.* (3), MERLIS (63), WOODBURY y ROLLINS (95), FALBRIARD y GANGLOFF (22), GRAY y *col.* (36), LOMBROSO y *col.* (58), SALDIAS y *col.* (79), DUNLOP (18)]. Se ha tratado de establecer una relación directa entre

acción anticonvulsivante de estos compuestos y grado de inhibición del enzima [MILLICHAP y *col.* (64, 65)], admitiéndose que lo esencial de la actividad anticonvulsivante de acetazolamida y compuestos similares es la inhibición de la anhidrasa carbónica [GRAY y *col.* (37, 38)]. Se ha comprobado que el desarrollo de la tolerancia por administración repetida de acetazolamida se acompaña de tolerancia cruzada al CO₂ [KOCK y WOODBURY (49)], sugiriéndose la afinidad selectiva de la droga sobre niveles subcorticales [ROTH y *col.* (76)].

Los efectos generales de la hipoxia sobre el sistema nervioso [OPITZ y SCHNEIDER (71)], como sus efectos electroencefalográficos han sido también muy estudiados, encontrándose registros característicos de depresión de la actividad cerebral [DAVIS y *col.* (13), GIBBS y *col.* (34), GOLDENSOHN (35), HARREFELD y *col.* (40, 41), HOLMBERG (44), OKUMA y *col.* (70), DAVIDSON (15)]. Se han publicado diversas investigaciones relacionando la hipoxia con las convulsiones. Según GELLHORN (3), en el animal intacto no tiene efectos inhibidores de las convulsiones, pero otros autores encuentran evidente antagonismo [NOELL y KORNMÜLLER (69), GELLHORN y HEYMANS (28)] que se atribuyen a acción sobre la formación reticular [HUGELIN y *col.* (46)]. Por otra parte, varios autores han estudiado el efecto de la hipoxia facilitando la actividad convulsiva [BREMER y THOMAS (7), IWAMA (47), GELLHORN y *col.* (29, 30)], admitiéndose que las convulsiones por anoxia son de origen subcortical [CREUTZFELDT y *col.* (11)]. La hipoxia facilita las convulsiones por fotoestimulación en epilépticos [NEHLS (68)].

La revisión bibliográfica, que revela problemas sin resolver y aspectos cuyo estudio no se ha planteado, permite apreciar que con frecuencia las investigaciones experimentales sobre hipoxia e hipercapnia en relación con las convulsiones, no van dirigidas a la aplicación clínica de los resultados. Por eso nos planteamos un estudio experimental de estos efectos, para completar nuestras observaciones en enfermos, con la finalidad de lograr métodos de posible utilización clínica sistemática para el diagnóstico electroencefalográfico y la terapéutica.

Material y métodos

Todas las experiencias en cobayas sin anestesia, después de recuperados suficientemente de la narcosis previa con uretano para las manipulaciones operatorios.

Respiración controlada con la bomba de Starling, graduando el volumen minuto al comienzo de la experiencia para adaptar la amplitud y frecuencia lo más aproximadamente posible a la respiración espontánea del animal sin anestesia. ECG en derivación pata derecha, pata izquierda, utilizando electrodos de aguja.

Registro del EEG con un aparato Insel de diez canales. Electrodos de tornillo fijados en el cráneo en contacto directo con la duramadre.

Provocamos las convulsiones con cardiazol. Para observar el efecto sobre las convulsiones se somete al animal a inhalación prolongada, controlada, de mezclas de CO_2 con O_2 a concentraciones 12-15-25 y 30 % y también de CO_2 100 % durante cortos períodos de tiempo. Se emplea también el CO_2 mezclado con aire, pero sumando O_2 en la cantidad suficiente para mantener su proporción ligeramente por encima de lo normal (24 % aproximadamente).

Como nuestro objeto fundamental era el estudio del EEG, en la mayoría de nuestras experiencias hemos evitado los fenómenos musculares por medio de s. tubocurarina, cuyos efectos centrales [SMITH (82), McCAWLEY (60), VASILESCO y MIULESCO (89)] no son suficientes para constituir causa de error en nuestras condiciones experimentales, ni alterar apreciablemente el trazado, con la ventaja de mantener condiciones más constantes que facilitan el análisis comparativo de diversos ensayos en un mismo animal. Además hemos considerado ventajoso evitar las convulsiones porque sus efectos secundarios, cuyas consecuencias pueden interferir en el estudio de la acción convulsivante, deben ser más intensos cuando no se impide la actividad muscular. Las convulsiones pueden producir hipoxia con disminución de la saturación de O_2 [DAVIS y *col.* (14), HIMMICH y *col.* (43)] y espasmos vasculares con disminución del flujo de sangre cerebral [LEIBEL y HALL (54), ECHLIN (19)], aunque, según otros, aumentan el flujo de sangre del cerebro [PENFIELD (72), GIBBS (33), JASPER (48), GANSHIRT (24)]. También ocasionan evidentes alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica [AIRD (1), FREGNI (23), HEILBRUNN (42), BJERNER y *col.* (4), SLOBODY y *col.* (81), LENDING (55)], que podrían acentuar el posible efecto del CO_2 sobre la barrera [TSCHIRGI y TAYLOR (88)].

En cuanto al estudio de las gráficas nos referimos fundamentalmente a la descripción de los efectos que pueden considerarse representativos de la acción convulsivante de la droga, sin prejuzgar si las reformas diferentes de integración —desincronización o hipersincronización— corresponden o no a fenómenos de excitación o inhibición [KOGAN (50)].

Resultados

EXPERIENCIAS EN COBAYAS

CO_2 al 12-15 % en O_2 . — La actividad eléctrica recogida en condiciones basales no se modifica sensiblemente durante 20

minutos de respiración controlada en el animal curarizado. Tampoco se registran alteraciones sensibles en la frecuencia cardíaca ni en la morfología electrocardiográfica.

Estas concentraciones aumentan el umbral cardiazólico, pero no impiden la aparición de crisis repetidas cuando se inyecta por vía intravenosa a la dosis de 80 mg por kilo de peso, si bien las crisis se acortan en extensión, disminuyendo en número, y se modifica su morfología.

Ocasionalmente en la colocación de electrodos se pueden producir lesiones agudas de la corteza que originan potenciales anormales. Estos potenciales se eliminan con la indicada mezcla de gases. Cuando la actividad eléctrica ha sido alterada —lentificación e hipersincronía, como luego veremos— por la repetición de episodios de apnea sucesivos (figs. 1 y 2), la inhalación en la forma que venimos exponiendo, favorece la recuperación

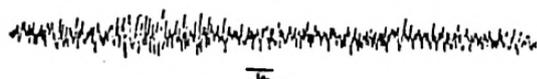


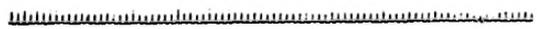
Fig. 1



→ post. 2ª apnea
1k



Fig. 2



→ post. 2ª apn

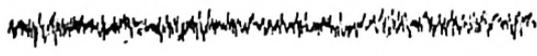


Fig. 3



→ 8 m. bajo CO₂ 1/3

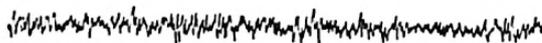
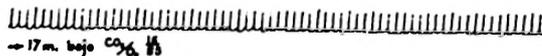


Fig. 4



→ 17 m. bajo CO₂ 1/3

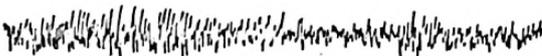
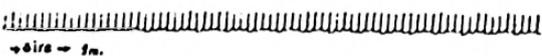


Fig. 5



→ aire → 3 m.

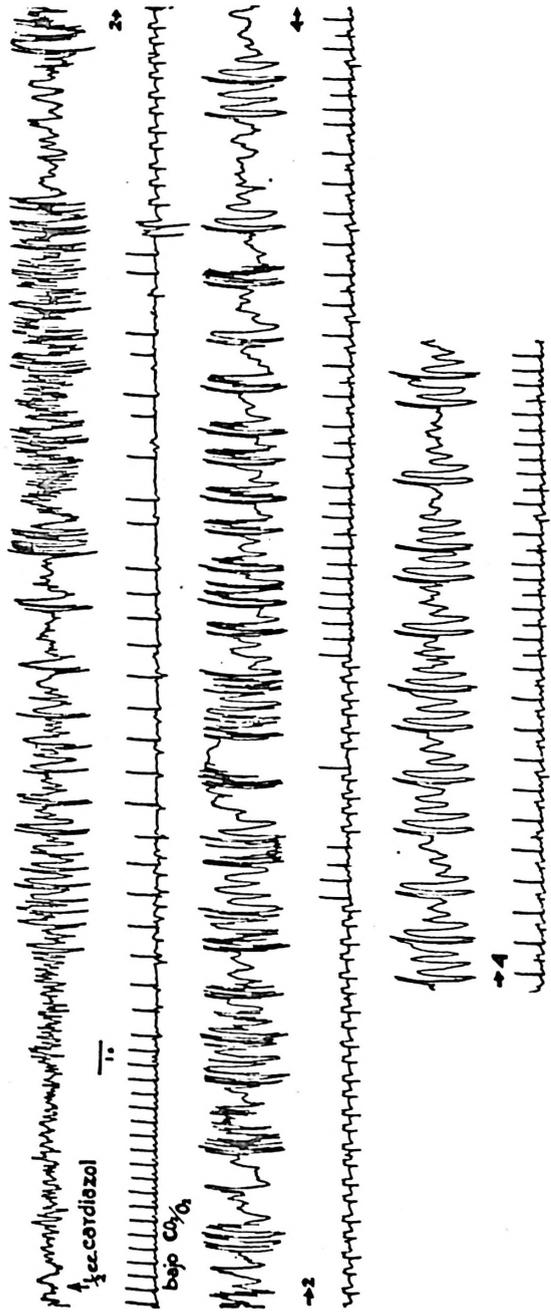


Fig. 6

apareciendo un ritmo próximo al basal —figs. 3 y 4— reapareciendo la disritmia al administrar aire nuevamente (fig. 5).

La mezcla de CO_2 con aire en las proporciones señaladas, siempre que se mantenga el O_2 al nivel antes citado, conduce a resultados muy parecidos a los que se obtienen con la mezcla de CO_2 en O_2 .

CO₂ al 20 %. — La respiración prolongada con esta mezcla origina bradicardia moderada sin modificaciones morfológicas del ECG. Mientras el animal respira esta mezcla, la inyección intravenosa de cardiazol a la dosis citada desencadena una sola crisis de corta duración y de características atípicas (fig. 6). Si se continúa la respiración en CO_2 no se desencadenan nuevas crisis cursando el trazado con ritmo lento interferido por pun-

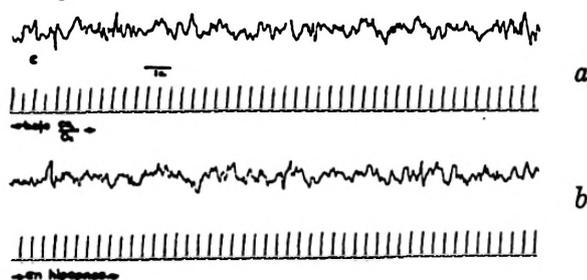


Fig. 7

tas esporádicas (fig. 7 a). La actividad paroxística reaparece a los pocos segundos de nueva respiración en atmósfera de aire (figura 8). Es evidente la diferencia entre los trazados de las figuras 6 y 7 a).

Hemos observado repetidamente —en ensayos sin curarina— que la persistencia en la inhalación de estas mezclas de CO_2 produce en el animal un estado de hipotonía muscular, y disminuye notablemente la respuesta motora a los estímulos nociceptivos, si bien la sensibilidad persiste toda vez que se registra respuesta eléctrica cerebral de desincronización coincidiendo con dicho estímulo.

CO₂ al 30 % en O₂. — Origina pronta y clara desincronización progresiva de la actividad corticográfica normal. La persistencia en la inhalación de esta mezcla durante más de 15 minutos da origen a la proyección de puntas rápidas positivas, que una vez iniciadas siguen interfiriendo el trazado con gran profusión durante un largo período de tiempo, incluso al suministrar oxígeno puro o aire.

Inhibe totalmente las crisis cardiazólicas a la dosis citada anteriormente.

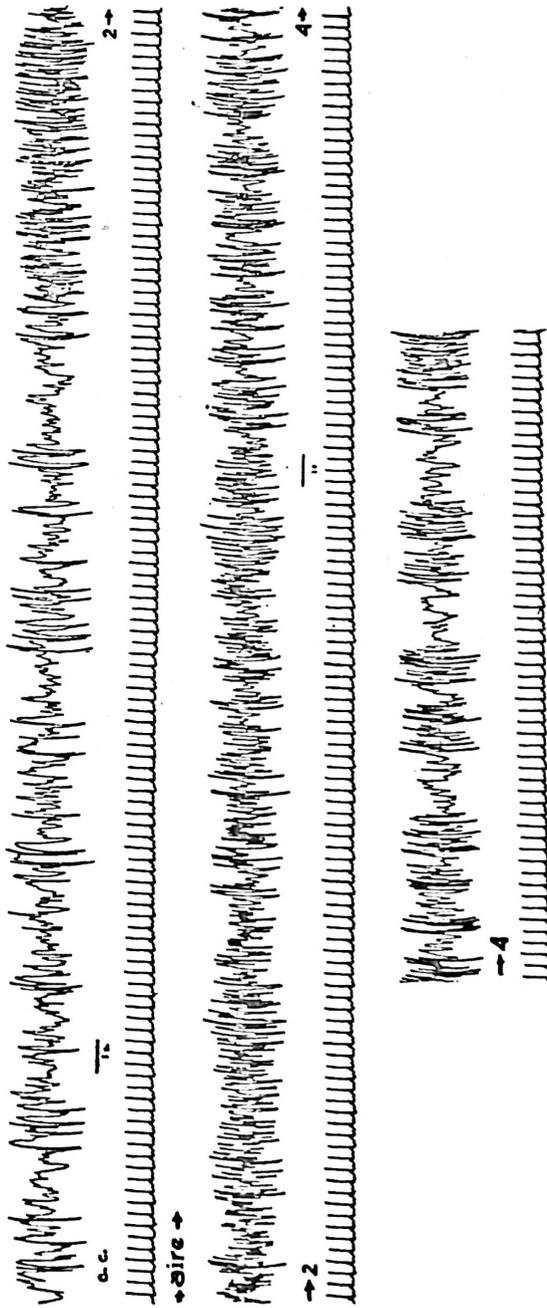


Fig. 8

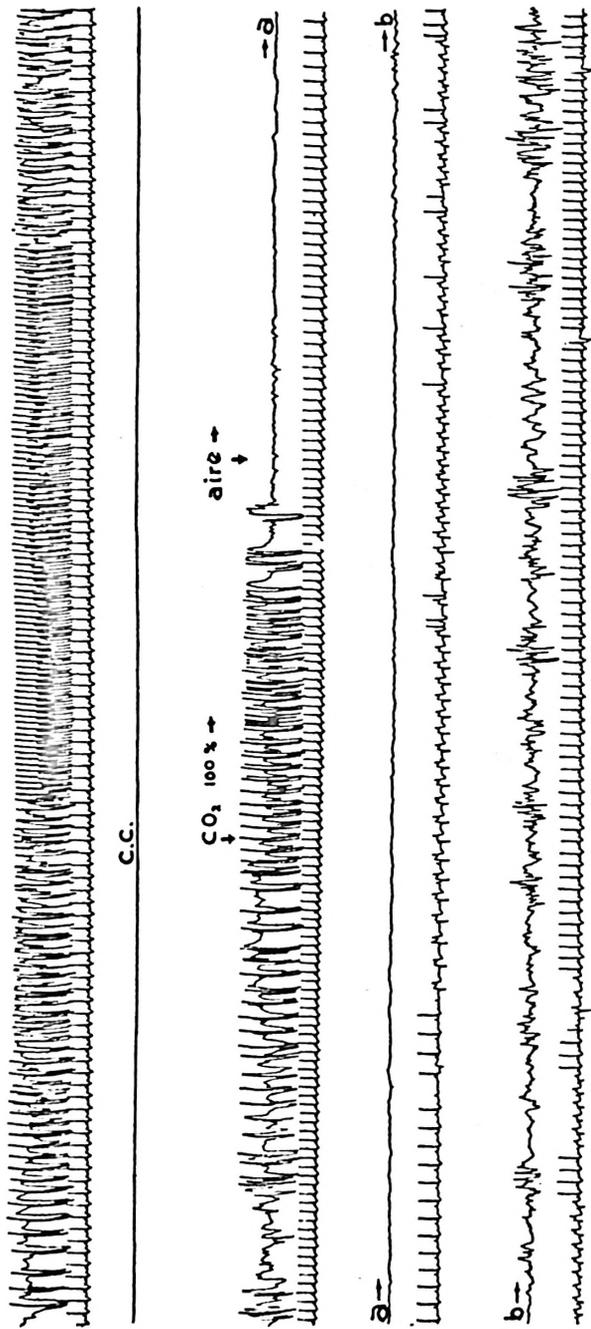


Fig. 9

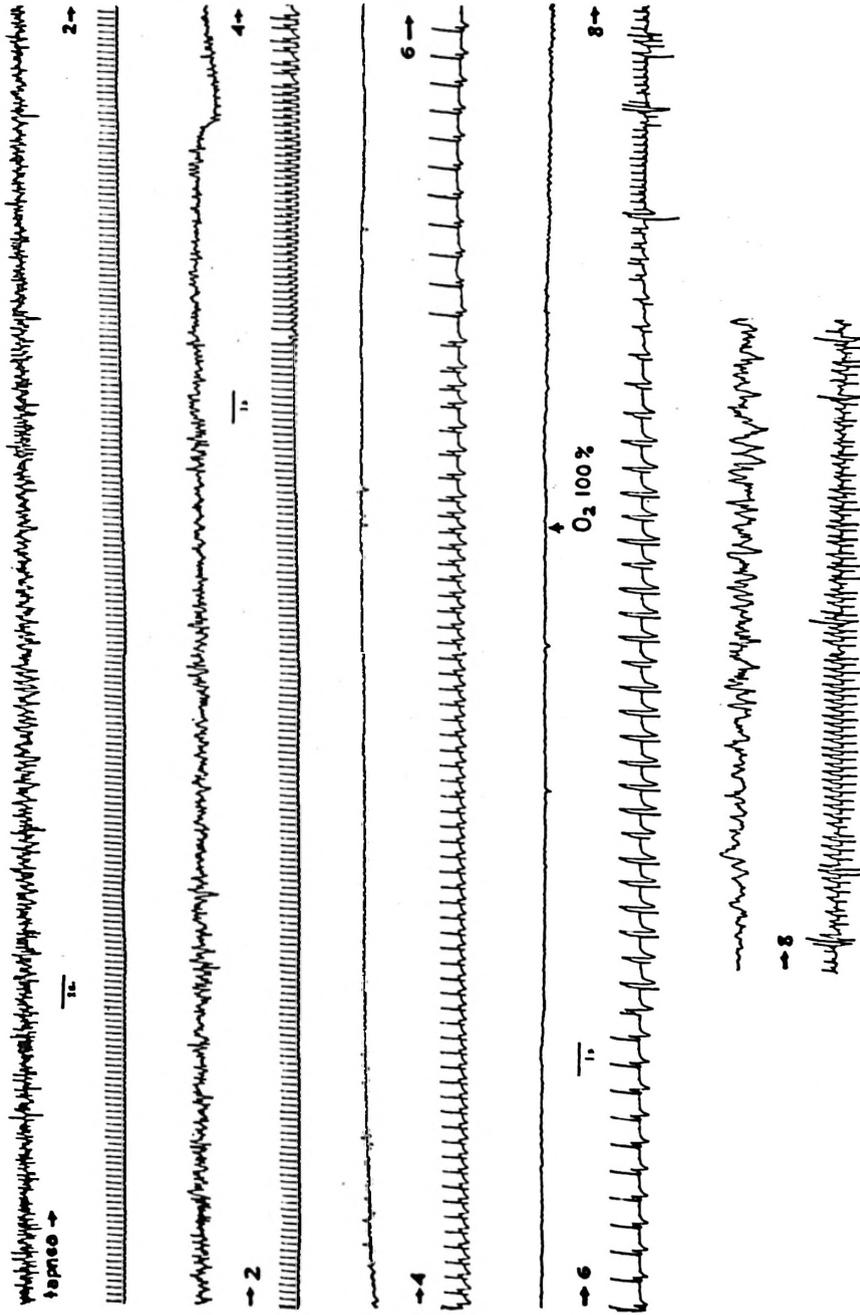


Fig. 10

CO₂ al 100 %. — Origina la depresión total y brusca de la actividad eléctrica cerebral en un plazo de 10-15 segundos tanto a partir de la actividad de reposo como de la actividad paroxística provocada por cardiazol (fig. 9). Aun cuando en el momento de producirse la depresión se reanuda la inhalación de aire o de oxígeno, la depresión eléctrica cortical persiste durante 40-60 segundos, iniciándose entonces la recuperación bioeléctrica.

Las alteraciones electrocardiográficas, en cuyo detalle no hemos de detenernos en esta ocasión, comienzan una vez suprimida la inhalación de CO₂ ya en atmósfera de aire con su máxima expresión muy tardía, pasados unos 40 segundos aproximadamente. Pero es notable que tanto los efectos electrocardiográficos como los que se registran en el EEG son totalmente distintos a los originados por la apnea.

Apnea. — La apnea se provoca, en el animal curarizado, simplemente parando la bomba de respiración controlada, quedando cerrada la comunicación con la tráquea. Se observa — en contraste con lo registrado al administrar CO₂ al 100 % — una disminución progresiva de la amplitud que empieza a hacerse sensible hacia los 20 segundos, alcanzando la supresión total a los 100 segundos de iniciada (fig. 10). También es notable la diferencia en el proceso de recuperación eléctrica cerebral. Después de un período de apnea de 100 segundos, a partir del momento en que el animal respira nuevamente en atmósfera de aire o de oxígeno transcurren poco más de 5 segundos hasta que se inicia la recuperación de la actividad eléctrica cuyo potencial aumenta progresiva y rápidamente hasta rebasar ligeramente la amplitud anterior a la experiencia. Las modificaciones electrocardiográficas se inician mucho antes de la extinción cortical con expresión morfológica distinta a la originada por el golpe de CO₂.

Es interesante señalar que el tiempo que tarda en producirse la depresión se prolonga a medida que se repiten las pruebas de apnea en el mismo animal, y que también se retrasa progresivamente el tiempo de recuperación del ritmo cerebral, siendo indiferente para la velocidad de recuperación que se inhale oxígeno o aire, al menos cuando el tiempo de apnea no es superior a dos minutos. A medida que se repiten las pruebas de apnea se observa una clara diferencia entre la regularidad de recuperación y extinción de la actividad, con mayor ritmicidad en la fase de recuperación. Por otra parte cada episodio de apnea lleva consigo una posterior modificación de la actividad eléctrica cerebral con respecto a la basal, en el sentido de originarse mayor lentificación e hipersincronía (figs. 1 y 2).

Hipoventilación. — Disminuyendo la ventilación en la respiración controlada, fácilmente se altera el ritmo de base. La hipopnea conduce, según su intensidad, a mayor o menor depresión de voltaje y aumento de frecuencia en una primera fase, y crea un estado de protección contra las crisis cardiazólicas (figura 7 b).

Hiperventilación con O₂. — No se aprecian diferencias notables con respecto a la efectuada en atmósfera de aire, en los primeros minutos. Tampoco se aprecian diferencias, como hemos dicho, en cuanto a la recuperación postapneica.

Cuando se efectúa una hiperventilación forzada con O₂ al 100 % se llega a una fase en la que se inhibe parcialmente la actividad convulsivante del cardiazol: las crisis tardan más en presentarse y son atípicas y más cortas.

Discusión

Algunos aspectos de los resultados que acabamos de exponer requieren un comentario. En primer lugar hay una discrepancia aparente con los resultados de otros autores: en nuestras experiencias —que confirman el máximo efecto anticonvulsivante a la dosis de 30 % de CO₂ de acuerdo con POLLOCK (75)—, no logramos impedir por completo las convulsiones con CO₂ en O₂ al 12, 15, y aún al 20 %, a diferencia de lo registrado por WOODBURY (95) y McQUEEN (62), y en contraste con otras observaciones sobre inhibición total de la crisis [WOODBURY (95), EVERETT (21), WANG (92), MITCHELL (66), CHAPIN (10) y otros]. La contradicción es sólo aparente, y se explica teniendo en cuenta las dosis de cardiazol empleadas por nosotros, que son suficientemente altas para asegurarnos en todos los casos una respuesta convulsiva a la inyección del fármaco bien manifiesta, sin el riesgo de que la variación individual de los animales —como podría ser el caso de emplear la dosis umbral— dificultara la interpretación.

Se han descrito efectos anestésicos del CO₂ [WILLIAMS (94), ELKINS (20), PETERSON (73) y WEIGMANN (93)] en condiciones de observación parecidas a las nuestras. Nosotros no apreciamos narcosis evidente, y, aun cuando encontramos hipotonía muscular generalizada, no se acompaña de desaparición de la sensibilidad, puesto que se conserva la respuesta a estímulos nociceptivos que todavía continúan desincronizando el trazado.

En nuestras experiencias no hemos pretendido obtener una medida de los efectos circulatorios del CO₂ y de la hipoxia, recientemente estudiados con detalle [SOKOLOFF (83), y KOR-

NER (52)], pero hemos podido obtener registros electrocardiográficos sugestivos que requieren comprobación adecuada, y que no siempre coinciden con lo descrito por otros autores, y así por ejemplo, no encontramos la taquicardia que se ha observado con CO_2 al 12-15 % [POLLOCK (74)], observando moderada bradicardia con concentraciones más altas, antes de llegar al 30 %. Por otra parte —aunque la observación de los efectos circulatorios no deja de ser interesante en relación con el objeto de nuestro estudio—, creemos que en nuestros resultados puede descartarse una influencia decisiva de alteraciones neuronales secundarias a la perturbación circulatoria.

En epilépticos ya se había observado efecto anticonvulsivo del oxígeno a alta presión parcial [LENNOX (57)]. Algunas de nuestras experiencias confirman este efecto, y sugieren una posible explicación de acuerdo con la teoría de GESELL (32) que atribuía la intoxicación por oxígeno a retención de CO_2 , admitiendo que la respiración en atmósferas de alta presión parcial de O_2 conduciría a insuficiente reducción de hemoglobina en los tejidos, con lo cual la sangre venosa anormalmente arterializada perdería capacidad para el transporte de CO_2 . Pero, según investigaciones posteriores, este mecanismo de retención tisular de CO_2 es poco aceptable [LAMBERTSEN (53)], aunque otros autores no rechazan del todo la hipótesis [MASSION (59)]. Es posible, sin embargo, que aun cuando el acúmulo de CO_2 no sea bastante para atribuirle las manifestaciones de intoxicación por el oxígeno, pueda ser suficiente para ejercer una cierta actividad anticonvulsiva.

Finalmente, considerando que con lo expuesto es suficiente para las conclusiones indicadas sobre la influencia anticonvulsivante de hipercapnia y de anoxia, dejamos para una comunicación próxima el análisis del EEG experimental, continuando nuestras investigaciones que hemos expuesto en otro trabajo [TEJEIRA y MARTÍNEZ-LAGE (86)].

Creemos interesante hacer notar que nuestro estudio experimental viene a confirmar nuestra experiencia clínica, que exponemos en otra publicación, sobre los buenos resultados obtenidos administrando mezclas de CO_2 que influyen muy favorablemente en la distrimia cerebral humana. En repetidas ocasiones hemos manifestado nuestra extrañeza por la escasa atención que los clínicos han prestado y prestan a la utilización del CO_2 en el control de los paroxismos epilépticos intercríticos, en la inhibición de las crisis intermitentes, y más aún en la interrupción de los status epilépticos. Y nos lo explicamos teniendo en cuenta que los trabajos de aplicación clínica humana son escasos y de su estudio se desprende la necesidad de investigaciones

nuevas. [GIBBS y col. (33), LENNOX y col. (56), BUSSE y PARRE (9), ZAPPOLI y FONTANARI (99), BONVALLET y DELL (5), SILVERMAN (80), WALTZ y col. (90)], y que por el empleo, a veces, de concentraciones exageradas, siembra la alarma o la desconfianza lo cual explica en parte su poca utilización. Pero creemos que los resultados que acabamos de exponer son suficientes para fundamentar su empleo terapéutico siempre que pueda considerarse indicado.

En Clínica humana nunca hemos encontrado activación de las convulsiones como han encontrado ZAPPOLI (99) y GYARFAS (39), si bien la exposición a mezclas del 30 % se ha prolongado siempre por un tiempo inferior a 5 minutos.

Al confirmar nuestros resultados clínicos con los datos experimentales creemos que tenemos fundamento suficiente para llegar a unas conclusiones de aplicación práctica, y son las siguientes. Las mezclas de CO₂ en concentración superior al 12 % tienen efecto anticonvulsionante, que es distinto al producido por la anoxia, y más inocuo en su empleo terapéutico. Se puede prolongar durante más de 20 minutos la inhalación de CO₂ al 15 % en O₂, si bien es aconsejable efectuar la administración bajo control cardio-cerebral. Las concentraciones superiores al 30 % inhiben rápidamente las convulsiones clínicas y cardiazólicas, pero no puede prolongarse su empleo más allá de 15 minutos.

Resumen

En un estudio experimental se investigan los efectos de la respiración en mezclas de CO₂ y en condiciones de hipoxia como antagonistas de la actividad convulsiva, por medio del registro electroencefalográfico.

Se comprueba un evidente efecto antagonista en las convulsiones experimentales por cardiazol. Las mezclas de CO₂ en concentración superior al 12 % tienen efecto anticonvulsivante que es distinto al producido por la hipoxia. A la concentración del 20 % el efecto protector es más acusado, originando hipotonía muscular si se prolonga la inhalación. Las concentraciones superiores al 30 % inhiben rápidamente las convulsiones cardiazólicas, pero la persistencia en la inhalación de esta mezcla durante más de 15 minutos originan actividad paroxística cerebral. Las anomalías electroencefalográficas desencadenadas por la hiperpnea se hacen más ostensibles cuando ésta va precedida de períodos de apnea y mejor de respiración en atmósfera de mezcla de CO₂.

Summary

Anticonvulsivant action of CO₂

After a bibliographic review, in which we have found uncertain problems and aspects not yet stated, we have seen that

experimental research on hypoxia and hypercapnia with regard to the convulsion have not been guided by the way of clinical application of the results. Consequently, we have begun our experimental works on the effect of hypoxia and hypercapnia in order to search out some methods which should allow a possible routinary clinical use in electroencephalographic diagnosis. On these paper, results and our first observations on experimental animals are reported.

In the experimental study unanesthetized guinea-pigs were used with controled artificial respiration by the Starling's method. The EKG, and EEG with electrodes screwed in the perforated skull in contact with dura, were simultaneously recorded by means of ten channel Insel electroencephalograph. Metrazol was given i. v. in 80 mg/kg. doses. This excessive doses was used to reach convulsive response in all cases independently of the individual variability to the threshold doses. In order to avoid the muscular phenomenous, d-tubocurarine, which lacks of cerebral effects, was injected to the animals.

In order to study the effect on convulsions, animals were exposed to atmospheres of variable CO₂ concentrations. Inhalation of 12-14-25 and 30 % CO₂ in O₂ and air were used. Inhalation of 100 % CO₂ during a very short time was also used.

Inhalation of 12-15 % CO₂ in O₂. — On these concentrations we did not find sensibly modifications of electric cerebral activity of background in the curarized animal at least during 20 minutes of inhalation. Frecuency and morphology of the EKG are neither ostensibly disturbed. These concentrations increase metrazolic threshold but do not prevent the repeated seizures. However, these seizures are shortened in time, decreased in number and change its electric expression.

This gas mixture (12-15 % CO₂) eliminates the abnormal potentials which could appear by cortical acute injury when the employment of electrodes is unable. Likewise, it recovers aproximately as background activity the slowness and hyper-synchrony brought out when the animal is submitted to consecutive episodes of apnea (fig. 1, 2, 3, 4 and 5).

Inhalation of CO₂ in air at the same concentration (12-15 % O₂) carries to similar results than of those mixture CO₂ in O₂ if to the gas mixture of CO₂ in air, O₂ is added until it reaches approximately 24 %.

Inhalation of 20 % CO₂ in O₂. — Prolonged respiration of this concentration originates light bradycardia without morphologic changes of the EKG. Metrazol i. v. (80 mg/kg) placing

the animal in a 20 % CO₂ atmosphere, gives rise to an only very short seizure with electroencephalographic characteristics (fig. 6) very different from that paroxysmal activity which appears after few seconds of respiration in air atmosphere (fig. 8). While the injected Metrazol animal is under inhalation of 20 % CO₂ new seizures were not recorded, having then a pattern which is obtained at slow rhythm interrupted by isolated spikes (fig. 7).

Inhalation of 30 % CO₂ in O₂. — A rapid evident and progressive fall of potential and increasing of frequency of the normal electrocorticogram is originated under this concentration. Positive rapid spikes appear when the inhalation of 30 % CO₂ is prolonged more 15 minutes. This fast spikes are recorded during long time besides exposing the animal to air or 100 % O₂ atmospheres.

The metrazolic seizures are totally inhibited by inhalation of 30 % CO₂.

Inhalation of 100 % CO₂. — Rude and complete depression of electric cerebral activity is produced by 10-15 seconds 100 % CO₂ inhalation. This total depression is showed up so in the normal animal as in the Metrazol injected one with paroxysmal activity (fig. 9). The extinction of electric cerebral activity persists during 40-60 seconds after withdrawal from CO₂ both with exposed animal to air or 100 % O₂ atmospheres.

This inhalation of 100 % CO₂ originates EKG alterations which are observed with the withdrawal of 100 % CO₂ and they have approximately the greatest intensivity after 40 seconds.

These effects on EEG and EKG of the inhalation of 100 % CO₂ are entirely different of those that apnea brings out.

The provoked apnea originates differently to the inhalation of 100 % CO₂ an increasing fall of the amplitude of the EEG. The complete depression of electric cerebral activity is reached 100 seconds after apnea begins (fig. 10). The EKG modifications of the provoked apnea as soon as the postapnea electric cerebral recovery are different to those of 100 % CO₂ inhalation.

The hypoventilation provoked changing the controlled artificial respiration is followed in a first phase by increase of the EEG frequency and greater or smaller depression of EEG amplitude according to the degree of hypoventilation. This hypoventilation protects against metrazolic seizures (fig. 11). Hyperventilation with animal exposed to the O₂ atmosphere is not different to that one in atmospheric air.

Supported and forced respiration of 100 % O₂ carries to a phase in which the metrazolic convulsivant activity is partly

inhibited: the seizures appear later and they are atypical and shorter.

These results according to the authors clinical experience, permit the following conclusions:

Inhalation of concentrations upper 12 % CO₂ has anticonvulsivant effect very different of those of anoxia. Carbon dioxide inhalation of 15 % in O₂ can be prolonged during more 20 minutes without side effects in human being. However, it is advised to carry out this inhalation under cardiac and cerebral control.

Clinical and metrazolic convulsions are fastly inhibited by high concentrations upper 30 % CO₂ but this inhalation cannot be prolonged more 15 minutes.

Bibliografía

- (1) AIRD, R. B.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, 42, 700, 1939.
- (2) BELFRAGE, G.: *Acta Physiol. Scandinav.*, 25, 15, 1952.
- (3) BERGSTROM, W. H., GARZOLI, R. F., LOMBROSO, C., DAVIDSON, D. T., y WALLACE, W. M.: *Am. J. Dis. Child.*, 84, 771, 1952.
- (4) BJERNER, B., BROMAN, T., y SWENSON, A.: *Acta Psychiat. et Neurol.*, 19, 431, 1944.
- (5) BONVALLET, M., y DELL, P.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 8, 170, 1956.
- (6) BRADLEY, S. E.: *Ann. New York Acad. Sci.*, 71, 391, 1958.
- (7) BREMER, F., y THOMAS, J.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 123, 1256, 1936.
- (8) BRODIE, D. A., y WOODBURY, D. M.: *Am. J. Physiol.*, 192, 91, 1958.
- (9) BUSSE, E. W., y PARRE, T. M.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 2, 231, 1950.
- (10) CHAPIN, J. L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 90, 663, 1955.
- (11) CREUTZFELDT, O., KASAMATSU, A., y VAZ-FERREIRA, A.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 263, 647, 1957.
- (12) DAHLBERG-PARROW, R.: *Acta Physiol. Scandinav.*, 23, 55, 1951.
- (13) DAVIS, P. A., DAVIS, H., y THOMPSON, J.: *Am. J. Physiol.*, 123, 51, 1938.
- (14) DAVIS, E. W., MCCULLOCK, W. S., y ROSEMAN, E.: *Am. J. Psychiat.*, 100, 825, 1943.
- (15) DAVIDSON, L. A. G., y JEFFERSON, J. M.: *Brit. M. J.*, 5149, 596, 1959.
- (16) DUNLOP, C. W.: *Am. J. Physiol.*, 190, 172, 1957.
- (17) DUNLOP, C. W.: *Am. J. Physiol.*, 191, 200, 1957.
- (18) DUNLOP, C. W.: *Am. J. Physiol.*, 196, 1079, 1959.
- (19) ECHLIN, F. A.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, 47, 77, 1952.
- (20) ELKINS, H. B.: *The chemistry of Industrial Toxicology*, p. 90, Wiley, New York.
- (21) EVERETT, G. M., GOODSSELL, J. S., y TOMAN, J. E. P.: *Fed. Proc.*, 11, 343, 1952.
- (22) FALBRIARD, A., y GANGLOFF, H.: *Experientia*, 11, 234, 1955.

- (23) FREGNI, R., y DE POLI, A.: *A. M. A. Arch. Otolaryn.*, 60, 149, 1954.
- (24) GANSHIRT, H.: *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 9, 352, 1957.
- (25) GELLHORN, E., PACKER, A., y FELDMAN, J.: *Am. J. Physiol.*, 130, 261, 1940.
- (26) GELLHORN, E., y YESINICK, L.: *Am. J. Physiol.*, 133, 290, 1941.
- (27) GELLHORN, E., y YESINICK, L.: *Am. J. Physiol.*, 137, 404, 1942.
- (28) GELLHORN, E., y HEYMANS, C.: *J. Neurophysiol.*, 11, 261, 1948.
- (29) GELLHORN, E., y BALLIN, H. M.: *Am. J. Physiol.*, 162, 503, 1950.
- (30) GELLHORN, E., BALLIN, H. M., y RIGGLE, C. M.: *Acta neuroveg. (Wien)*, 2, 237, 1951.
- (31) GELLHORN, E.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 5, 401, 1953.
- (32) GESELL, R.: *Am. J. Physiol.*, 66, 5, 1923.
- (33) GIBBS, F. A., LENNOX, K. G., y GIBBS, E. L.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, 32, 257, 1934.
- (34) GIBBS, F. A., LENNOX, W. G., NIMS, L. F., y GIBBS, E. L.: *Fed. Proc.*, 1, 29, 1942.
- (35) GOLDENSOHN, E. S., BUSSE, E. W., SPENCER, J. N., DRAPER, W. B., y WHITEHEAD, R. W.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 2, 33, 1950.
- (36) GRAY, W. D., MARE, T. H., SISSON, G. M., y SMITH, F. H.: *Fed. Proc.*, 15, 430, 1956.
- (37) GRAY, W. D., MAREN, T. H., SISSON, G. M., y SMITH, F. H.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 121, 160, 1957.
- (38) GRAY, W. D., RAHN, CH. E., OSTERBERG, A. G., y LIPCHUCK, L. M.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 124, 149, 1958.
- (39) GYARFAS, K., POLLOCK, G. H., y STEIN, S. N.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 70, 292, 1949.
- (40) HARREFELD, A. VAN, y STAMM, J. S.: *Am. J. Physiol.*, 173, 171, 1953.
- (41) HARREFELD, A., VAN, y STAMM, J. S.: *Am. J. Physiol.*, 378, 117, 1954.
- (42) HEILBRUNN, G., y WEIL, A.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, 47, 918, 1942.
- (43) HIMMWICH, H. E., BOWMAN, K. M., WORTIS, J., y FAZEKAS, J.: *J. A. M. A.* 1122, 1572, 1939.
- (44) HOLMBERG, G.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 5, 371, 1953.
- (45) HOLMBERG, G.: *Acta Psychiat. et Neurol. Scandinav.*, 29, 99, 1954.
- (46) HUGELIN, A., BONVALLET, M., y DELL, P.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, 11, 325, 1959.
- (47) IWAMA, K.: *Tohoku J. exp. Med.*, 52, 63, 1950.
- (48) JASPER, H., y ERICKSON, T. C.: *J. Neurophysiol.*, 4, 333, 1941.
- (49) KOCH, A., y WOODBURY, D. M.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 122, 335, 1958.
- (50) KOGAN, A. B.: *Physiological meaning of the brain potentials desynchronisation and hypersynchronisation. XXI Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas.* Pág. 147, 1959.
- (51) KORNMÜLLER, A. E., y NOELL, W.: *Pflügers Arch. ges Physiol.*, 247, 660, 1944.
- (52) KORNER, P. I.: *Physiol. Rev.*, 39, 687, 1959.
- (53) LAMBERTSEN, C. J., KOUGH, R. H., COOPER, D. Y., EMMEL, G. L., LOESCHKE, H. H., y SCHMIDT, C. F.: *J. Appl. Physiol.*, 5, 471, 1953.
- (54) LEIBEL, B. S., y HALL, G. E.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 38, 894, 1938.

- (55) LENDING, M., SLOBODY, L. B., y MESTERN, J.: *Am. J. Physiol.*, **197**, 465, 1959.
- (56) LENNOX W. G., GIBBS, F. A., y GIBBS, E. L.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, **36**, 1236, 1936.
- (57) LENNOX, W. G., y BAHNKE, A. R.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, **36**, 375, 1936.
- (58) LOMBROSO, C., DAVIDSON, D. T., y GROSS-BIANCHI, M. L.: *J. A. M. A.*, **160**, 268, 1956.
- (59) MASSION, W.: *Klin. Wschr.*, **33**, 457, 1955.
- (60) McCAWLEY, E. L.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **97**, 129, 1949.
- (61) McQUARRIE, I, y ZIEGLER, M. R.: *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **39**, 525, 1938.
- (62) McQUEEN, J. C., LICHTENSTEIN, R. S., VDRADNELYI, G. B., y EURNEKIAN, A. A.: *Effects of hypothermia upon epileptic discharge*. Fourth International Congress of EEG and Clin. Neurophysiol. 1957.
- (63) MERLIS, S.: *Neurology*, **4**, 863, 1954.
- (64) MILLICHAP, J. G., THATCHER, L. D., y WILLIAMS, P. M.: *Fed. Proc.*, **14**, 370, 1955.
- (65) MILLICHAP, J. G., WOODBURY, D. M., y GOODMAN, L. S.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, **115**, 251, 1955.
- (66) MITCHELL, W. G., y GRUBBS, R. C.: *Science*, **123**, 223, 1956.
- (67) MOUSSATCHE, H., y MELLO, M. I.: *Rev. Brasil. de Biol.*, **4**, 103, 1944.
- (68) NEHLS, H.: *Deutsche. Ztschr. Nervenh.*, **179**, 483, 1959.
- (69) NOELL, W., y KORNMÜLLER, A. E.: *Pflügers Arch. ges Physiol.*, **247**, 685, 1944.
- (70) OKUMA, T., SHIMAZONO, Y., y NARABAYASHI, H.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, **9**, 609, 1957.
- (71) OPITZ, E., y M. SCHNEIDER, M.: *Ergebn. Physiol.*, **46**, 126, 1950.
- (72) PENFIELD, W. K., SANTHA, V., y CIPRIANI, A.: *J. Neurophysiol.*, **2**, 257, 1939.
- (73) PETERSON, F., HAINES, W. S., y WEBSTER, R. W.: *Legal Medicine and Toxicology*, **2**, 292. Saunders, Philadelphia.
- (74) POLLOCK, G. H.: *J. Neurophysiol.*, **12**, 315, 1949.
- (75) POLLOCK, G. H., STEIN, S. N., y GYARFAS, K.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **70**, 291, 1949.
- (76) ROTH, L. J., SCHOOLAR, J. C., y BARLOW, C. F.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **125**, 128, 1959.
- (77) RUF, H.: *Nervenarzt*, **21**, 109, 1950.
- (78) RUF, H.: *Arch. Psychiat*, **187**, 97, 1951.
- (79) SALDIAS, C., CABIESES, F., y EILDELBERG, E. E.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, **9**, 333, 1957.
- (80) SILVERMAN, D. A.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, **8**, 41, 1956.
- (81) SLOBODY, L. B., YANG, D., LENDING, M., BORRELLI, F. J., y TYREE, M.: *Am. J. Physiol.*, **190**, 365, 1957.
- (82) SMITH, S. M., BROWN, H. O., TOMAN, J. E. P., y GOODMAN, L. S.: *Anesthesiology*, **8**, 1, 1947.
- (83) SOKOLOFF, L.: *Pharmacol. Rev.*, **11**, 2, 1959.
- (84) STEIN, S. N., y POLLOCK, G. E.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **70**, 290, 1949.

- (85) SWANSON, A. G., STAVNEY, L. S., y PLUM, F.: *Neurology*, **8**, 787, 1958.
- (86) TEIJEIRA, J., y MARTÍNEZ-LAGE, M.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, **3**, 189, 1959.
- (87) TOMAN, J. E. P., y DAVIS, J. P.: *Pharmacol. Rev.*, **1**, 425, 1949.
- (88) TSCHIRGI, R. D., y TAYLOR, J.: *Am. J. Physiol.*, **195**, 7, 1958.
- (89) VASILESCO, V., y MIULESCO, V.: *XXI Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas*. Pág. 283, 1959.
- (90) WALTZ, J. M., VON WEISS, J. F., y STEVENS, J.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, **9**, 527, 1957.
- (91) WALLACE, O. F., y ASANO, T.: *Am. J. Physiol.*, **184**, 567, 1956.
- (92) WANG, R. I. H., y SONNESCHEIN, R. R.: *J. Neurophysiol.*, **18**, 130, 1955.
- (93) WEIGMANN, R., y SCHINDEWOLF, G.: *Pflügers Arch. ges Physiol.*, **258**, 315, 1954.
- (94) WILLIAMS, H. I.: *Brit. M. J.*, **5103**, 1012, 1958.
- (95) WOODBURY, D. M., y ROLLINS, L. T.: *Fed. Proc.*, **13**, 418, 1954.
- (96) WOODBURY, D. M., ROLLINS, L. T., RICHARDS, G. G., y TIMIRAS, P. S.: *Fed. Proc.*, **14**, 395, 1955.
- (97) WOODBURY, D. M., ROLLINS, L. T., HENRIE, J., JONES, J., y SATO, T.: *Am. J. Physiol.*, **184**, 202, 1956.
- (98) WOODBURY, D. M., ROLLINS, L. T., GARDNER, M. D., HIRSCHI, W. L., HOGAN, J. R., RALLISON, M. L., TANNER, G. S., y BRODIE, D. A.: *Am. J. Physiol.*, **192**, 79, 1958.
- (99) ZAPPOLI, R., y FONTANARI, D.: *EEG Clin. Neurophysiol.*, **6**, 533, 1954.