

NUEVAS OBSERVACIONES SOBRE LA INHIBICIÓN MOTORA CORTICAL Y SU POSIBLE MECANISMO COLINERGICO*

Por S. OBRADOR ALCALDE

y J. REMUS ARAICO**.

En un trabajo anterior (Obrador, 1943) describíamos la inhibición de las respuestas motoras de la corteza cerebral que aparecía con la estimulación de otro foco cortical del mismo hemisferio o del hemisferio opuesto. Para obtener esta inhibición se necesitan estímulos prolongados, intensos y de frecuencia habitualmente mayor de cuatro por segundo. Precisamos ya anteriormente que el mecanismo de esta inhibición era fundamentalmente transcortical e interhemisférico, pues no afectaba en forma clara las respuestas reflejas medulares. En esta nueva serie de experiencias y con métodos iguales a los descritos en el trabajo anterior, hemos continuado el estudio de diferentes aspectos de la inhibición motora de la corteza cerebral.

La inyección intravenosa de drogas estimulantes, como Cardiazol (5 a 10 mg. por kg.), produce en los animales anestesiados ligeramente con cloralosa una fase de excitación con movimientos convulsivos generalizados. Durante estas crisis la estimulación del área motora produce un efecto inhibitor sobre la actividad convulsiva que desaparece mientras dura la estimulación. (Fig. 1.) El efecto inhibitor es además generalizado y al estimular el área motora de un lado se inhibe la actividad en todo el organismo.

La estimulación eléctrica del cabo central de un nervio, por ejemplo, el mediano, suele producir un efecto facilitador sobre las respuestas motoras de la corteza contralateral. Pensamos que este efecto facilitador de la estimulación periférica aferente podría antagonizar la inhibición interhemisférica, pero aun con la estimulación simultánea del nervio y del área motora contralaterales domina y persiste el efecto inhibitor sobre las respuestas corticales.

* Publicado en Bol. Inst. Est. Med. Biol. Vol. III No.1 Pags. 19-30 (en coautoría) Enero-Febrero de 1945.

** Fundador, Vitalicio y Psicoanalista Didáctico de la Asociación Psicoanalítica Mexicana. Profesor Titular de las Facultades de Psicología y de Ciencias Políticas y Sociales de la Universidad Nacional Autónoma de México.

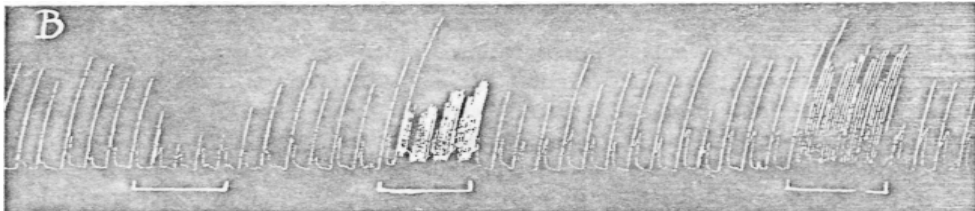
Figura 1. Gato anestesiado con cloralosa. Registro de los movimientos del músculo tibial anterior derecho. Actividad muscular convulsiva desencadenada por la inyección intravenosa de Cardiazol (5 mg. por kg.); además, estimulación periódica superpuesta, cada cinco segundos, del área motora izquierda. La señal indica el período de estimulación farádica del área motora contralateral que inhibe la actividad epileptiforme y las respuestas corticales del área opuesta.

Figura 2. Gato con extirpación de la corteza cerebral del hemisferio izquierdo dos semanas antes. Anestesia con cloralosa. Registro del músculo tibial anterior izquierdo. Movimientos epileptiformes producidos por la inyección intravenosa de Cardiazol (10 mg. por kg.) La primera señal indica la estimulación farádica intensa de los ganglios subcorticales del lado izquierdo, que no tiene ninguna acción. La segunda señal muestra el claro efecto inhibitor obtenido con la estimulación del área motora derecha.

Podría pensarse que el efecto inhibitor transcortical e interhemisferico se debe a la propagación de los estímulos a las estructuras subcorticales y que éstas serían responsables de la inhibición. Además el efecto generalizado de esta inhibición puede hacer sospechar un mecanismo sub-cortical. Existen también experiencias (Mettler, 1942) que indican un efecto inhibitor motor al estimular los núcleos del cuerpo estriado (núcleos caudal y putamen). Para dilucidar este problema hemos practicado en algunos animales una extirpación de la corteza cerebral de un hemisferio, respetando completamente los núcleos basales (control anatómico), y después de pasadas dos semanas, para esperar la degeneración de las fibras y vías de origen cortical, hemos probado el efecto de estimular los ganglios subcorticales. Los resultados han sido negativos y la estimulación farádica intensa de los ganglios basales no ha tenido un efecto marcado sobre las respuestas motoras de la corteza contralateral. Además, tampoco la estimulación subcortical ha inhibido los movimientos convulsivos originados por la inyección de Cardiazol, mientras en el mismo animal la estimulación cortical presentaba el típico efecto inhibitor. (Fig. 2.) Parece, por tanto, que la acción inhibitora transcortical e interhemisférica es fundamentalmente cortical, aunque alcanza una gran difusión en todo el cerebro hasta generalizarse rápidamente.

El hecho que la inhibición motora transcortical, que estamos estudiando, depende muy particularmente de la frecuencia de los estímulos, nos llevó a estudiar las modificaciones de dicha inhibición con drogas que protegen a la acetilcolina de los enzimas destructores o estererasas de la colina. De esta forma podría probarse si en la corteza cerebral existen mecanismos y acciones colinérgicos (por liberación de acetilcolina), pues una de las condiciones necesarias para admitir una actividad funcional colinérgica es que sea potenciada por las drogas antiesterasas de la colina, como eserina y prostigmina. Desde el descubrimiento de la transmisión química de los impulsos nerviosos en las terminaciones periféricas del sistema vegetativo y del sistema motor y muy especialmente cuando se demostró que también en las sinapsis de los ganglios simpáticos participan mecanismos humorales colinérgicos, se pensó en la universalidad de esta forma de transmisión entre las conexiones neuronales. En el sistema nervioso central no existe todavía una demostración experimental clara y precisa de la transmisión interneuronal por acetilcolina y, según ya revisamos en otro trabajo (Obrador, 1941), la mayoría de los hechos experimentales en este sentido solamente son argumentos indirectos. De todas formas se pueden resumir los hechos experimentales favorables a la teoría química de la transmisión central en los siguientes puntos: 1° liberación y síntesis de acetilcolina en el tejido nervioso *in vivo e in vitro*, 2° Presencia de gran cantidad de colinesterasas en el tejido nervioso. 3° Marcados efectos de la acetilcolina y drogas protectoras de esta sustancia (antiesterasas de la colina) sobre las respuestas motoras centrales y sobre la actividad eléctrica cortical. Existen además otros conceptos más recientes sobre el papel funcional de la acetilcolina que discutiremos después.

Figura 3. Gato anestesiado con cloralosa. Atropinizado. Estimulación del área motora izquierda cada 5 segundos y registro del músculo tibial anterior derecho. Gráfica A. Primera señal estimulación del área motora contralateral durante 20 segundos con descargas de condensadores de frecuencia de 2 por segundo; segunda señal estimulación con frecuencia de 1 por segundo, y tercera señal de 4 por segundo.



- Gráfica B. Después de 0.5 mg. por kg. de Prostigmina. Primera señal estimulación del área motora contralateral con frecuencia de 4 por segundo; segunda señal con frecuencia de 2 por segundo y tercera señal de 1 por segundo. La intensidad de la estimulación no se varió entre las gráficas A y B.

En este grupo de experiencias veíamos que la atropina en dosis elevadas (1 a 2 mg. por kg. intravenosa) no modificaba los fenómenos de inhibición cortical. Con el animal atropinizado probamos entonces el efecto de las drogas antiesterasas de la colina y protectoras de la acetilcolina, estimulando repetidamente antes y después de dichas drogas; usamos en casi todos los experimentos Prostigmina en dosis total de 0.25 a 0.75 mg. por kg., intravenosa y en algunos pocos experimentos eserina en dosis de 1 a 2 mg. por kg. Después de estas drogas y a pesar de la atropina suele observarse una disminución de las respuestas corticales y muchas veces se hace necesario elevar la intensidad de los estímulos corticales.

Las acciones de la Prostigmina sobre la inhibición cortical son muy interesantes. Hemos insistido ya repetidamente en la variabilidad de las respuestas corticales, y así, aunque en la gran mayoría de los experimentos se obtiene fácilmente la inhibición, en algunos animales, es difícil su demostración. En estos últimos ejemplos hemos visto en alguna ocasión, que después de la Prostigmina se obtenía ya inhibición y que por lo tanto la droga potenciaba la acción inhibidora cortical. Además, en otros animales ocurría, como es habitual, que la inhibición sólo se obtenía claramente con frecuencias mayores de cuatro por segundo, mientras frecuencias más bajas (uno a tres por segundo) no sólo no producían inhibición sino en ocasiones un efecto generalizado opuesto de respuestas musculares mayores (facilitación). En estos casos después de la Prostigmina aumentaba también el efecto inhibidor que se hacía ya más claro y manifiesto con frecuencias bajas, de cuatro a tres por segundo y

aun se iniciaba a veces con frecuencias de dos y uno por segundo que antes no producían inhibición. (Figuras 3 y 4.) Estas experiencias parecen demostrar, por tanto, el efecto potenciador de la Prostigmina sobre la inhibición cortical y la posibilidad de modificar las respuestas corticales en tal forma que una estimulación cortical intensa de baja frecuencia que produce facilitación generalizada de las respuestas puede cambiar en inhibición después de la droga. Estas acciones no se deben a efectos periféricos en las terminaciones neuro-musculares, pues estimulaciones de control del nervio motor demostraban que, con las frecuencias bajas empleadas, no se modificaban marcadamente las respuestas periféricas del músculo con la Prostigmina.

Los experimentos citados parecen indicar la posible existencia de mecanismos funcionales colinérgicos en la corteza cerebral. En este sentido podría suponerse que la estimulación transcortical origina una liberación de acetilcolina en el área motora probada y que con estímulos de frecuencia rápida la cantidad de acetilcolina acumulada sería suficiente para deprimir e inhibir las respuestas corticales. Estímulos de frecuencia baja producirían menor liberación de acetilcolina, que no sería ya suficiente para inhibir las respuestas; pero si esta acetilcolina se protegía por la Prostigmina, entonces no se destruiría tan rápidamente y podría acumularse hasta llegar a cantidades suficientes para actuar. Esta podría ser una explicación teórica del efecto potenciador de la Prostigmina sobre la inhibición motora cortical.

Figura 4. Gato atropinizado. Las condiciones de estimulación y registro iguales que en la figura anterior.

Gráfica A. Primera señal estimulación del área motora contralateral con frecuencia de 4 por segundo y segunda señal con frecuencia de 2 por segundo.

Gráfica B. Después de Prostigmina (0.25 mg. por kg.) Primera señal estimulación con frecuencia de 4 por segundo y segunda señal con frecuencia de dos por segundo.

El efecto predominantemente depresor de la Prostigmina sobre las respuestas de la corteza cerebral se manifiesta también con períodos de estimulación continua de la corteza motora durante varios segundos

(10a 25) y con diferente frecuencia. Generalmente la corteza motora responde con una serie de contracciones regulares y sostenidas a la estimulación continua de frecuencias bajas (alrededor de 1 y 2 por segundo) pero con frecuencias mayores (alrededor de 4 ó más por segundo), las respuestas no son ya muy regulares y sostenidas y muchas veces se ve un descenso progresivo que puede llegar a una depresión marcada. Después de la Prostigmina se potencia y acentúa habitualmente el efecto depresor de las frecuencias altas (de 4 por segundo), y aun frecuencias de 2 por segundo originan ya una clara depresión de las respuestas (Figura 5). Esta acción potenciadora de la Prostigmina sobre la depresión cortical de los estímulos continuos podría explicarse igualmente por la hipótesis de una acumulación de acetilcolina en las neuronas motoras que actuaría como agente depresor.

Las acciones centrales de la Prostigmina son, sin embargo, todavía más complicadas. Así hemos visto que usando estímulos farádicos, que son muy eficaces para desencadenar una inhibición transcortical o interhemisférica, la Prostigmina nunca aumenta esta inhibición, como podría esperarse después de lo dicho anteriormente, sino que por el contrario disminuye habitualmente el efecto inhibitor que llega a desaparecer totalmente (Figura 6). En algunas ocasiones la inhibición farádica no se modifica con la Prostigmina. Tenemos aquí ya una acción paradójica de la Prostigmina de explicación muy difícil. Por un lado suele potenciar el efecto inhibitor sobre todo de frecuencias bajas y por otro tiende a disminuir el efecto inhibitor de las frecuencias altas (estimulación farádica). Quizás se podría pensar en la necesidad de una concentración crítica y óptima de acetilcolina en el tejido nervioso cuya variación modificaría intensamente las respuestas corticales. Una cierta concentración de acetilcolina podría considerarse necesaria para activar y facilitar las respuestas; cantidades mayores liberadas por estimulación más rápida o protegidas por la Prostigmina producirían una acción opuesta depresora e inhibitora y finalmente sería necesario admitir que pasada cierta concentración de acetilcolina ya no sería tan efectiva en el sentido depresor o inhibitor. Esta hipótesis podría quizás explicar la variabilidad y fluctuación de las respuestas corticales y de sus procesos fundamentales de excitación (facilitación) y depresión (inhibición) según el medio humoral de las neuronas.

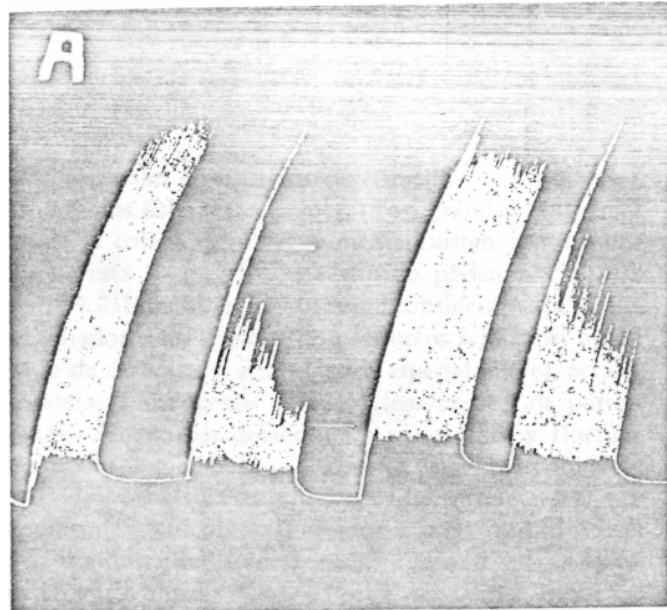
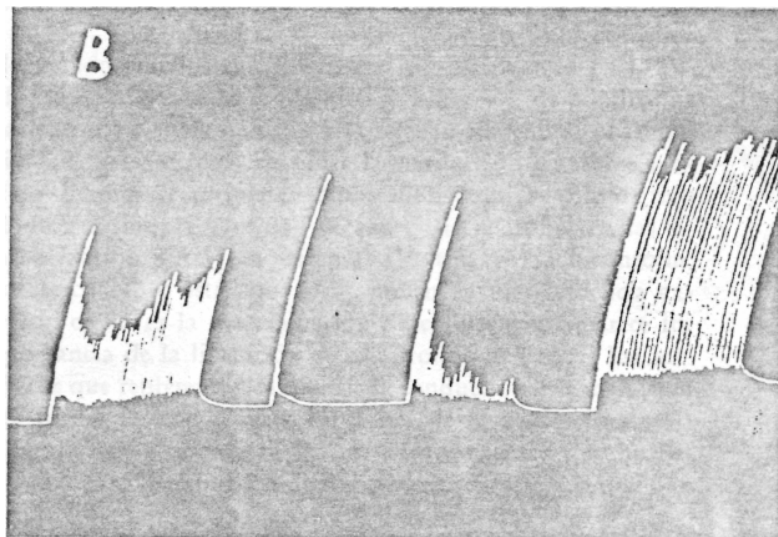


Figura 5. Gato anestesiado con cloralosa. Estimulación continua del área motora izquierda durante varios segundos (15a 25) con descargas de condensadores de frecuencia variable. Registro, del músculo tibial anterior derecho. Atropinizado.

Gráfica A. Períodos de estimulación con frecuencias de 2 por segundo, 4 por segundo, 2 por segundo y 4 por segundo.



Gráfica B. Después de Prostigmina (0.5 mg. por kg.) Frecuencias de estimulación: 2 por segundo, 4 por segundo, 2 por segundo y 1 por segundo.

Las modificaciones impuestas en nuestros experimentos han sido muy artificiosas para lograr cambios del medio humoral con grandes cantidades de drogas antiesterasas de la colina, pero seguramente existen mecanismos fisiológicos que actúan de esta forma. En este sentido podemos citar las ideas recientes de Gessell y colaboradores (1944) que consideran a la acetilcolina como agente estimulador central y que los productos ácidos del metabolismo celular (bióxido de carbono y ácido láctico especialmente) actúan como agentes anticolinesterasas endógenos y fisiológicos capaces de potenciar los distintos sistemas colinérgicos; debido a las variaciones y fluctuaciones en la producción de estos metabolitos ácidos, la actividad colinesterasa de los tejidos sería también una condición variable que a su vez influiría sobre el contenido de acetilcolina. Tenemos así, por tanto, mecanismos fisiológicos variables que modifican el medio humoral y la acumulación o destrucción de la acetilcolina.

Las experiencias citadas sobre mecanismos colinérgicos en el sistema nervioso central se han referido casi exclusivamente a procesos de tipo lento, pero la neurofisiología reciente con el desarrollo de los métodos de registro eléctrico ha destacado sobre todo la enorme rapidez y brevedad de los procesos de transmisión y acoplamiento centrales. Sobre la base de estudios muy precisos de la localización y concentración de las esterasas de la colina en los elementos nerviosos se ha establecido un nuevo concepto (Fulton y Nachmansohn, 1943), que considera el metabolismo de la acetilcolina intensamente relacionado con los cambios eléctricos que ocurren en la superficie neuronal. De esta forma, la producción y liberación de acetilcolina en las superficies neuronales y nerviosas estaría relacionada con el potencial de acción de actividad, y las diferencias entre la conducción en fibras nerviosas y a través de sinapsis serían menos importantes y quizás sólo de tipo cuantitativo, debido a la mayor cantidad de superficie neuronal en las sinapsis por la arborización final tan extensa (Fulton y Nachmansohn, 1943). Aunque este concepto está apoyado también en una evidencia experimental indirecta, como es la determinación de colinesterasa, parece indicar la gran importancia de la liberación de acetilcolina dentro de los mecanismos metabólicos que representan la base de la conducción y transmisión nerviosa. En esta forma la importancia funcional de la acetilcolina sería múltiple, participando no solamente en los mecanismos lentos que modularían la forma reaccional de respuestas de los centros nerviosos y que han sido la base del presente trabajo, sino también en la actividad mucho más rápida y fugaz de conducción y transmisión que ocurre a través de las superficies de

las fibras y conexiones nerviosas.

Figura 6. Gráfica A. Estimulación del área motora y registro del tibial opuesto. Efecto inhibitorio contralateral (interhemisférico) con estimulación farádica del área motora contralateral.

Gráfica B. Después de Prostigmina (0.5 mg. Por Kg.) desaparece el efecto inhibitorio contralateral, a pesar de usar estímulos farádicos más intensos que anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

FULTON, J. F. and NACHMANSOHN, D.—"Acetylcholine and the Physiology of the Physiology of the nervous system." *Science*. 1943. 97. 569.

GESELL, R., MASÓN, A. and BRASSFIELD. C. R.—"Acid humoral control of heart beat." *Amer. J. Physiol.* 1944. 141. 312.

METTLER, F. A.—"Relation between pyramidal and extra pyramidal function." *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 1942. 21. 150, 1942.

OBRADOR, S.—"Sobre la actividad humoral en los centros nerviosos." *Ciencia*. 1941. 2. 337.

—-. "Inhibición motora en la corteza cerebral." *Bol. Lab. Est. Méd. Biol. México*, 1943. 2. 63.

Dr. José Remus Araico
Paseo del Río # 111, Casa 20
Fortín Chimalistac
Coyoacán 04319
México, D. F.
Tels. y Fax 56-61-07-67 y 56-61-36-50