

BASES FISIOLÓGICAS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DE LA PATOGENIA DE LOS TEMBLORES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Prof. ALFONSO ESGUERRA GOMEZ. — Jefe del Dpto. de Fisiología
ALFONSO MATA LLANA T.
GONZALO MONTES D.

En 1935 el Prof. agregado Dr. H. Ordóñez describió un tipo especial de contracción en el músculo gastrocnemio de la rana al cual dio el nombre de "contracción prosténica". Dice así el mencionado autor: "Si hacemos intervenir los dos factores intensidad y frecuencia en la excitación directa; el primero de ellos pequeño e insuficiente para producir una contracción al cierre o a la apertura; y el segundo, en cambio, bastante numeroso, por lo menos de 120 por segundo, obtendremos como respuesta una serie de contracciones rítmicas y amplias sin relación alguna con el número de excitaciones; fenómeno que en las mismas condiciones de experimentación no se observa en la excitación indirecta (a través del nervio) y que ha recibido el nombre de "contracción prosténica".

Más adelante propone un problema interesante en relación con este fenómeno, así: "En las clínicas, obsérvanse enfermos que presentan temblores en diferentes partes del cuerpo y que no son otra cosa que la contracción rítmica de un músculo estriado; estos temblores permanentes tienen su analogía con la contracción prosténica que, como hemos visto, es la contracción rítmica de un músculo estriado. Por lo tanto, al aclarar el mecanismo de la contracción prosténica, se llegará a conocer la patogenia del otro fenómeno." (1)

Más tarde, en La Sorbona, el fenómeno fue reinvestigado por el mismo autor bajo la dirección del profesor M. Lapique y fue entonces cuando estableció su semejanza con el fenómeno descrito por Richet con el nombre de "tétanos rítmico", en músculos de cangrejo (2); además comprobó la calidad de los circuitos eléctricos usados en sus experimentos por medio del oscilógrafo* catódico. (3).

Interesados por todas estas circunstancias quisimos analizar más detenidamente este fenómeno para tratar de decidir la cues-

* En realidad este aparato es un osciloscopio.

tión de si él puede ser una vía para avanzar en el estudio de la patogenia de los temblores en clínica, o si por el contrario, es un fenómeno al cual no se le debe dar por ahora más significación que la de un hallazgo curioso de laboratorio.

Ante todo, nos pareció tal como estaba la cuestión que si el tétanos rítmico o contracción prosténica no se podía producir por excitaciones a través del nervio, sería muy difícil relacionar este fenómeno con el de los temblores de las enfermedades del sistema nervioso central. Por lo tanto, iniciamos nuestras experiencias con la búsqueda de este tipo de contracción, excitando el músculo a través del nervio, para luego tratar de aclarar el mecanismo del fenómeno y analizar su posible relación con los casos de la clínica humana.

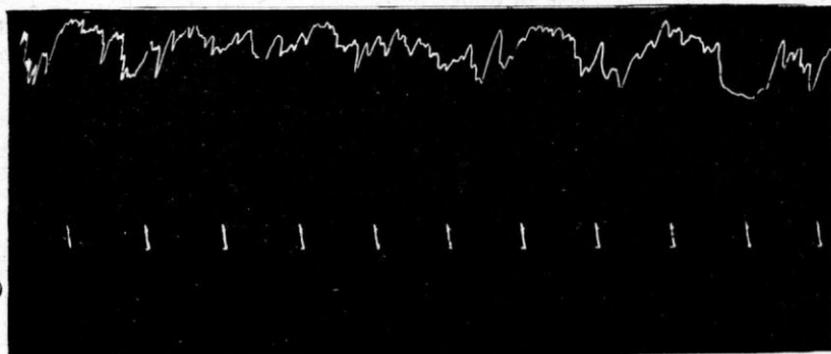
I

Nuestros resultados experimentales fueron los siguientes:

1º— Verificamos la regularidad de las excitaciones eléctricas mediante el oscilógrafo catódico y voltímetros para eliminar las causas de error provenientes del circuito.

2º— Verificamos las características de la contracción prosténica o tétanos rítmico en el músculo gastrocnemio de la rana y encontramos además de lo descrito por los autores mencionados:

a)— Que en nuestras experiencias sí se pudo producir este tipo de contracción con excitaciones lanzadas a través de los nervios, para lo cual era necesario comenzar las excitaciones con corriente de intensidad muy débil, incapaz de producir respuesta al-



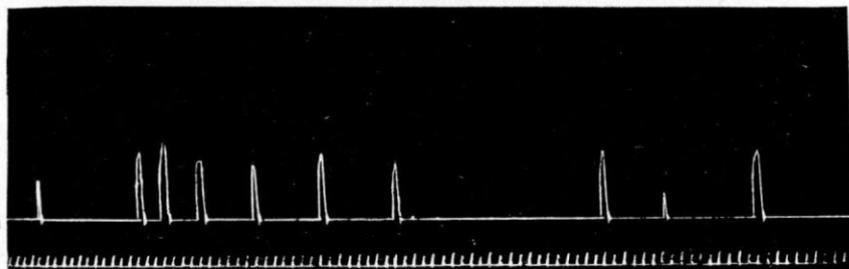
GRAFICA Nº 1

De arriba hacia abajo: 1) Registro de la contracción del músculo gastrocnemio al ser excitado a través del nervio ciático 60 veces por segundo con corriente de intensidad inferior a la reobase.

2) Registro de tiempo: cada espacio equivale a dos segundos.

guna, e irla aumentando lentamente hasta lograr la aparición del fenómeno. El mismo resultado se obtenía con corrientes farádicas que con galvánicas. Cuando la excitación se hacía a través del nervio ciático se lograban gráficas como la N^o 1. Cuando no se hacía ninguna disección en la rana y únicamente se le aplicaban los electrodos sobre la columna lumbar, después de haberla desmedulado, se producía en las partes traseras un temblor que remedaba bastante bien el temblor de la enfermedad de Parkinson.

b)— Que la frecuencia de la excitación no es factor determinante de la contracción prosténica o tétanos rítmico sino por cuanto que es necesario un *mínimum* de excitaciones por segundo, capaz de permitir la aparición del fenómeno conocido con el nombre de *adición latente*; es decir, la serie de excitaciones ha de producirse en forma tal que la perturbación fisiológica impuesta al

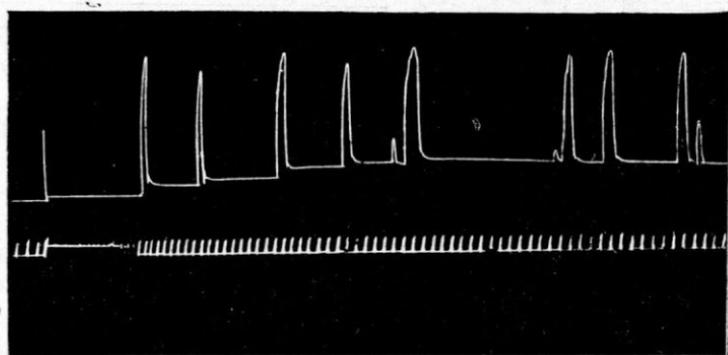


GRAFICA N^o 2

Contracciones del músculo gastrocnemio excitado directamente cada quinto de segundo. La línea inferior corresponde al registro de las excitaciones. Véase explicación en el texto.

músculo por una excitación insuficiente para hacerlo contraer, no tenga tiempo de extinguirse antes de la llegada de nuevas excitaciones cuyo efecto vendría a sumarse a la anterior, desarrollándose así, con varias excitaciones una perturbación capaz de determinar la sacudida muscular (gráfica N^o 2); cuando este fenómeno se desarrollaba con corrientes de intensidad mínima, después de cada sacudida el músculo se relajaba completamente dando por resultado la variedad de contracción prosténica descrita por Ordóñez como variedad en relajación, tal como aparece en la gráfica N^o 2. Pero si se aumentaba ligeramente la intensidad de la corriente, sin llegar a producir tétanos perfecto o imperfecto, se lograba la variedad de "tétanos rítmico" de Richet (gráfica N^o 3).

Nótese que ambos fenómenos se han logrado con *cinco excitaciones por segundo*, sin necesidad de recurrir, como lo afirmaban los autores antes mencionados, a frecuencias muy altas.



GRAFICA N° 3

Excitaciones directas cada quinto de segundo. Explicación en el texto.

Tres excitaciones por segundo fue la frecuencia mínima con la cual pudimos obtener este fenómeno de la adición latente (gráfica N° 4); como si las perturbaciones impuestas a la fibra muscular por una excitación incapaz de hacerla responder con una sacudida tuvieran una persistencia máxima de un tercio de segundo (0'33).

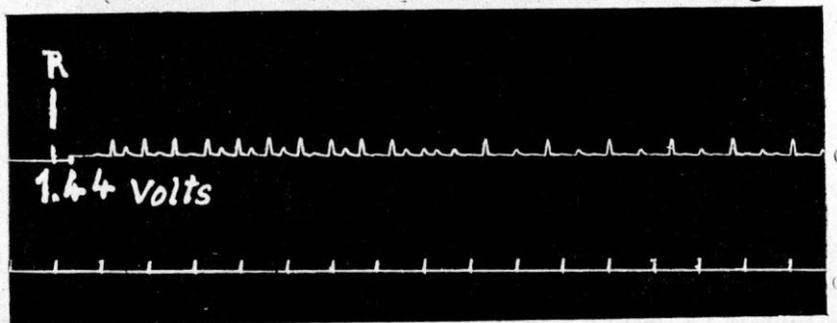
¿Qué clase de perturbación fisiológica podrá ser esta que no se traduce exteriormente por ningún fenómeno aparente? Nos parece que las investigaciones de Gerard y Graham del Departamento de Fisiología de la Universidad de Chicago aclaran este punto (5). Estos autores en 1942, comunicaron a la Sociedad Americana de Biología que habían logrado confirmar objetivamente la teoría de que la excitación muscular resulta de una reducción crítica del potencial eléctrico preexistente en la membrana (Du Bois Raymond), despolarización que se propaga automáticamente.

Ellos experimentaron con un micró-electrodo introducido directamente dentro de la fibra muscular y el otro por fuera de la membrana; vieron así, que los estímulos eléctricos (corriente constante, descarga de condensadores, choques) lanzados desde adentro (ánodo) hacia fuera (cátodo) son efectivos, en tanto que los mismos estímulos en sentido contrario no provocan ninguna sacudida de la fibra. Cuando excitaban la fibra a través del nervio o en una región distante, el potencial eléctrico de la membrana caía. Inversamente, *el estímulo eléctrico aplicado a través de la membrana, necesario para provocar una respuesta, variaba con el potencial eléctrico preexistente en ella.*

De lo anunciado por estos investigadores podemos inferir, al aplicarlo a nuestras experiencias, que los estímulos eléctricos incapaces de producir una sacudida, sí producen algún cambio en el potencial eléctrico de la membrana, capaz de sumarse al cambio de

potencial impuesto por nuevos estímulos para determinar un desequilibrio que desencadene la sacudida. Además nos resulta lógico que si el *mínimum* de frecuencia para producir esta adición latente es de tres por segundo, el cambio de potencial eléctrico de la membrana impuesto por tal estímulo, tiene que durar más de un tercio de segundo.

c)— *Que la intensidad* de la corriente necesaria para producir el fenómeno de la contracción prosténica o tétanos rítmico es factor variable para un mismo músculo de acuerdo con las variaciones de excitabilidad que ese músculo sufra. A este respecto lo importante es que la intensidad de la corriente usada en las excitaciones sea inferior a la reobase. En la gráfica N° 4 puede verse la comprobación objetiva de esta afirmación; —se hicieron *tres ex-*

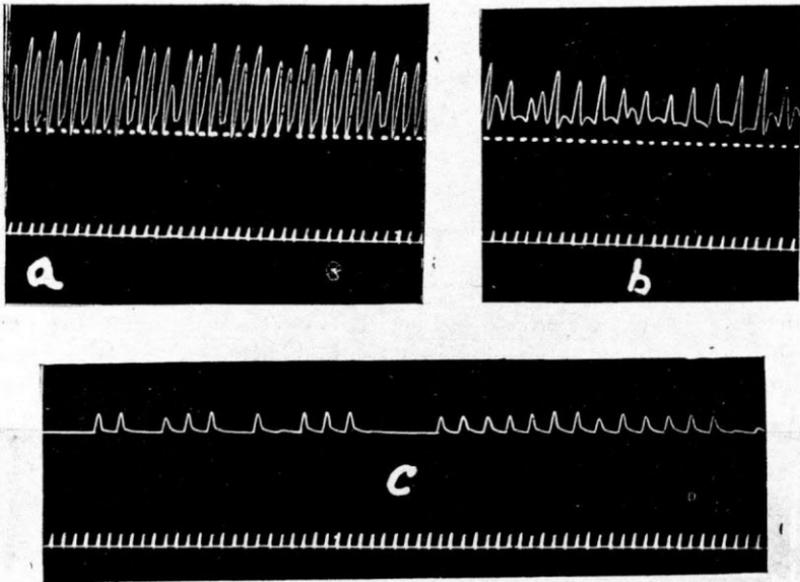


GRAFICA N° 4

La gráfica superior corresponde a las contracciones del músculo gastrocnemio excitado a través del nervio ciático, tres veces por segundo. En R. se determinó la reobase (1.44 voltios del cronaxímetro); la serie de contracciones se obtuvo con 0.8 voltios. — La inscripción inferior marca lapsos de un segundo.

citaciones indirectas (a través del nervio) *por segundo*, con el cronaxímetro de Lapique y un metrónomo intercalado; el registro corresponde a las contracciones del músculo gastrocnemio.— Allí se pudo observar que la reobase correspondía a 1.4 voltios del cronaxímetro y la contracción prosténica (tétanos rítmico) se logra con 0.8 voltios.

En la gráfica N° 5 tomada con *cinco excitaciones directas* (sobre el músculo) *por segundo*, de intensidad ligeramente superior a la reobase del *músculo fresco*, se puede notar que al comienzo (a) el músculo respondía a cada excitación con una sacudida cuya amplitud variaba cada vez a pesar de ser iguales las excitaciones, debido a un fenómeno que expondremos más adelante; luego, (b), cuando por efecto de la fatiga el músculo presentaba cierto gra-



GRAFICA N° 5

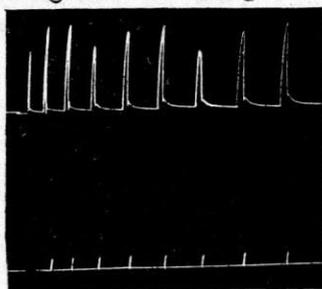
Explicación en el texto.

do de contractura y cada sacudida empleaba más tiempo en desarrollarse, se podían observar *períodos* en los cuales eran necesarios dos choques para producir una sacudida; en estos períodos solamente se notaba en el lugar correspondiente a la excitación sin respuesta que la relajación de la sacudida anterior se detiene allí registrando en la gráfica una meseta. Continuando la serie de excitaciones se llega a un momento en que el músculo ya no responde más por la fatiga; si entonces se aumenta ligeramente la intensidad de las excitaciones se llega a un punto en que se obtiene la contracción prosténica o tétanos rítmico, (c).

Este resultado nos demuestra que para obtener el tétanos rítmico da lo mismo emplear desde un principio corrientes de intensidad inferior a la reobase que iniciar la experiencia con corriente de intensidad igual o ligeramente superior a ella y esperar a que la fatiga eleve esta reobase hasta un nivel superior al de la intensidad de las excitaciones que se están empleando.

En cuanto al mecanismo íntimo por el cual se produce el tétanos rítmico o contracción prosténica nos parece suficiente explicación la asociación de dos fenómenos establecidos ya de manera concluyente: 1º) *La adición latente*, a la cual nos hemos referido en párrafo anterior, que hace que varias excitaciones incapaces de producir respuesta aisladamente, puedan sumar sus efectos para determinar una contracción y, 2º) *las variaciones periódicas de la*

excitabilidad muscular, cuya existencia es fácil de demostrar con la siguiente experiencia: si se excita un músculo rítmicamente con corrientes siempre iguales, de intensidad débil pero apenas suficiente para determinar con cada choque una contracción, se observa que las respuestas no son iguales sino que crecen y decrecen periódicamente; es decir, que si se unen con una línea, en la gráfica, los vértices de la serie de sacudidas no se tendrá una línea recta sino una sinusoidal (gráfica N° 6).



GRAFICA N° 6

Contracciones del músculo gastrocnemio excitado una vez por segundo con corriente de intensidad ligeramente superior a la reobase, igual en cada choque.

Ambos fenómenos requieren para revelarse poca intensidad de la corriente de excitación y cierta frecuencia mínima, que son las condiciones indispensables para la producción del tétanos rítmico.

II

¿Pueden relacionarse estos datos experimentales para sentar una hipótesis referente a la patogenia de algunos temblores en clínica humana? Veamos primero si en la fisiología humana existen condiciones comparables con las requeridas en la experimentación para obtener el tétanos rítmico.

El impulso nervioso iniciado en la célula motora del sistema nervioso central a su paso por el nervio determina una variación negativa del potencial eléctrico, la cual se puede registrar en un galvanómetro; y ya vimos que Gerard y Graham probaron que la contracción muscular estaba determinada por una caída crítica del potencial eléctrico de la membrana muscular, es decir, el fenómeno que viene recorriendo el nervio se propaga al músculo para determinar su contracción. Es pues necesario concebir la variación negativa como el índice material de una modificación física y fisiológica del nervio mientras está excitado; no se puede identificar con

la vibración nerviosa pero se puede admitir la simultaneidad de los dos fenómenos.

Mediante este cambio de potencial eléctrico Adrian y Bronk (6) pudieron observar en una fibra única aislada en el nervio frénico del gato las corrientes naturales que pasaban por ella durante la contracción del diafragma en la inspiración. Encontraron que el número de impulsos variaba desde 20 y 30 por segundo durante la respiración tranquila hasta 50 y 80 durante los movimientos respiratorios forzados inducidos por asfixia. Estos mismos investigadores insertando un par de electrodos lo más aproximadamente posible en un músculo humano pudieron registrar las corrientes de acción de un pequeño grupo de células musculares inervadas por una sola fibra nerviosa; usaron una aguja de inyecciones hipodérmicas a través de la cual habían pasado un alambre de cobre esmaltado; el alambre proyectándose por la punta de la aguja formaba un electrodo que se conectaba a un amplificador, la aguja misma constituía el otro electrodo. Insertados estos dos electrodos en el triceps humano, obtuvieron los autores mencionados, gráficas que mostraban que al hacerse una contracción voluntaria el número de impulsos variaba desde 5 hasta 50 por segundo, según la intensidad de la contracción.



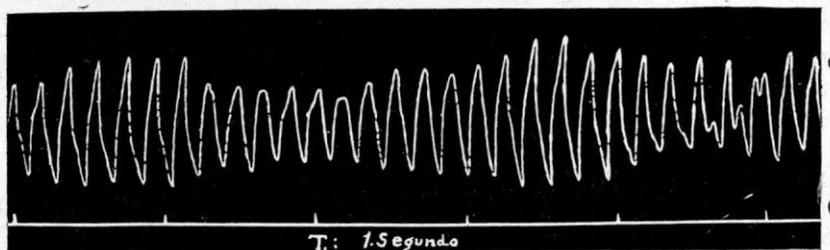
GRAFICA N° 7

Ergograma tomado con el ergógrafo de Mosso; — El contrapeso era de 5 kgrs.; la flexión del dedo se hacía cada segundo al compás de un metrónomo.

Queda pues establecido que la contracción de un músculo no se debe a un solo impulso sino a una serie de impulsos que llegan al músculo a través del nervio y también resulta claro que la intensidad de la contracción es directamente proporcional a la frecuencia de esos impulsos. Además, existe en fisiología neuromuscular humana el fenómeno de la adición latente.

Por otra parte está probado que existen períodos de excitabilidad creciente y decreciente en los músculos del organismo humano. Tal es la prueba aportada por Jasper y Perkins, quienes demostraron que los valores de la cronaxia sufren variaciones cíclicas (8), y ya sabemos que la cronaxia es la medida más fiel de la excitabilidad neuro-muscular.

Quizá esta observación pueda explicar las variaciones de ener-



GRAFICA N° 8

Tremor de la mano izquierda registrado con el tremógrafo en un paciente de enfermedad de Parkinson.

gía creciente y decreciente que se observan en el ergograma de un individuo normal tomado con el ergógrafo de Mosso (gráfica N° 7); y las variaciones cíclicas de la amplitud en el temblor de la enfermedad de Parkinson tal como aparece en la gráfica N° 8 tomada con el tremógrafo a un paciente de esta enfermedad.

Como conclusión de las anteriores consideraciones podemos decir que si en la fisiología humana se encuentran todos los factores requeridos experimentalmente para producir el *tétanos rítmico*, cuales son la frecuencia de los impulsos nerviosos para determinar un movimiento muscular, las variaciones cíclicas de la excitabilidad muscular y la adición latente; no nos sorprendería que, por el mismo mecanismo íntimo, una lesión nerviosa que afectara las células motoras del sistema nervioso central, y por lo tanto, la intensidad de los impulsos que estas células lanzan a través de los nervios hasta los músculos para mantener el tono, la posición, el equilibrio, etc., o determinar un movimiento, pudiera producir, en vez de los efectos normales, una serie de contracciones más o menos rítmicas manifestadas clínicamente por los temblores.

RESUMEN

Se presenta un estudio experimental sobre el fenómeno de la "contracción prosténica" del músculo gastrocnemio de la rana o "tétanos rítmico" de C. Richet.

Se prueba:

a) Que el fenómeno sí se puede producir con excitaciones a través del nervio.

b) Que la frecuencia de las excitaciones no es factor determinante de la contracción prosténica o tétanos rítmico sino por cuanto es necesario un minimum de excitaciones por segundo capaz de permitir la aparición de la "adición latente"; ese minimum es de tres excitaciones por segundo. Se relaciona este hecho con la de-

mostración de Gerard y Graham de que la excitación muscular resulta de una reducción crítica del *potencial eléctrico preexistente* en la membrana y se sugiere que el restablecimiento de ese potencial debe gastar más de treinta y tres centésimos de segundo.

c) Que la intensidad de la corriente necesaria para producir el tétanos rítmico ha de ser inferior a la reobase.

Se concluye que el tétanos rítmico se debe a una combinación de dos fenómenos: *la adición latente y las variaciones periódicas de la excitabilidad muscular*.

Finalmente, se presenta un análisis comparativo de las condiciones halladas en Fisiología humana para sugerir la posibilidad de encontrar en los casos clínicos de temblores una patogenia semejante al mecanismo de producción del tétanos rítmico experimental.

SUMMARY

An experimental study on the phenomenon known as "Prostetnic contraction" or "rythmic tetanus" of C. Richet is presented.

It was demonstrated:

a) That this phenomenon can be produced with excitations sent throughout the nerve.

b) That the frequency of the excitations is not a dominant factor in the production of the rythmic tetanus; all that is necessary is a minimum of excitations per second in order to produce the "latent addition"; the minimum number of shocks was found to be three per second; this fact is related to the Garard and Graham's demonstration that the muscular excitation results from a critical reduction of a preexistent membrane potential and that the electric stimulus (applied across the membrane) which is required to elicit a response varies with this preexistent potential; it is suggested that the reestablishment of this potential takes more than one third of a second.

c) That the intensity of the electrical current necessary to produce the rythmic tetanus has to be inferior to the reobase.

It is concluded that the rythmic tetanus is produced by a combination of two phenomenons: *the latent addition and the periodic variability of muscular excitability*

Finally, a comparison is made between the conditions encountered in human physiology and those necessary to produce the experimental rythmic tetanus which may suggest a pathogenesis for tremors found in the clinic.

REFERENCIAS

- (1) — Ordóñez H. — Conferencias dictadas en el curso de Fisiología. 1943 3ª Conf. pág. 4.
- (2) — Ordóñez H. — Sobre la excitabilidad directa del músculo estriado por descargas rítmicas de condensadores. — Rev. Fac. de Med. de Bogotá. Marzo 1938 — Vol. VI N° 9, pág. 463.
- (3) — Ordóñez H. — Sobre el oscilograma catódico de las descargas rítmicas de condensadores empleadas para obtener la contracción prostética. Rev. Fac. de Med. — Bogotá — Vol. IX N° 2, pág. 82.
- (4) — Richet Charles — Physiologie du muscles et de nerves 1882 — París.
- (5) — Gerard & Graham — Excitation and potentials of single muscle fibers — Dept. physiol., Univ. of Chicago — Proceedings of the Federation of American Societies for Exp. Biology — 29 th annual meeting — Marsh 16, 1942.
- (6) — Adrian & Bronk — Journ. physiolog. 1933, 79, 332.
- (7) — Adrian & Bronk — Journ. physiol., 1928, 66, 81.
- (8) — Jasper & Perkins — Nerve muscle chronaxie measurements and the phy-Gamma curve. Amer. Journ. physiolog. — Vol. 100, págs. 564-568, 1932.
- (9) — Ordóñez H. — Rev. Fac. de Med. — Bogotá — Vol. 3 N° 2 1934.