

2ej 33



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**PROPAGACION DE LAS CRISIS LIMBICAS  
INDUCIDAS POR ACIDO KAINICO  
EN EL GATO**

**TESIS QUE PRESENTA  
QUE PRESENTA  
DIANA DEL ROSARIO CAHUICH CAMPOS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
B I O L O G O**

**FALLA DE ORIGEN**

Ciudad Universitaria, D. F.

1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

1. INTRODUCCION	1
I.1 Epilepsia: importancia, características, clasificaciones y mecanismos involucrados en la producción de la descarga paroxística.	
I.2 Epilepsia Parcial Compleja con localización en Area Temporal (EPCT).	
I.3 El Acido Kainico como agente inductor de un modelo de EPCT.	
I.4 Planteamiento del problema.	
I.5 Objetivo.	
I.6 Hipótesis de trabajo.	
I.7 Organización del trabajo.	
II. REVISION BIBLIOGRAFICA	13
II.1 Modelos experimentales de epilepsia: importancia, criterios de clasificación y formas de inducción del proceso epiléptico.	
II.2 Modelos experimentales de EPCT.	
II.2.1 El modelo del Kindling.	
II.2.2 El modelo del Acido Kainico (AK).	
A. La aplicación del AK en la rata para la generación de crisis límbicas.	
B. La aplicación de AK en el gato como un modelo de EPCT.	
C. La aplicación del AK en el mandril (Papio papio) como un modelo de EPCT.	
D. Comentarios.	

III. MATERIALES Y METODOS	49
III.1 Sujetos experimentales.	
III.2 Elaboración de electrodos y cánula-electrodo.	
III.3 Implantación.	
III.4 Inyección del AK y registros electrofisiológicos.	
III.5 Perfusión.	
III.6 Análisis de datos.	
IV. RESULTADOS	59
IV.1 Actividad electrofisiológica.	
IV.2 Tipos de descargas paroxísticas.	
IV.3 Propagación de la actividad crítica.	
IV.4 Manifestaciones motoras y conductuales de las descargas paroxísticas.	
IV.5 Descripción histológica.	
V. DISCUSION	96
V.1 Actividad electrofisiológica.	
V.2 Tipos de descargas paroxísticas y manifestaciones clínicas.	
V.3 Propagación de la actividad crítica.	
VI. CONCLUSIONES	109
VII. BIBLIOGRAFIA	111
VIII. ANEXO	123
VIII.1 División y citoarquitectura del complejo amigdalino.	
VIII.2 Conexiones del complejo amigdalino.	
VIII.2.1 Eferencias.	
VIII.2.2 Aferencias.	
VIII.2.3 Conexiones intraamigdalinas.	

## I. INTRODUCCION

### I.1 Epilepsia: importancia, características, clasificaciones y mecanismos involucrados en la producción de la descarga paroxística.

La epilepsia es un trastorno neurológico que, por su gran incidencia y múltiple etiología, ha atraído la atención de investigadores y clínicos especializados en neurofisiología y neuropatología.

No obstante la gran cantidad de trabajos de investigación que se han generado sobre esta enfermedad, en nuestros días sigue constituyendo un grave problema de salud pública de alta prevalencia e importantes consecuencias para los individuos y su entorno social.

En relación a su expresión electroencefalográfica, la epilepsia se caracteriza por descargas que pueden ser sincrónicas, rítmicas, autosostenidas y de alto voltaje, provenientes de un grupo de neuronas hiperexcitadas. Su expresión clínica es variable y depende de la zona o área cerebral afectada, pudiéndose observar desde una ausencia de movimiento (que puede ser transitorio), un episodio de desorden o "ausencia", hasta movimientos tónico-clónicos generalizados y sostenidos por tiempos variables.

De acuerdo a lo mencionado existe la participación de diversas áreas o centros cerebrales que alteran su funcionamiento general a partir de la activación espontánea de un foco epiléptico más o menos localizado.

En la actualidad, la Liga Internacional contra la Epilepsia y la Organización Mundial de la Salud establecen que, para que un evento de crisis en cualquiera de sus formas, asociado con actividad electroencefalográfica anormal, se considere como epilepsia, tendrá que ser recurrente, paroxístico y transitorio.

Los estudios realizados acerca de la epilepsia han generado la necesidad de efectuar clasificaciones dirigidas

hacia la descripción de los tipos de crisis. Los criterios más utilizados para estas clasificaciones son: las características electroencefalográficas (EEG), las manifestaciones clínicas, la etiología y el sitio de origen de la descarga paroxística en el encéfalo. El motivo de realizar estas clasificaciones es el de poder identificar mejor las crisis y establecer de esta manera un mejor diagnóstico y tratamiento, además de evitar la confusión de términos dentro de la literatura científica.

Las clasificaciones más difundidas son las siguientes:

a) Gibbs y col (1937), consideran que las diferencias en las características de la actividad paroxística corresponden, a las distintas formas de crisis y subdividen a la epilepsia en tres tipos:

- Petit mal.
- Grand mal.
- Psicomotora.

Esta clasificación relaciona la forma del EEG con el tipo clínico de la crisis, diferenciando así la "onda lenta-espiga" con frecuencia de 3 por segundo observada en el "petit mal", de las "puntas rápidas" de la actividad acelerada del "grand mal" y de las "ondas lentas escarpadas", con frecuencia de 4 a 6 por segundo de la "epilepsia psicomotora".

b) Desde un punto de vista etiológico, se ha dividido a las epilepsias en:

- Epilepsia Idiopática (primaria o constitucional) sin causa aparente.
- Epilepsia Sintomática (secundaria) debida a causas reconocibles, intracraneales o extracraneales.

c) Por otra parte, la Liga Internacional contra la Epilepsia (Gastaut, 1970) propuso la siguiente clasificación, que agrupa a las crisis en función de su probable origen en el encéfalo:

- Crisis Generalizadas. No presentan un lugar localizado al iniciarse y pueden transcurrir sin

convulsiones (por ejemplo las ausencias), o con ellas (por ejemplo el grand mal).

- Crisis Parciales o Focales. Presentan un lugar de comienzo circunscrito y sintomatología simple o compleja. La sintomatología simple puede ser: motora, sensorial y autónoma (por ejemplo la crisis jacksoniana). Mientras que, la sintomatología compleja presenta: alteración de la conciencia, alucinaciones complejas, síntomas afectivos y automatismos (por ejemplo las crisis psicomotoras).
- Crisis No Clasificables. Agrupa a las crisis en las que no hay datos completos sobre el desarrollo de las mismas en el sujeto y sobre la primera aparición de la enfermedad.

Lo sobresaliente de esta última clasificación, es la distinción entre las crisis generalizadas desde el inicio y aquellas que son parciales o focales al inicio y que se vuelven secundariamente generalizadas. La desventaja de esta clasificación, es que no distingue claramente la gran variedad de crisis, tanto generalizadas como parciales, que se pueden presentar en diferentes sujetos, y en algunos casos en el mismo sujeto.

La clasificación de las crisis epilépticas que actualmente se utiliza, es la aprobada en septiembre de 1981 por la Liga Internacional contra la Epilepsia.

Esta nueva clasificación toma en cuenta solamente las manifestaciones clínicas y los trastornos electroencefalográficos ictales (de las crisis) e interictales (entre las crisis) debido a que, hasta la fecha, no se conoce con exactitud el sustrato anatómico y etiológico de la epilepsia.

En cuanto a las causas de un estado epiléptico, pueden citarse 3 factores: hereditarios, intracraneales y extracraneales.

En cuanto a los factores hereditarios, estos se refieren principalmente a la susceptibilidad de cada individuo a presentar o no, actividad epiléptica.

Dentro de las causas intracraneales se encuentran las lesiones producidas por traumatismos, infecciones, degeneración neuronal, lesiones vasculares y tumores.

Las causas extracraneales pueden ser: anoxia, trastornos endócrinos, ingestión de sustancias tóxicas y venenos.

Los mecanismos precisos que intervienen en la producción de una descarga neuronal excesiva, no han sido totalmente identificados. Sin embargo, se han propuesto varios mecanismos para tratar de explicar por qué un grupo de neuronas pueden volverse hiperexcitables y propensas a descargar en exceso. Algunos de estos mecanismos son:

- Alteración de los potenciales de membrana.
- Alteraciones en la transmisión sináptica.
- Alteración de la actividad de los centros neuronales inhibitorios.
- Alteración generalizada de la excitabilidad neuronal.
- Alteración del umbral epiléptico, que está determinado por una predisposición natural de cada individuo para presentar un cuadro epiléptico. Esta predisposición esta influida, principalmente, por factores genéticos.

### *1.2 Epilepsia Parcial Compleja con localización en Area Temporal (EPCT).*

Sobre la frecuencia con que se presentan las distintas formas de epilepsia: Gastaut y col (1975), realizaron una serie de análisis de predominancia y encontraron que la epilepsia parcial es casi dos veces más común que la epilepsia generalizada. Un tipo de epilepsia parcial que ha llamado muy especialmente la atención, es la epilepsia parcial compleja y de manera particular la Epilepsia Parcial Compleja con localización en Area Temporal (EPCT).



Este tipo de epilepsia representa aproximadamente una tercera parte de la frecuencia total de las epilepsias, y por el fuerte componente psíquico que presenta ha recibido diferentes nombres. Pritchard (1822)\* la llamó "delirio epiléptico", Falret (1860)\* "pequeño mal intelectual" y Jackson (1890)\* las llamó "crisis uncinadas". Son Gibbs y col en 1937 quienes describen las características del EEG y consideran que las denominaciones anteriores no describen suficientemente la actividad motora, por lo que adoptan el término "psicomotor".

Gibbs (1951)\*, particularmente, sugiere el nombre de "Epilepsia del Lóbulo Temporal", aunque posteriormente se reconoce que no es absolutamente adecuado, ya que las crisis psicomotoras pueden originarse en estructuras subcorticales o en áreas de la corteza cerebral, que no sean necesariamente las del lóbulo temporal. Sin embargo, no hay duda de que la mayoría de estas crisis se presentan en estructuras relacionadas con la parte anterior y media del lóbulo temporal.

En la actualidad existe evidencia anatómica y fisiológica de que, en esta forma de epilepsia, juegan un papel importante las estructuras del sistema límbico (SL) por lo que también se le ha denominado como epilepsia límbica. Este sistema está relacionado con la regulación de los procesos viscerales y emocionales.

En la clasificación propuesta por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (1981) este tipo de epilepsia recibe el nombre de crisis parciales complejas, término que implica la presencia de un foco circunscrito, especialmente en regiones temporales o frontotemporales, y alteraciones del conocimiento.

La sintomatología clínica de este tipo de epilepsia es múltiple. En casi el 60% de los casos se presentan estados de confusión de uno a varios minutos de duración, con falta de reacción a los estímulos, inquietud motora, movimientos

\* Citas en Vázquez del Mercado, 1985.

estereotipados, automatismos orales y o estados oníricos, con sensaciones de "déjà vu" (lo ya visto) o de "jamais vu" (lo nunca visto), así como trastornos de la memoria. Alucinaciones olfatorias, auditivas, visuales y gustativas, al inicio de las crisis. También pueden observarse crisis de ira con amnesia, sensaciones de depresión o agrado, excitación sexual o sensaciones de hambre.

La conducta intercrítica de muchos de estos pacientes es anormal, llegando a presentar alteraciones de la personalidad que antiguamente se describían como "constitución epileptoidea", caracterizada por lentitud de movimiento y pensamiento, tendencia a la insistencia de los diferentes actos y propensión a responder en forma violenta y agresiva a estímulos superficiales (subumbrales). Muchos de estos pacientes presentan pérdida de la libido, impotencia sexual o frigidez y trastornos del apetito debido a la alteración de varias áreas del sistema límbico.

La participación en el tono emocional de las estructuras límbicas ha sido bien demostrada desde los experimentos de Kluver y Bucy (1939).

Estos experimentos han llegado a considerar a la amígdala del lóbulo temporal como una estructura que ejerce una importante influencia moduladora, sobre las estructuras subcorticales integradoras de la conducta emocional y motivacional, así como en los procesos plásticos más complejos que intervienen en los mecanismos de memoria.

Debido a que en la EPCT se presentan, durante los periodos críticos e intercríticos, patrones de fenómenos aprendidos tanto motores como sensoriales, así como componentes psíquicos relacionados con el humor, la ira y la obnubilación de la conciencia, se considera que, en este tipo de epilepsia, se presenta una fisiopatología límbica con un fuerte componente amigdalino. Esta proposición ha sido apoyada en experimentos que demuestran que la estimulación amigdalina en pacientes epilépticos y en

animales de experimentación, reproduce muchos de los síntomas que presentan los epilépticos psicomotores.

### *1.3 El Acido Kainico como agente inductor de un modelo de EPCT.*

Debido a la gran variedad de causas que originan este tipo de epilepsia, y a lo difícil de su control, se ha tratado de encontrar un modelo que reproduzca lo más fielmente sus características clínicas y electroencefalográficas para poder realizar estudios bajo condiciones controladas.

Actualmente existen varios modelos experimentales que reproducen muchas de las características de la EPCT.

Schwarcz y col (1978a), Ben-Ari et al (1979a), Tanaka et al (1982) y Cepeda y col (1983), han descrito un modelo experimental de EPCT que consiste en la microinyección de ácido kainico (AK) en la amígdala temporal o en el hipocampo de rata, gato y mandril, cuyo efecto es la generación de crisis límbicas.

El AK es una sustancia neurotóxica que lesiona selectivamente los somas de las células nerviosas que se encuentran en el área de inyección, sin afectar las fibras de paso, y cuya aplicación establece una fuerte propensión epileptogénica. Este hecho le confiere un particular interés, ya que la estimulación eléctrica, la electrólisis o las lesiones producidas por agentes químicos, no son capaces de producir un efecto diferencial y específico sobre el soma neuronal. Esto hace que, al aplicarlos, causen un daño generalizado que afecta no solamente la región en estudio sino a zonas adyacentes y fibras de paso, por lo que la participación del área lesionada sobre el efecto observable no puede ser evidenciada con claridad.

Por otra parte, se ha descrito que las inyecciones sistémicas e intracerebroventriculares del AK actúan preferencialmente sobre estructuras del sistema límbico

(Nadler, 1981) y reproducen muchos de los síntomas de la EPCT.

Por tanto, nosotros consideramos, siguiendo a Nadler (1981), que la inyección de AK intracerebralmente en diversas especies animales, constituye un buen modelo experimental para el estudio sistemático de la EPCT. Además de que presenta las siguientes características que lo hacen aún más adecuado:

1) Un comienzo bien definido de la actividad epiléptica que facilita su aplicación en estudios de tipo farmacológico.

2) La iniciación inmediata de las descargas paroxísticas en el sitio de inyección, y una evolución sistemática que facilita el análisis temporal de la propagación de la descarga paroxística y del grado de daño cerebral en estructuras distantes al sitio de inyección.

3) La falta de una generalización inicial de las crisis, permite observar su efecto sobre otras actividades del sujeto. Entre ellas, el efecto de la epilepsia sobre el sueño (Capeda et al, 1982) y viceversa.

Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo por el que actúa este aminoácido neurotóxico, así como la manera en que se propagan las descargas inducidas. Por lo que puede afirmarse que el estudio experimental con este modelo se encuentra en sus primeras etapas.

#### *1.4 Planteamiento del problema.*

Un aspecto de este modelo que particularmente ha llamado la atención es la propagación de las crisis, inducidas por el AK, desde un foco circunscrito hacia estructuras distantes.

Con el modelo del AK se han generado focos epileptógenos en el hipocampo y la amígdala temporal, principalmente.

Las inyecciones intrahipocámpicas del AK en rata (Cavalheiro et al, 1982 y 1983b; Ben-Ari et al, 1980b) y en

gato (Tanaka et al, 1982) han generado descargas paroxísticas que se restringen inicialmente al sitio de inyección, pero que luego se propagan a estructuras límbicas como el hipocampo contralateral, la amígdala ipsilateral y contralateral y la corteza entorinal. Solamente cuando las crisis son muy intensas se presenta propagación a estructuras extralímbicas como la corteza occipital.

En el caso de las inyecciones intraamigdalinas del AK en rata (Ben-Ari et al, 1980a y c), gato (Velluti et al, 1980; Cepeda et al, 1983, 1984 y 1985; Tanaka et al, 1985) y mandril (Menini et al, 1980; Cepeda et al, 1982), al igual que las inyecciones intrahipocámpicas, las descargas paroxísticas se circunscriben inicialmente al sitio de inyección, al paso del tiempo la propagación se da en estructuras límbicas como el hipocampo ipsilateral, la amígdala contralateral y el hipocampo contralateral. La propagación extralímbica se presenta en la rata hacia la neocorteza, en el gato hacia estructuras talámicas como el pulvinar y el cuerpo geniculado lateral, estructuras corticales como la corteza frontal y la corteza visual, así como hacia la formación reticular pontina. En el mandril, la propagación hacia la neocorteza se dió ocasionalmente y se observó en las cortezas frontal y temporal.

Debido a que la propagación de la actividad paroxística a sitios distantes no se ha descrito más detalladamente en este modelo, y ya que en la EPCT la propagación de la actividad paroxística a diferentes estructuras cerebrales es el origen de la sintomatología característica de este tipo de epilepsia, consideramos que un mejor conocimiento de este fenómeno proporcionará elementos para el adecuado control de la misma.

### *1.5 Objetivo.*

El objetivo de este trabajo de tesis es realizar una descripción sobre la propagación de la actividad crítica, generada en un foco amigdalino en gatos, hacia cuatro

estructuras distantes: corteza frontal, corteza visual, cuerpo geniculado lateral y formación reticular pontina. Esta descripción tomará en cuenta aspectos electrofisiológicos y conductuales.

### *I.6 Hipótesis de trabajo.*

Nuestra hipótesis de trabajo es que solamente se observará actividad crítica en estas estructuras distantes, cuando el foco amigdalino se active espontáneamente y esta activación alcance intensidades altas, así mismo al término de la actividad crítica en el foco, concluirá la propagación a estructuras distantes.

### *I.7 Organización del trabajo.*

Con la finalidad de evitar la repetición innecesaria de información y para lograr un flujo continuo de la misma, el presente trabajo ha sido dividido en los siguientes capítulos:

## II - REVISION BIBLIOGRAFICA.

En este capítulo se menciona la importancia de utilizar modelos experimentales en el estudio de la epilepsia, así como los diversos criterios empleados para la clasificación de estos modelos. Se destacan las diferentes formas de inducción del proceso epiléptico y las ventajas y limitantes de cada una de ellas.

A continuación, se mencionan los principales modelos experimentales empleados en el estudio de la EPCT, se hace énfasis en los cuatro criterios básicos que deben cumplir dichos modelos.

Dos modelos de EPCT que han sido utilizados frecuentemente son el Kindling y el modelo del AK, es por esto que describimos sus características particulares y sus aplicaciones.

Por ser el modelo del AK el escogido en este trabajo, hacemos una revisión más detallada de sus características y los diferentes mecanismos de acción propuestos. En seguida

se señalan las tres especies animales que se han empleado usualmente en la generación de este modelo, describiendo en cada una de ellas, las vías de administración del AK y la fenomenología asociada: los cambios del EEG, las manifestaciones clínicas (motoras y conductuales) y la neuropatología. Se hace énfasis en el modelo del AK inducido por inyecciones en la amígdala del gato.

Finalizamos con un análisis comparativo sobre las particularidades que el modelo del AK genera en estas tres especies.

### III - MATERIALES Y METODOS.

Aquí se describen los elementos y las técnicas empleados durante el proceso experimental del presente estudio, desde las características de los animales hasta el análisis de datos. Quedan incluidas, igualmente, la elaboración de los elementos para el registro del EEG y la inyección del AK, la técnica de implantación, la aplicación del AK el registro electrofisiológico y la preparación del tejido cerebral para su análisis posterior.

### IV - RESULTADOS.

Los resultados obtenidos a lo largo de este trabajo se presentan en cinco apartados:

#### 1) Actividad electrofisiológica.

En este apartado se relata desde el momento de administrar el AK, hasta la desaparición de la actividad crítica en el registro electrofisiológico. Así como los eventos relacionados con esta evolución eléctrica.

#### 2) Tipos de descargas paroxísticas.

En este apartado se hace una descripción de dos tipos de crisis límbicas que pudieron diferenciarse: locales y propagadas. Así mismo, se distinguen las descargas paroxísticas que se presentan durante el período intercrítico.

#### 3) Propagación de la actividad crítica.

Se describe la propagación de las descargas paroxísticas a medida que evoluciona el foco epileptógeno,

así como la propagación de las descargas ictales en cada una de las estructuras registradas.

4) Manifestaciones motoras y conductuales de las descargas paroxísticas.

Se describen las principales manifestaciones clínicas asociadas a los diferentes tipos de crisis observadas, así como a las descargas interictales.

Se hace una descripción breve de cada uno de los casos estudiados en cuanto a la evolución del foco epileptógeno.

5) Descripción histológica.

En este apartado se describen las principales alteraciones morfológicas que se presentan, tanto en el sitio de inyección como en sitios distantes.

V - DISCUSION.

En este capítulo se realiza un análisis de cada uno de los apartados en que se dividieron los resultados.

VI - CONCLUSIONES.

En este apartado se enumeran las conclusiones finales que se generan a partir de este trabajo.

VII - BIBLIOGRAFIA.

VIII - ANEXO.

En este anexo se realiza una descripción de las divisiones y citoarquitectura del complejo amigdalino, se mencionan las conexiones intra y extraamigdalinas.

El propósito de este anexo reside en proporcionar al lector la información acerca de los circuitos anatómicos que se implican en el desarrollo de este trabajo.



## II. REVISION BIBLIOGRAFICA.

### II.1 Modelos experimentales de epilepsia: importancia, criterios de clasificación y formas de inducción del proceso epiléptico.

Como en todos los estudios de tipo experimental, existen limitantes éticas que impiden el análisis del proceso epiléptico en humanos, mediante técnicas invasivas o ensayos farmacológicos. Esto ha creado la necesidad de generar modelos experimentales que se asemejen a la epilepsia humana en cuanto a su etiología, desarrollo y posible control.

En general, estos modelos se han desarrollado en mamíferos (ratón, rata, gato y primates) ya que en estos animales se presentan manifestaciones eléctricas y conductuales similares a las observadas en la epilepsia humana.

La característica principal para considerar un modelo experimental como un modelo de epilepsia verdadera es que las alteraciones paroxísticas sean "espontáneamente" recurrentes. Es decir, que se presenten sin necesidad de inducir las continuamente, de tal manera, que se establezca una condición epiléptica crónica.

Existen muchos modelos en los cuales las crisis no son espontáneamente recurrentes, a estos modelos se les ha denominado como modelos experimentales de crisis epileptiformes para diferenciarlos de los anteriores.

Existen varios criterios para clasificar los modelos experimentales de epilepsia, algunos de ellos atienden a los factores desencadenantes (agentes físicos o químicos), otros al mecanismo neuronal que esta involucrado en la generación de las crisis (como la interferencia en la función de sinapsis inhibitorias, la destrucción de neuronas inhibitorias, las alteraciones inespecificas de la excitabilidad neuronal o la alteración de la síntesis de neurotransmisores, principalmente inhibidores) y otros más a las características concretas de la actividad motora

resultante (ya sea que las crisis ocurran con manifestaciones motoras o sin ellas).

A continuación describimos las formas de inducción del proceso epiléptico, desde la aplicación sistémica de agentes convulsionantes, la aplicación tópica de sustancias químicas, la estimulación eléctrica y el empleo de cepas animales susceptibles de presentar un proceso epiléptico.

En cada apartado se destacarán las ventajas y limitaciones de empleo desde un punto de vista comparativo.

Esta descripción fue tomada de Solis y Arauz-Contreras (1986). Las referencias de cada modelo se encuentran en Solis y Arauz-Contreras (1986) y en Púrpura et al (1972).

#### Inducción del proceso epiléptico por administración sistémica de sustancias convulsionantes.

La administración de sustancias convulsionantes por vía sistémica, es un procedimiento frecuentemente empleado en los estudios experimentales de epilepsia.

Particularmente, esta categoría de modelos experimentales han sido útiles para identificar algunos fenómenos neuronales que subyacen a las crisis convulsivas y, en farmacología, para evaluar el efecto de nuevos anticonvulsionantes. Incluso, algunos compuestos convulsionantes han llegado a tener aplicación práctica en el diagnóstico de la epilepsia humana, al utilizarse en dosis subconvulsionantes para la activación de focos epilépticos poco evidentes.

El procedimiento que se sigue para producir las crisis convulsivas, en estos modelos, consiste en administrar el agente convulsionante por vía intraperitoneal, intravenosa o subcutánea a una dosis convulsionante máxima o a una dosis efectiva media, según sea el objetivo del estudio.

La administración de la sustancia convulsionante por vía sistémica, permite su distribución homogénea en la red de capilares sanguíneos cerebrales, por lo que su acceso al parénquima cerebral queda condicionado por las características regionales de la permeabilidad capilar al

agente químico en estudio. Esta disponibilidad, casi homogénea, del convulsionante en el sistema nervioso, parece ser de gran utilidad para los estudios de carácter neuroquímico.

Generalmente los animales estudiados se encuentran en libre movimiento, por lo que es posible correlacionar la actividad motora y la actividad eléctrica neuronal.

Es importante tener en consideración que en esta categoría de modelos, las manifestaciones conductuales y electrofisiológicas que se presentan pueden variar aun cuando se empleen dosis similares en función de una serie de factores entre los que destacan: la especie animal empleada, edad del animal, estado nutricional, vía de administración, velocidad de inyección, etc.

Algunas de las sustancias convulsionantes más utilizadas son:

- a) Pentilene-tetrazol (Metrazol).
- b) Bicuculina.
- c) Solventes orgánicos.
- d) Rojo de Rutenio.
- e) 4-aminopiridina.

Si bien estos modelos permiten un análisis de los fenómenos neuronales que precipitan las crisis, su efecto alcanza un gran número de estructuras cerebrales y las crisis que se presentan son de tipo generalizado.

Sin embargo, para la realización de estudios más precisos acerca de áreas cerebrales específicas, se han empleado modelos producidos por aplicación de sustancias irritantes en sitios más restringidos. Estos modelos se describirán a continuación.

#### Inducción del proceso epiléptico por aplicación tópica de sustancias irritantes.

La aplicación de sustancias irritantes en diversas áreas cerebrales ya sea en la corteza o en estructuras subcorticales tiene la ventaja, con respecto a otros

modelos, de que el proceso epiléptico se induce en una zona restringida del tejido nervioso.

Generalmente, la aplicación del inductor produce actividad paroxística en forma aguda, lo que permite analizar finamente la actividad neuronal mediante el empleo de técnicas electrofisiológicas, así como el registro a través de microelectrodos.

Como en el caso de las aplicaciones sistémicas, el efecto de los fármacos aplicados tópicamente varía según la región del sistema nervioso central (SNC) en que se coloque la sustancia, la especie animal empleada y el estado general del organismo.

Frecuentemente se utilizan animales en preparación aguda, es decir, animales anestesiados e inmovilizados que requieren de cuidados especiales, como la constante vigilancia de la presión arterial y la temperatura. En estos casos se tiene la desventaja de que el análisis de la conducta del animal se ve limitado, debido a las restricciones experimentales.

Aunque también se realizan preparaciones crónicas que permiten realizar estudios neuroquímicos, neurofisiológicos, conductuales y neuropatológicos en animales en libre movimiento y con crisis convulsivas "espontáneamente" recurrentes.

Las sustancias irritantes que se emplean son:

- a) Penicilina.
- b) Crema de Alumina.
- c) Cobalto.
- d) Acido tungstico.
- e) Picrotoxina.
- f) Acido Kainico. Este modelo será más ampliamente detallado en la sección de modelos experimentales de EPCT.

El empleo de estos fármacos permite restringir a una zona específica la producción de un proceso epiléptico (foco). Sin embargo, en ciertos casos, su aplicación

ocasiona una destrucción de grupos celulares y fibras que provienen de otras regiones cerebrales. Este proceso destructivo no permite determinar con claridad el papel que juega una zona cerebral, en especial, en el proceso epiléptico.

Una sustancia que posibilita este nivel de análisis es el AK que destruye solamente los cuerpos neuronales respetando las fibras de paso (Olney et al, 1974; Nadler, 1979).

Existen también modelos invasivos que no involucran una destrucción de tejido nervioso, éstos son los producidos por aplicación de estímulos eléctricos. A continuación describiremos este método de inducción.

#### Producción del proceso epiléptico mediante la estimulación eléctrica.

La producción de actividad convulsiva mediante la aplicación de estímulos eléctricos, es quizá uno de los métodos actualmente más empleado para el estudio de las epilepsias. La naturaleza del estímulo (corriente eléctrica) permite establecer diversas estrategias de experimentación, es decir, el estímulo se puede controlar de tal forma que se apliquen intensidades supraumbrales -que siempre desencadenen crisis convulsivas- o intensidades que permitan provocar cambios graduales en el tejido nervioso.

La estimulación eléctrica ofrece varias ventajas con respecto a otros modelos experimentales, una de las cuales es que no se introducen sustancias extrañas al organismo, además puede emplearse en cualquier preparación experimental, ya sea en animales anestesiados e inmovilizados o íntegros y en libre movimiento.

Los dos modelos más utilizados empleando un estímulo eléctrico son:

- a) Electrochoque.
- b) Kindling.

Esta metodología permite un análisis más preciso acerca de la plasticidad del SNC y de los mecanismos celulares a

los que se atribuye la epileptogénesis. En particular, el modelo del Kindling presenta muchas características clínicas y electroencefalográficas semejantes a las observadas en pacientes epilépticos. Sin embargo, se ha reportado que en este modelo no se presentan daños neuronales aparentes (Goddard et al, 1969; Brotchi et al, 1978). Esto representa una limitante del modelo, ya que no reproduce el daño patológico visto en epilépticos humanos, los cuales, en términos generales, presentan alteraciones tisulares como consecuencia de la hipoxia generada durante las convulsiones (Vega-Gama, 1985).

Otros modelos para estudiar el proceso epiléptico en animales, sin necesidad de introducir agentes exógenos, ha sido facilitado por el descubrimiento de ciertas cepas que poseen una susceptibilidad alta para presentar actividad epiléptica ante estímulos externos presentes en el medio.

A continuación se hace mención de estos modelos.

Uso de cepas mutantes sensibles a diversos estímulos sensoriales como modelos naturales de epilepsia.

En estos modelos, las crisis convulsivas son precipitadas por un incremento en la variedad, intensidad o frecuencia de los estímulos presentes en el medio, además el hecho de que las estructuras neuronales no hayan sido modificadas previamente en su morfología o en su función, mediante procedimientos experimentales, permite la realización de estudios electrofisiológicos, neuroquímicos y genéticos, entre otros, en condiciones en las que únicamente interviene la predisposición genética del animal para la generación de crisis convulsivas.

Es evidente el valor de esta categoría de modelos experimentales al estudiar mecanismos básicos de lo que se conoce en el humano como epilepsia refleja. Sin embargo, el empleo de estos modelos naturales se dificulta por su costo, son escasos y porque se requiere de una amplia experiencia y cuidado para mantener una cepa.

Los modelos más empleados son:

- a) Fotosensibilidad en el babuino Papio papio.
- b) Crisis convulsivas en el gerbil (Meriones unguiculatus, producidas por ambientes novedosos, manipulaciones físicas intensas e hipertermia, entre otros).
- c) Sensibilidad acústica en ratones y ratas.

Hemos visto anteriormente las distintas formas de generar un modelo experimental de epilepsia. Sin embargo, como el interés primordial de este trabajo de tesis se enfoca a un tipo particular de epilepsia: la EPCT, pasaremos a describir los distintos modelos que se han empleado para reproducirla.

## *II.2 Modelos experimentales de EPCT.*

Con base en el conocimiento que se ha generado en torno a esta variedad de epilepsia, se han determinado cuatro criterios básicos que deben cumplirse en los modelos animales empleados para el estudio de la EPCT. Estos criterios son los siguientes:

- A) El hipocampo, la amígdala y otras estructuras límbicas deben jugar un papel central en la sintomatología.

Jackson en 1888 (Ben-ari, 1985) describió que la EPCT se asocia con una sintomatología que incluye: 1) síntomas sensoriales (auras visuales, olfatorias gustativas, etc.), 2) síntomas mentales (pérdida de la conciencia, pensamientos obsesivos, "déjà vu", "jamais vu", alucinaciones, etc.), 3) síntomas viscerales (sensaciones epigástricas, salivación, automatismos orales, etc.) y 4) síntomas motores (movimientos tónico-clónicos)

Por estudios electroencefalográficos se sabe que el lóbulo temporal ocupa una posición central en la generación de la descarga paroxística. Especial-

mente el complejo amigdalino y la formación hipocámpica juegan un papel directo en la generación de la sintomatología característica de este tipo de epilepsia (Wieser y Meles, 1980).

- B) Debe reproducir un patrón de daño cerebral que sea reminiscente de la esclerosis del Asta de Amón.

Esta patología es frecuentemente observada en el examen postmortem de epilépticos crónicos. El daño cerebral se observa principalmente en el sector de Sommer, el folium terminal y, en casos severos, en las células granulares de la fascia dentada.

- C) Se deben reproducir las crisis espontáneas y repetitivas de este tipo de epilepsia.

Los estudios electroencefalográficos, con electrodos superficiales y de profundidad, muestran que la descarga paroxística se presenta en el lóbulo temporal. Dichas descargas ictales se presentan de manera espontánea y recurrentemente (Jasper y Kershmann, 1941, referido en Meldrum y Corsellis, 1984).

- D) El modelo debe ser relativamente resistente a los anticonvulsivos.

En el caso de los pacientes aquejados con la EPCT, el tratamiento anticonvulsivo, en muchas ocasiones, no permite el control de los ataques paroxísticos, por lo que muchos de ellos deben ser sometidos a cirugía cerebral para remover las zonas que están generando la descarga paroxística. Encontrándose tiempo después de la cirugía una mejoría en muchos de estos pacientes (Meldrum y Corsellis, 1984).

Los modelos empleados en la producción de crisis focales con una sintomatología límbica, van desde la inyección local en amígdala o en hipocampo de crema de alúmina (Gastaut et al, 1959; Naquet et al, 1960), cobalto (Mutani, 1967a y b) y ácido tungstíco (Blum y Liban, 1960)



hasta la aplicación de ouabaina dentro del ventrículo lateral (Pedley et al, 1969).

Estos modelos establecen, efectivamente, procesos epilépticos y una sintomatología límbica, muchos de ellos presentan un daño reminiscente de la esclerosis del Asta de Amón. Sin embargo, estos modelos producen procesos irritantes que afectan no solamente la estructura cerebral blanco sino estructuras contiguas. Es por este motivo que su empleo se ha visto limitado principalmente al estudio de fenómenos neuronales muy específicos.

Dos modelos experimentales que han sido empleados más frecuentemente debido a sus características, que permiten realizar estudios no sólo neuroquímicos, sino neuroanatómicos, neurofisiológicos, neuropatológicos, así como el ensayo de nuevas drogas anticonvulsionantes son: el modelo del Kindling y el modelo del AK que a continuación se describen en cuanto a sus características generales.

### *II.2.1 El modelo del Kindling.*

El Kindling o "Effet d' Embrassement" fue descrito por primera vez por Goddard (1967) y Goddard et al (1969). Se basa en un proceso de sensibilización progresiva del cerebro a partir de la estimulación repetitiva de la amígdala, o bien de otras estructuras cerebrales relacionadas, con corrientes eléctricas de baja intensidad (estimulación subumbral).

Este fenómeno no es una propiedad general del tejido nervioso. Es obtenido más fácilmente por estimulación del sistema límbico y más particularmente del complejo amigdalino.

El modelo del Kindling se ha utilizado en un gran número de especies, desde batracios hasta monos.

El desarrollo de este proceso en la amígdala de la rata

fue descrito por Racine (1972) como sigue:

i) La estimulación inicial, si está por arriba del umbral de la descarga, produce una postdescarga epileptiforme que dura aproximadamente 10 segundos.

La propagación de la postdescarga es limitada, particularmente a sitios del tallo cerebral bilateralmente y la conducta que se presenta es una reacción de inmovilidad.

ii) Con estimulación repetida, las postdescargas empiezan a aumentar en intensidad, tanto en el sitio de estimulación como en los sitios donde se propagan.

Después de 6 a 15 estimulaciones puede incrementarse la duración de las postdescargas y la forma de la espiga puede aumentar en complejidad.

iii) Los signos motores que acompañan a las crisis son:

Estado 1 - Automatismos, que se caracterizan por movimientos del hocico y la cara.

Estado 2 - Mioclonias de la cabeza (Le Gal La Salle (1980) caracteriza este estado por movimientos de masticación).

Estado 3 - Sacudidas clónicas de las patas anteriores.

Estado 4 - Movimientos de enderezamiento del animal. El animal se yergue y se sostiene sobre sus patas posteriores.

Estado 5 - Pérdida del control postural y convulsiones generalizadas.

El establecimiento de alguno de estos estados incluye las conductas del estado precedente.

Wada y Sato (1974) describieron 6 estados conductuales, a partir de sus observaciones sobre gatos:

Estado 1 - Clonias faciales ipsilaterales al sitio de estimulación, asociadas a movimientos de masticación, salivación abundante y dilatación pupilar.

Estado 2 - Clonias faciales bilaterales acompañadas de movimientos de masticación y

salivación.

Estado 3 - Mioclonias de la cabeza que se acompañan de diversas reacciones vegetativas como dilatación pupilar.

Estado 4 - Rotación contralateral de la cabeza con extensión tónica de la pata anterior contralateral al sitio de estimulación y el animal corre en círculos.

Estado 5 - Clonias generalizadas y relajación de esfínteres.

Estado 6 - Crisis convulsiva tónico-clónica generalizada.

La importancia de este modelo radica en que permite realizar estudios de susceptibilidad epiléptica en diferentes especies animales, en diferentes estados ontogénicos de una misma especie y en diversas estructuras del SNC. Además de permitir la valoración de compuestos anticonvulsivos.

Por las características de este modelo es posible realizar investigaciones acerca de la importancia de una estructura y su conexión anatómica en la propagación de la descarga paroxística, de los fenómenos de transferencia y de la plasticidad neuronal (Ajmone Marsan, 1972).

Sin embargo, a pesar de presentarse crisis espontáneamente recurrentes y activación de estructuras límbicas, como la amígdala e hipocampo, los estudios hechos por varios investigadores demuestran que no se generan daños tisulares observables, en las estructuras cerebrales involucradas en el proceso epileptógeno (Goddard et al, 1969; Brotchi et al, 1978). Por tanto, este modelo no reproduce la histopatología registrada en pacientes con EPCT.

Cuando se confronta un modelo con otro, las ventajas o deficiencias que se indican son, en realidad relativas, debido a que la elección del modelo de epilepsia depende del objetivo del estudio que se quiera realizar.

En el caso del objetivo de este trabajo se eligió al modelo del AK porque reproduce casi completamente las principales características de la EPCT, además de que produce un daño selectivo.

A continuación se realiza una descripción más detallada de este modelo.

### II.2.2 El modelo del Acido Kainico (AK).

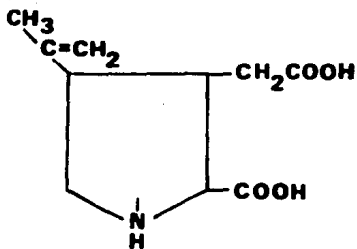
Este aminoácido neurotóxico, tiene un efecto selectivo sobre las estructuras límbicas, principalmente en la amígdala y el hipocampo. La sintomatología asociada, después de inyecciones sistémicas o intracerebrales del AK, es de tipo límbico (Menini et al, 1980; Schwob et al, 1980; Ben-Ari et al, 1981; Lothman y Collins, 1981; Tanaka et al, 1982 y 1985). El patrón de daño cerebral es claramente reminiscente de la esclerosis del asta de Amón, con un gradiente de vulnerabilidad muy semejante al registrado en humanos (Menini et al, 1980; Schwob et al, 1980; Tanaka et al, 1982 y 1985). Además de que las crisis límbicas se presentan espontáneamente recurrentes, aunque pasado un tiempo tienden a desaparecer (Cavalheiro et al, 1983a; Cepeda et al, 1982), y los anticonvulsivos tienen poco efecto sobre las crisis generadas por el AK (Clifford et al, 1982). Más adelante se detallará esta información.

Así el AK permite realizar estudios sobre la evolución, propagación y consecuencias patológicas de la descarga epiléptica en el sistema límbico.

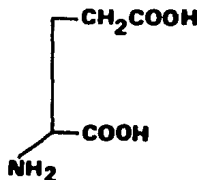
El AK es un análogo estructural del ácido glutámico (Fig. 1). Fue aislado por primera vez por Murakami en 1953 (cita en Nadler, 1979) a partir de extractos del alga roja marina Digenea simplex.

Inicialmente este compuesto fue utilizado como un antihelmíntico, específicamente para el tratamiento de la ascariasis.

Shinozaki y Konishi (1970) describen una acción electrofisiológica del AK sobre el SNC de mamíferos.



ACIDO KAINICO



ACIDO GLUTAMICO

FIGURA 1. Estructura molecular del ácido kainico. Se destaca la analogía estructural con el ácido glutámico. Desde el punto de vista funcional, ambos actúan como excitadores.

Observaron que la administración iontoforética de este aminoácido, produce un aumento en la actividad unitaria de las neuronas corticales de la rata y, en concentraciones altas, produce la muerte celular probablemente por una depolarización excesiva.

La acción neurotóxica del AK fue descrita por primera vez por Olney et al en 1974. Estos investigadores realizaron sus estudios sobre el nucleus arcuatus del hipotálamo del ratón. Encontraron que el AK lesiona selectivamente los somas y dendritas de este núcleo. Colateralmente se presentó hipertrofia glial y un incremento en la actividad fagocítica. Los axones de las neuronas dañadas, las fibras aferentes y las fibras de paso no presentaron daños aparentes. Otros autores como Schwarcz y Coyle (1977), Schwarcz et al (1978b) y McGeer et al (1978a) han encontrado este mismo efecto del AK sobre otras estructuras cerebrales, como el striatum y la retina.

El mecanismo de acción del AK es todavía desconocido, sin embargo, se han propuesto algunas hipótesis para explicarlo.

La hipótesis excitotóxica fue una de las que primero se propusieron, se originó a partir de los estudios sobre el nucleus arcuatus del ratón (Olney et al, 1974).

Esta hipótesis propone que, el AK interactúa con los receptores postsinápticos del glutamato, debido a que es uno de sus agonistas más potentes en invertebrados, creando una depolarización por un período de tiempo prolongado en todas las neuronas que poseen estos receptores. Esta depolarización excesiva desencadena mecanismos homeostáticos dependientes de energía que utilizan la energía almacenada en las células, en un esfuerzo por restaurar el balance iónico.

Rápidamente la excitación crónica se vuelve irreversible y la muerte celular sobreviene cuando la energía almacenada se termina y no es posible restaurar el equilibrio iónico de la célula (Olney, 1978).

Existen varios factores que apoyan esta hipótesis, por ejemplo: la potente acción despolarizante de este aminoácido sobre las neuronas de los mamíferos y el ataque preferencial del mismo hacia los cuerpos neuronales y las dendritas, las cuales poseen los receptores de los aminoácidos excitatorios (Curtis et al, 1972). Así también, en invertebrados, la despolarización originada por el AK facilita la acción excitadora del glutamato aplicado iontoforéticamente, es decir, el AK potencia la acción del glutamato (Shinozaki y Konishi, 1970).

Una observación que se ha hecho es que las estructuras que son insensibles a las acciones excitadoras del AK no presentan daños tisulares, como es el caso del núcleo trigeminal mesencefálico (Colonnier et al, 1979; De Montigny y Lund, 1980). Sucediendo lo contrario en aquellas estructuras que muestran un aumento en su actividad eléctrica, luego de la aplicación del AK, y posteriormente una necrosis celular, como por ejemplo en las células piramidales del hipocampo (Nadler et al, 1978b).

Esta observación ha sugerido la existencia de una correlación directa entre la potencia excitadora (referida a la generación de actividad eléctrica paroxística) y la potencia neurotóxica (caracterizada por la generación de lesiones tisulares), dependiente de la sensibilidad de las estructuras al AK.

Sin embargo, los resultados obtenidos por otros investigadores no apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, la administración de anticonvulsivos como el diazepam, en dosis suficientes para prevenir el desarrollo de descargas paroxísticas, no altera el daño morfológico registrado en el sitio de inyección del AK (Ben-Ari et al, 1979b y 1980b).

McGeer et al (1978b) y Bizière y Coyle (1979), encontraron que la lesión de la proyección corticostriatal protege a las neuronas estriatales de la acción destructiva del AK inyectado en striatum. Sin alterar el efecto excitatorio de este aminoácido sobre las estructuras

striatales (Mc Lennan, 1980). Es decir, las inyecciones del AK en el striatum de animales intactos, producen lesiones, pero la destrucción de los aferentes corticales al striatum reducen este daño.

Así mismo Ben-Ari et al (1979b y 1980b), Nadler y Cuthbertson (1980) y Nadler et al (1981a), señalan que la presencia de aferentes excitatorios específicos como la proyección septohipocámpica (inervación que proviene del septum ventromedial y que es colinérgica) y la vía perforante (que se origina en la corteza entorinal y que quizá sea glutamatérgica), son responsables de la neurotoxicidad del AK en las neuronas hipocámpicas, en especial las células piramidales de la capa CA3, y otras neuronas del SNC en la rata. Pues la ablación de estas proyecciones críticas, eliminan la neurotoxicidad de las inyecciones intraamigdalinas de AK, aunque algunas o todas la neuronas hipocámpicas siguen siendo destruidas por el AK inyectado directamente en el hipocampo o en el ventrículo.

Por otra parte, la transección fina de las fibras excitatorias reduce o abole la toxicidad del AK inyectado en el ventrículo lateral, en neuronas sensibles de estructuras límbicas como la amígdala, la corteza piriforme y parte del tálamo (Nadler et al, 1981a).

Los estudios ontogénicos, muestran que la acción del AK depende de la presencia de patrones sinápticos maduros, es decir, bien establecidos. En especial de la vía perforante (Cavalheiro et al, 1983a y Cherubini et al, 1983).

Los experimentos anteriores sugieren una disociación entre las acciones excitatorias (postsinápticas) y las acciones tóxicas (que involucran elementos postsinápticos) del AK (McGeer et al, 1978b, y Mc Lennan, 1980) y surge la posibilidad de que existan diferentes receptores para estos dos efectos. Así la toxicidad del AK no puede relacionarse únicamente con su asociación con el receptor del glutamato, a pesar de su similitud estructural (Hall et al, 1978). Un argumento de apoyo en este sentido es que la distribución



regional de los receptores del glutamato no se correlaciona con la distribución de las neuronas degeneradas, que se observan después de la administración intraventricular de la droga (Nadler et al, 1978a).

Por ejemplo, el striatum y el núcleo supraquiasmático (Peterson y Moore, 1980), contienen la mayor densidad de sitios de enlazamiento de glutamato, pero son insensibles a los efectos destructivos del AK inyectado intraventricularmente.

Con base en la evidencia experimental anterior, Tremblay et al (1983), pensaron en una disociación entre las propiedades excitatorias y tóxicas del AK y propusieron:

- 1) Un efecto tóxico directo de la substancia en el sitio de inyección, y
- 2) Un daño distante, el cual está relacionado con el efecto epileptogénico de la droga.

Estos investigadores, empleando el método autoradiográfico de 2-deoxiglucosa, estudiaron las alteraciones metabólicas que ocurren después de la aplicación intracerebral de AK y encontraron un incremento en la utilización de glucosa en varias estructuras cerebrales, pertenecientes al sistema límbico. Estas estructuras son muy sensibles a los efectos tóxicos del AK debido a que poseen proyecciones axonales que las interconectan, además de proyecciones provenientes de la amígdala temporal.

Los trabajos que apoyan esta hipótesis son los siguientes:

- 1) La administración local de folato en la amígdala, reproduce el tipo de crisis límbicas semejantes a las que se presentan después de la administración de AK, así como las alteraciones patológicas distantes al sitio de inyección, pero con poco o ningún daño en el sitio de inyección.

- 2) La estimulación eléctrica de la vía perforante produce, en animales anestesiados, actividad crítica y alteraciones patológicas con una distribución similar en la

formación hipocámpica (fascia dentada más resistente, CA3 y CA4 más susceptibles).

3) La transección de la vía perforante, reduce el daño hipocámpico producido por inyecciones intraamigdalinas de AK.

Ahora bien, gracias a los estudios farmacológicos y bioquímicos, el concepto de que el AK actúa a través de receptores del glutamato se ha ido modificando en el sentido de que actúe a través de clases especiales de receptores del glutamato, con un único perfil farmacológico y distribución regional en el cerebro (Schwarcz y Fuxe, 1979; Monaghan et al, 1983). Lo cual puede explicar las diferencias notadas entre la distribución regional de receptores glutamatérgicos y el daño regional después de las inyecciones del AK.

También se han descrito sitios específicos de enlazamiento para el AK (Simon et al, 1976), que pueden ser de alta y baja afinidad (London y Coyle, 1979). Se ha encontrado que las estructuras susceptibles al daño del AK poseen receptores específicos al AK.

Una de estas estructuras es el hipocampo, el cual posee sitios de enlazamiento de alta y baja afinidad, los sitios de alta afinidad se han observado en el stratum lucidum del área CA3 -región inervada por las fibras musgosas que se originan en la capa granular de la fascia dentada- mientras que los sitios de enlazamiento de baja afinidad se encuentran en el área CA1 y la fascia dentada (Berger y Ben-Ari, 1983; Monaghan y Cotman, 1982; Unnerstall y Wamsley, 1983).

Otras regiones del cerebro anterior que son ricas en receptores al AK son la amígdala, las capas profundas del cortex piriforme, el striatum y el núcleo reticular del tálamo, entre otras, mientras que muchos núcleos talámicos, el septum y la región del puente-médula, tienen pocos sitios de enlazamiento (Berger y Ben-Ari, 1983; Monaghan y Cotman, 1982; Unnerstall y Wamsley, 1983).

Otra explicación para las lesiones originadas por el AK en regiones distantes del sitio de inyección, es la difusión a través de los espacios intercelulares o a través del ventrículo.

Sin embargo, esta posibilidad es poco probable y no explica la variedad de fenómenos que se presentan al administrar este aminoácido por diversas vías, como ya se ha descrito anteriormente.

Los principales argumentos en contra de la hipótesis de difusión, para explicar los daños en estructuras distantes por el AK, son los siguientes:

a) Los efectos preferenciales de la toxina en el polo rostral del hipocampo, más que en el hipocampo caudal adyacente al sitio de inyección (Ben-Ari et al, 1980a).

b) El daño más extensivo visto en el tálamo contralateral al sitio de inyección (Ben-Ari et al, 1980a y b).

c) Las diferencias morfológicas entre las alteraciones patológicas locales y distantes, después de la inyección intraamigdalina de AK. El daño local se asocia con una proliferación microglial temprana, mientras que la proliferación glial en el hipocampo se manifiesta de 4 a 6 días luego de la inyección, tiempo después del inicio del daño neuronal (Ben-Ari et al, 1980a).

d) Las correlaciones entre los registros electroencefalográficos, los mapas metabólicos y la distribución regional de daño neuronal, sugieren que son las conexiones axonales con la amígdala, más que la proximidad con el sitio de inyección, lo que juega un papel importante en el mecanismo de acción del AK (Tremblay et al, 1983).

Los datos obtenidos por otros investigadores han mostrado que: la acción neurotóxica del AK puede también relacionarse, en parte, con una alteración de la bioquímica celular. Se ha visto que el A.K. incrementa el contenido tanto de AMP-cíclico como de GMP-cíclico en rebanadas de cerebelo de la rata (Schmidt et al, 1976), aunque no se ha

visto este mismo fenómeno en rebanadas de otras regiones cerebrales. Esto se relaciona con el hecho de que las altas concentraciones intracelulares de los nucleótidos cíclicos, pueden originar la muerte celular (Lolley et al, 1977), de tal manera que este efecto del AK puede contribuir a su neurotoxicidad, en algunas circunstancias.

Schwarcz et al (1978b), han encontrado que la inyección intraestriatal de AK reduce la actividad de las enzimas: colina acetiltransferasa (enzima sintetizadora de la colina) y de la descarboxilasa del ácido glutámico (enzima sintetizadora del GABA), mientras que activa a la tirosina hidroxilasa (enzima que sintetiza la dopamina).

Así mismo, Nadler et al (1980), haciendo uso del AK tritiado como marcador, han sugerido una ausencia de metabolismo para el AK en el cerebro.

Sólo cerca de una tercera parte de la dosis de AK tritiado inyectado intraventricularmente, permaneció en el cerebro durante quince minutos. Recuperándose casi en su totalidad tiempo después.

Resultados similares han sido obtenidos por Scherer-Singler y McGeer (1979) después de la inyección de AK tritiado dentro del striatum.

Hemos visto las diversas características que posee el AK, así como las hipótesis que se han propuesto para explicar su mecanismo de acción.

Este modelo se ha generado sobre tres especies animales: rata, gato y mandril. A continuación describiremos, en cada una de estas especies, las vías de administración del AK, desde la aplicación sistémica hasta las inyecciones intracerebrales, como son la aplicación intraventricular, intrahipocámpica e intraamigdalina.

Se dará mayor énfasis a esta última aplicación -la inyección intraamigdalina en gato- porque es el método de inducción que usamos en este trabajo.

### A. La aplicación del AK en la rata para la generación de crisis límbicas.

Este animal ha sido uno de los más empleados en estudios experimentales.

Las aplicaciones sistémicas (Collins et al, 1980; Ben-Ari et al, 1981; Lothman y Collins, 1981) e intraventriculares (Nadler et al, 1978b) de AK, originaron descargas paroxísticas que se localizaron inicialmente en el hipocampo (áreas CA1 y CA3) y que se propagaron hacia la amígdala y a otras estructuras límbicas como la corteza entorrinal. Posteriormente ocurrió una generalización de las crisis que involucró tanto a estructuras límbicas como a estructuras extralímbicas: cortezas parietal y frontal (Lothman y Collins, 1981).

Las manifestaciones conductuales que se presentaron son muy semejantes a las observadas en el Kindling amigdalino. Estas son: movimientos masticatorios, salivación, mioclonias faciales, clonias de las patas anteriores, enderezamiento y pérdida del control postural, así como convulsiones continuas.

Las observaciones colaterales han mostrado que, los estados de tensión inducidos por manipulaciones físicas producen crisis.

Otra característica clínica, registrada durante los primeros 30 minutos después de la aplicación de AK, fueron los violentos temblores de la cabeza y de todo el cuerpo que se han denominado "wet dog shakes" (WDS) por su semejanza con los movimientos rápidos observados en el perro cuando se sacude después de haberse mojado. Los WDS fueron los primeros signos clínicos de las crisis tónico-clónicas (Schwob et al, 1980).

La histopatología asociada se observó prominentemente en el hipocampo, específicamente en el área CA3, donde hubo una pérdida neuronal y proliferación glial. Otras estructuras donde se observaron lesiones fueron; la amígdala, el septum, la corteza piriforme y el tálamo medial

(específicamente el núcleo paraventricular, Jellestad y Grahnstedt, 1985).

Collins et al (1980), en un estudio autoradiográfico, encontraron que en los primeros treinta minutos, después de la inyección de AK, se presentó un marcado incremento en el metabolismo de glucosa en el hipocampo (específicamente área CA3 y subiculum ventral) y en el núcleo septal lateral. Durante el periodo de convulsiones el metabolismo de la glucosa se vió incrementado en el hipocampo, las cortezas entorrinal y olfatoria, la amígdala y sus conexiones subcorticales.

De uno a tres días después, se observó una disminución en el consumo de glucosa en muchas estructuras límbicas que mostraron necrosis.

Lothman y Collins (1981), encontraron una relación entre las dosis de AK aplicadas intravenosamente y las respuestas eléctricas, conductuales y metabólicas.

Las inyecciones intrahipocámpicas de AK (Cavalheiro et al, 1982, 1983b; Ben-Ari et al, 1980b) produjeron crisis espontáneamente recurrentes por un periodo de tiempo que se inició 10 días después de la inyección y duraron aproximadamente 30 días. Inicialmente se observaron descargas epilépticas que se restringieron al hipocampo inyectado, pero rápidamente se propagaron hacia el hipocampo contralateral, amígdala ipsilateral y corteza entorrinal.

Después de dicha actividad crítica se observó un periodo de aparente normalidad electrográfica, al cual se ha denominado "periodo silente".

Este periodo finalizó aproximadamente de 5 a 15 días después de la inyección (un promedio de 10 días) y fue cuando se observó la ocurrencia de la primera crisis espontánea, este periodo, durante el cual se presentaron las crisis, lo denominaron "periodo de crisis espontáneas recurrentes".

Dichas crisis son muy semejantes clínicamente a las manifestaciones conductuales observadas en el Kindling

amigdalino, es decir, se observaron mioclonias de la cara, ipsilaterales al sitio de inyección, movimientos de masticación, clonias de las patas anteriores, enderezamiento y pérdida del control postural.

Las lesiones se observaron en el sitio de inyección, donde fueron más pronunciadas, las áreas afectadas por pérdida neuronal de la capa piramidal fueron la CA2, CA3 y CA4. Las lesiones fueron menos pronunciadas en el hipocampo contralateral.

Otras áreas lesionadas fueron la corteza entorinal, la corteza piriforme, el área preóptica lateral y el hipotálamo lateral.

Cavalheiro et al (1983b), además, realizaron estudios sobre el efecto de las lesiones amigdalinas en ratas después de inyecciones intrahipocámpicas de AK, los resultados fueron que, las lesiones amigdalinas tienen dos efectos diferentes: un efecto a corto tiempo, que es el incremento de la toxicidad al AK, y un efecto a largo plazo en el que se reduce la ocurrencia de las crisis espontáneas.

Los mecanismos responsables para estos efectos son probablemente muy distintos. El efecto a corto tiempo puede ser debido a una interferencia con mecanismos hormonales y homeostáticos, mientras que el efecto a largo plazo puede reflejar un papel más específico de la amígdala en la generación de las crisis.

En cuanto a las inyecciones intraamigdalinas de AK en la rata (Ben-Ari et al, 1980a y c), las dosis administradas van desde 0.4  $\mu\text{g}$  a 2  $\mu\text{g}$  disueltos en 0.1 a 0.4  $\mu\text{l}$  de buffer de fosfatos, pH 7.4.

La actividad eléctrica epileptiforme se observó dentro de los 5 a 60 minutos, después de la inyección, en el sitio de punción. Esta actividad rápidamente se propagó al hipocampo ipsilateral, amígdala contralateral, corteza y, con cierto retraso, al hipocampo contralateral.

Se observaron crisis convulsivas generalizadas con frecuencias variables -frecuentemente una cada 2 a 10 minutos- por periodos de 2 a 6 horas.

También se observaron espigas rítmicas o pseudorítmicas sin componentes motores, que duraban de 4 a 30 horas en distintos animales.

Cuatro días después se observaron trenes de espigas, que mostraban una progresiva declinación en amplitud y frecuencia.

Las manifestaciones clínicas que se observaron primeramente fueron; WDS, así como manifestaciones motoras semejantes a las registradas después de la estimulación eléctrica de la amígdala u otras estructuras límbicas: movimientos masticatorios, mioclonias de los músculos faciales con cabeceo, clonias de las patas anteriores, el animal se erguía y se presentaban convulsiones con pérdida del control postural. También se presentó salivación.

Las crisis se volvieron, progresivamente, más complejas y prolongadas con disminución del periodo interictal. Durante estas crisis convulsivas pudo registrarse rotación del cuerpo, agitación, conducta de giro intensa "circling" (el animal caminaba en círculos), saltos vigorosos y periodos de inmovilidad con pérdida del control postural.

Las alteraciones patológicas neuronales observadas en el sitio de inyección, después de dos horas de sobrevivencia, fueron: cuerpos celulares triangulares fuertemente teñidos, con bordes festoneados y núcleos picnóticos. Horas después se observó que las neuronas se fueron fragmentando y finalmente desaparecían.

De dos a tres días después, la zona de pérdida neuronal mostró gliosis intensa.

Los cambios patológicos en el sitio de inyección, en algunos casos, se restringieron a un solo núcleo amigdalino, pero en otros casos estos cambios abarcaron todo el complejo amigdalino, dependiendo de las dosis de AK aplicadas. Las neuronas y los elementos gliales estuvieron ausentes en la



zona central. En la zona periférica fue donde se observaron neuronas dañadas y gliosis.

En sitios distantes, se observaron daños en el hipocampo ipsilateral al sitio de inyección, principalmente en el área CA3. Estos cambios se observaron después de 2 a 4 horas de sobrevivencia. El neuropilo del stratum lucidum apareció vacuolado.

Con periodos de sobrevivencia cortos no se observaron lesiones en el hipocampo contralateral. Mientras que con periodos de sobrevivencia largos, las lesiones hipocámpicas ipsilaterales se presentaron en las áreas CA3, CA1 y CA4, generalmente en este orden de progresión.

Las alteraciones patológicas se dispersaron progresivamente en el eje septotemporal del hipocampo, alcanzando el extremo temporal después de 24 horas.

Dos días después, se presentó una necrosis neuronal en ambos hipocampos, así como en varios núcleos talámicos de la línea media bilateralmente (núcleos parataenial, anteromedial, reuniens, mediodorsal, posteromediano y parafascicular, así como en el complejo ventromediano), los núcleos de la base de la estria terminal, el septum y las capas 3, 5 y 6 de la neocorteza y la corteza cingulada. La amígdala contralateral y el claustrum también mostraron neuronas degeneradas.

La gliosis fue menos pronunciada en los focos distantes del sitio de inyección.

Los eventos motores y electrográficos pudieron bloquearse por administración sistémica de diazepam, este anticonvulsivo actuaba preferentemente sobre la actividad epileptiforme de la formación hipocámpica ipsilateral al sitio de inyección.

Tremblay et al (1983) después de aplicar inyecciones intraamigdalinas de AR realizaron estudios autoradiográficos, electroencefalográficos e histopatológicos. Los resultados que obtuvieron fueron que las estructuras que presentaron patrones EEG paroxísticos,

fueron las mismas que aumentaron su consumo de glucosa, muchas de estas estructuras pertenecen al sistema límbico y poseen proyecciones axonales que las interconectan. Además, la mayoría de las áreas que presentaron un incremento en el consumo de glucosa reciben proyecciones de la amígdala, como por ejemplo las cortezas prelímbica, infralímbica y peririnal, el área entorinal lateral, el subiculum, el parasubiculum, los núcleos del tracto olfatorio lateral, el núcleo mediodorsal del tálamo y el striatum ventral (ver referencias en Tremblay et al, 1983). Varias de estas áreas presentan conexiones recíprocas con la amígdala.

Ahora bien, las estructuras que, aunque muestran un aumento de actividad pero que no poseen conexiones directas con el complejo amígdalino, tienen conexiones con otras áreas que a su vez muestran un consumo elevado de glucosa.

Ejemplo de esto es la corteza retrosplenial que recibe una proyección masiva del subiculum y la fascia dentada, área donde llegan fibras del septum y del área entorinal lateral.

En cuanto al daño patológico, observaron que éste se correlacionaba con los cambios metabólicos observados, así el área CA3 del hipocampo es la que presentó las primeras alteraciones y además fue la que presentó un alto consumo de glucosa con respecto de otras áreas hipocámpicas.

#### B. La aplicación de AK en el gato como un modelo de EPCT.

Los estudios que se han hecho en el gato son menores en número que los realizados con la rata.

Las formas de aplicación del AK en esta especie han sido las inyecciones intrahipocámpicas e intraamigdalinas.

Las inyecciones intrahipocámpicas de AK se han realizado en preparaciones crónicas (Tanaka et al, 1982). Estos investigadores utilizaron tres dosis distintas (1, 4 y 12 µg) de AK, y lo que encontraron fue que existe una

dependencia entre la dosis de AK y la actividad epileptica generada por este aminoácido.

Con dosis de 1  $\mu\text{g}$ , se observó que 30 minutos después de la inyección se presentaban descargas paroxísticas continuas en el sitio de inyección.

Estas descargas fueron aumentando en amplitud hasta alcanzar una amplitud de 200 a 300  $\mu\text{V}$ . Cuando se alcanzaron estas amplitudes apareció la primera crisis hipocámpica. La propagación de esta crisis se observó sólo en la amígdala ipsilateral y ocasionalmente en el hipocampo contralateral.

Clínicamente no hubo cambios, las descargas paroxísticas no se asociaron con síntomas clínicos. Durante las crisis hipocámpicas los gatos presentaron una conducta de inmovilidad y vocalizaron al final de las crisis, estos síntomas son análogos a los observados después de estimulaciones eléctricas en el hipocampo (Green y Shimamoto, 1953, referido en Tanaka et al, 1982).

Las crisis hipocámpicas se presentaron frecuentemente durante las 24 horas después de la inyección, hasta que gradualmente desaparecieron 2 o 3 días después. Los animales no mostraron alteraciones ni del EEG ni conductuales.

Con dosis de 4  $\mu\text{g}$ , las descargas paroxísticas se observaron 20 minutos después de la inyección. La primera crisis hipocámpica se presentó 20 o 30 minutos después de la inyección. Estas crisis se propagaron a la amígdala ipsilateral, hipocampo contralateral y amígdala contralateral. Estas crisis límbicas se observaron frecuentemente durante los 3 días siguientes a la inyección, hasta que gradualmente desaparecieron a los 4 días, en algunos animales. Sin embargo, se observaron descargas focales interictales en el sitio de inyección y en el hipocampo contralateral por periodos prolongados.

Los otros animales desarrollaron una excitación amigdalina independientemente de la excitación hipocámpica y dos días después se observaron crisis amigdalinas que desaparecieron al mes de la inyección.

En estos animales también se observaron descargas interictales en el hipocampo inyectado y en la amígdala ipsilateral por periodos de uno a tres meses.

Clinicamente lo que se observó fue, al igual que en el grupo anterior, cambios conductuales durante las crisis que fueron inmovilidad y atención, así como vocalización al finalizar las crisis.

Sin embargo, a diferencia del grupo anterior, la duración de la inmovilidad fue más larga.

Las descargas paroxísticas intercríticas no se asociaron a ningún cambio conductual.

En los animales que presentaron crisis amígdalinas la conducta de inmovilidad fue seguida de midriasis, salivación, mioclonias faciales ipsilaterales y clonias de las patas anteriores. Durante el periodo en que se presentaron crisis amígdalinas, los animales se encontraban muy irritables y agresivos.

Con 12  $\mu\text{g}$  de AK las descargas paroxísticas se observaron en el sitio de inyección al finalizar la aplicación (la cual duró 6 minutos).

Estas descargas aumentaron de amplitud hasta alcanzar de 200 a 300  $\mu\text{V}$ , uno a dos minutos después del término de la inyección. Entonces fue cuando se presentó la primera crisis hipocámpica. Esta crisis se propagó a la amígdala ipsilateral, hipocampo contralateral, amígdala contralateral y corteza occipital.

Clinicamente al iniciarse la primera crisis, los gatos se agazaparon y adoptaron una postura de alertamiento. Giraron la cabeza hacia el lado derecho (contralateralmente al sitio de inyección) y permanecieron en esta postura por unos momentos, después se observó midriasis y salivación.

Las crisis se acompañaron de un silencio electrográfico, excepto en el sitio de inyección.

Cuando las descargas paroxísticas se presentaron en los giros sigmoides anteriores, se pudo ver que los animales, a pesar de estar recostados, realizaban movimientos como si

estuvieran caminando. También se observó incontinencia urinaria y fecal, dilatación pupilar y salivación continua.

Se observaron descargas paroxísticas interictales en las estructuras registradas.

Cuatro o cinco días después se registraron crisis independientes en la amígdala ipsilateral, que se acompañaron de alertamiento, midriasis, salivación abundante, mioclonias faciales ipsilaterales, giro de la cabeza a la derecha, cabeceos y clonias de las patas. Durante este periodo los gatos se encontraban muy irritables.

Después de 7 a 20 días se presentaron crisis secundariamente generalizadas, al finalizar estas crisis se observó un silencio electrográfico.

Estas crisis se volvieron muy frecuentes hasta que se estableció un periodo de crisis recurrentes a los 20 días después de la inyección. Los animales murieron durante este periodo, su tiempo de sobrevivencia en promedio fue de 21 días.

El análisis histológico mostró, en el sitio de punción (CA2), necrosis y proliferación astrocítica perifocal, en los tres grupos.

En el grupo al que se inyectó 1  $\mu\text{g}$ , se observó pérdida neuronal de las células piramidales en CA1 y CA3 del hipocampo inyectado, mientras que en el grupo al que se aplicó 4  $\mu\text{g}$ , además de los cambios anteriores, se observó pérdida neuronal en el área CA4. La capa granular no mostró alteraciones, ni la amígdala.

En el grupo al que se administraron 12  $\mu\text{g}$ , se observó, además de los cambios ya reportados, degeneración en la corteza piriforme y la capa granular del hipocampo. Se registraron cambios isquémicos en ambas amígdalas.

Las inyecciones intraamigdalinas de AK en el gato (Velluti et al, 1980; Cepeda et al, 1983, 1984 y 1985; Tanaka et al, 1985) se han hecho en preparaciones crónicas.

Las dosis administradas son de 1 a 4  $\mu\text{g}$  de AK disueltos en 1 a 4  $\mu\text{l}$  de buffer de fosfatos.

Los datos electroencefalográficos mostraron que de 5 a 30 minutos después de la inyección, los primeros cambios eléctricos que aparecieron fueron; ritmos de alta frecuencia seguidos por espigas aisladas en el sitio de inyección y a veces en el hipocampo ventral ipsilateral, o bien crisis que comportan una parte tónica y otra clónica.

Cepeda et al (1983), encontraron que con dosis bajas de AK (1 a 2  $\mu\text{g}$ ) las descargas paroxísticas permanecieron localizadas en el sistema límbico con poca o ninguna propagación al núcleo geniculado lateral, la formación reticular pontina y a la corteza frontal.

Con dosis mayores se observó la propagación a estas estructuras, así como a estructuras talámicas (como el pulvinar) y corticales (corteza somatosensorial o visual).

Aproximadamente 60 minutos después de la inyección, se alcanzó un período de crisis frecuentes en el que se presentó una crisis cada 5 a 10 minutos. Este estado duró alrededor de 24 horas para luego remitir progresivamente hasta que tres días después ya no se observaron crisis.

Sin embargo, pudieron registrarse descargas paroxísticas interictales en la amígdala y el hipocampo, en un principio muy frecuentes pero que desaparecieron también paulatinamente. Cuatro o cinco semanas después de la inyección, el EEG fue prácticamente normal.

Sin embargo, Tanaka y col (1985), han observado que la amígdala contralateral comenzó presentar crisis límbicas espontáneas, estas crisis se volvieron más severas y apareció la primera crisis secundariamente generalizada, de treinta a sesenta días después de la inyección.

Las crisis generalizadas se observaron una o dos veces por semana.

Los gatos presentaron una conducta normal durante la fase interictal, aunque se continuaron observando descargas

aisladas en las estructuras límbicas. Estos gatos parecieron adquirir una epileptogenicidad secundaria.

En cuanto a las manifestaciones conductuales, las crisis límbicas se caracterizaron por presentar alteraciones de la conducta, como inmovilidad, atención, movimientos masticatorios, salivación, mioclonias faciales ipsilaterales al sitio de inyección, conducta exploratoria con reacción de orientación y movimientos oculares de búsqueda hacia el lado ipsilateral al sitio de inyección.

Al propagarse más las crisis se pudieron observar reacciones de miedo y mioclonias de las patas, contralaterales al sitio de inyección.

Las descargas interictales no se acompañaron de manifestaciones clínicas.

Los animales durante el estado epiléptico se encontraban muy irritables. La conducta alimenticia se redujo o se eliminó durante varios días.

El análisis histológico mostró que en el sitio de inyección se presentó una necrosis focal, la cual tuvo un diámetro de 1 a 1.5 mm, gliosis perifocal y proliferación astrocítica.

También se observaron cambios isquémicos, como picnósis moderada y pérdida neuronal.

En sitios distantes, se observó pérdida neuronal y picnósis de la capa piramidal del área CA3 de ambos hipocampos, picnósis moderada en la amígdala contralateral y pérdida neuronal en la corteza piriforme, ipsilateral al sitio de inyección.

Se han realizado algunos estudios farmacológicos utilizando el modelo de AK en gato:

Cepeda et al (1983 y 1984), probaron los efectos de drogas antiepilépticas y proconvulsivas después de inyecciones intraamigdalinas de AK, encontrando que el diazepam bloqueó completamente las crisis límbicas, pero no tuvo efectos sobre las descargas de alta frecuencia en el sitio de inyección. El bloqueo de las crisis límbicas tuvo

una duración de 30 a 60 minutos, después de los cuales nuevamente volvió a observarse la actividad crítica registrada antes de la inyección de diazepam.

El diazepam disminuyó la actividad multiunitaria en la formación reticular pontina y el núcleo geniculado lateral, produciendo un estado general de hipotonía.

La DL-C-Alilglicina disminuyó los niveles de GABA y activó el foco amigdalino inducido por el AK durante la remisión de las crisis, mientras que la ketamina produjo una actividad epileptiforme independiente, la cual interfería con las descargas amigdalinas. Pudiéndose establecer que la ketamina en dosis anestésicas mostró propiedades antiepilepticas sobre las descargas límbicas.

Este modelo se ha empleado también en estudios acerca de la relación sueño-epilepsia. Cepeda et al (1985), han observado que durante las primeras 24 horas después de la inyección, no se registró ninguna fase de sueño en el animal, el cual permaneció despierto durante ese periodo. De tal manera, que fue posible estudiar la forma en que van desapareciendo las crisis y su relación con las etapas de sueño.

Durante el periodo de remisión se observó que el sueño paradójico precipitó las crisis límbicas. Aunque también puede inhibir las espigas aisladas.

Mientras que el sueño de ondas lentas facilitó las espigas aisladas, las crisis y las descargas paroxísticas generalizadas.

Además tanto la fase de crisis recurrentes como las crisis generalizadas, disminuyeron o abolieron la duración del sueño de ondas lentas y del sueño paradójico durante varios días (Cepeda, comunicación personal).

### C. La aplicación del AK en el mandril (Papio papio) como un modelo de EPCT.

A diferencia de la rata, el mandril (Papio papio) ha sido poco utilizado en estudios experimentales con AK.



El principal método de inducción en esta especie es la inyección intraamigdalina de AK (Menini et al, 1980; Cepeda et al, 1982).

Las dosis empleadas varían de 2 a 68  $\mu\text{g}$ , disueltos en buffer de fosfatos a pH 7.4.

El inicio de la actividad paroxística en el foco se inició de 4 a 85 minutos después de la inyección y se registró casi simultáneamente en el hipocampo ipsilateral. Por lo contrario, esta actividad se observó con cierto retraso en la amígdala contralateral, este retraso varió de una a cinco horas.

En todos los animales se registró una marcada desincronización del EEG cortical, durante el desarrollo de las descargas críticas focales.

La actividad crítica focal se repitió frecuentemente (aproximadamente una crisis cada 5 a 6 minutos) y se propagó a estructuras límbicas ipsilaterales y contralaterales, produciéndose un status epiléptico focal que tuvo una duración de 2 a 5 horas.

Las crisis se continuaron observando durante las 24 horas siguientes, después de la inyección de AK.

Así mismo, se observaron descargas interictales en el foco y en estructuras límbicas, estas espigas interictales desaparecieron completamente de 30 a 40 días después de la inyección.

En términos generales, la descarga crítica permaneció restringida a estructuras del sistema límbico, no obstante en algunos animales, las descargas ictales se propagaron a la corteza frontotemporal ipsilateral al foco, 3 o 4 horas después de la inyección.

Con dosis altas de AK (68  $\mu\text{g}$ ), las espigas aparecieron en la corteza ipsilateral después de 24 horas. A las 48 horas, las descargas críticas se presentaron sincrónicamente en la amígdala, la corteza temporal y la corteza frontal. Pudieron observarse espigas aisladas en la corteza temporal contralateral.

Las inyecciones de diazepam (10 mg intramuscularmente) bloquearon las descargas corticales, pero las espigas amigdalinas siguieron observándose.

En estos animales no se observaron signos motores positivos. Pero cuando se presentaban consistieron de "automatismos orales" menores; movimientos masticatorios, principalmente, protusión de la lengua y olisqueo. Estos signos se asociaban con descargas críticas en la amígdala y el hipocampo.

Al iniciarse las crisis se observó una reacción de inmovilidad que duraba de 5 a 10 segundos y era seguida, en ocasiones, de desviación contralateral de los ojos y movimientos laterales de la cabeza y el cuello.

Los automatismos orales, fueron registrados predominantemente al final de una breve descarga crítica.

Las respuestas agresivas se redujeron significativamente durante el status epileptico y disminuyeron de manera importante al día siguiente, especialmente, en el animal que recibió 68  $\mu$ g de AK. Así mismo, se presentó disminución de la conducta alimenticia (ya que los animales no reconocían su comida y pasaban períodos sin comer) y cambios en el ciclo vigilia-sueño. Durante los dos primeros días, la vigilia se vió muy incrementada (90 %) y es hasta el cuarto o quinto día que se recuperaron todas las fases de sueño.

A medida que disminuía la frecuencia de las crisis se restablecieron tanto la conducta agresiva, como la conducta alimenticia y los ciclos de vigilia-sueño.

Entre 24 y 48 horas después de la inyección de AK pocos animales mostraron mioclonias contralaterales de la cara, brazos y cuerpo.

Las alteraciones histopatológicas consistieron de "cambios celulares isquémicos" en varios estados, dependiendo del tiempo de sobrevivencia del animal.

Estas alteraciones se observaron tanto en el sitio de inyección como en sitios distantes.

En el sitio de inyección Menini et al (1980), no encontraron relación entre la dosis de AK aplicada y la magnitud de la lesión histológica, pues con dosis de 2  $\mu\text{g}$  se produjo un foco pequeño de pérdida neuronal en el núcleo basal amigdalino, con dosis de 20  $\mu\text{g}$ , se observó una lesión más extensa que abarcaba los núcleos basal y basolateral, pero cuando se aplicaron 8  $\mu\text{g}$ , se produjo una lesión que envolvió todo el complejo amigdalino.

En el hipocampo ipsilateral las lesiones se presentaron en el folium terminal, donde hubo pérdida neuronal y gliosis que adicionalmente abarcaba el sector H3. En el sector de Sommer (H1) se observó también pérdida neuronal. En H2 no hubo pérdida neuronal, sino que se observaron neuronas hiper cromáticas y vacuolación del neuropilo.

En el giro dentado las células granulares fueron normales. En el hipocampo contralateral casi no hubo cambios neuronales.

Fueron encontradas lesiones secundarias, que consistieron de cambios neuronales isquémicos, en la corteza temporal, en la corteza occipital y ocasionalmente en la corteza frontal.

#### D. Comentarios.

Las aplicaciones de AK tanto sistémicas como intracerebrales, han demostrado ser útiles en la generación de un modelo de EPCT en las tres especies de animales revisadas: rata, gato y mandril. Debido a que este aminoácido neurotóxico afecta preferencialmente las estructuras del sistema límbico, sistema que se implica en la generación de crisis epilépticas en humanos.

Un dato característico observado en las tres especies animales revisadas, no importando la ruta de administración, es la destrucción de la capa piramidal del hipocampo, específicamente del área CA3.

Las dosis de AK administradas en la amígdala, varían de acuerdo a la especie empleada, ya sea por el peso del animal

y por el aumento en complejidad neuronal al avanzar en la escala filogenética.

La actividad paroxística se generaliza mucho más rápidamente en ratas que en mandriles, ya que estos últimos necesitan una mayor cantidad de AK para generar una propagación cortical. El gato representa una etapa intermedia.

Las manifestaciones motoras fueron, también, más notables en la rata que en el gato y en el mandril. Estas manifestaciones se presentaron durante la descarga ictal. No obstante, durante el período interictal los animales presentaron cambios conductuales más que signos motores.

Así, en los gatos se observó mucha irritabilidad durante esta fase, mientras que en mandriles se observó un efecto contrario. Es decir, estos animales se encontraban extremadamente dóciles.

Esto es un aspecto muy importante que hace del modelo de AK una buena herramienta para el estudio de la EPCT, ya que los pacientes aquejados con la epilepsia límbica, presentan cambios conductuales importantes durante el período interictal.

### III. MATERIALES Y METODOS.

#### III.1 Sujetos experimentales.

Los experimentos que reportamos en este trabajo se realizaron en catorce gatos adultos, con un intervalo de peso entre 3.0 y 3.5 kg, todos los animales eran machos.

#### III.2 Elaboración de electrodos y cánula-electrodo.

Los registros electrofisiológicos se obtuvieron al utilizar electrodos bipolares fabricados en el laboratorio con la siguiente técnica:

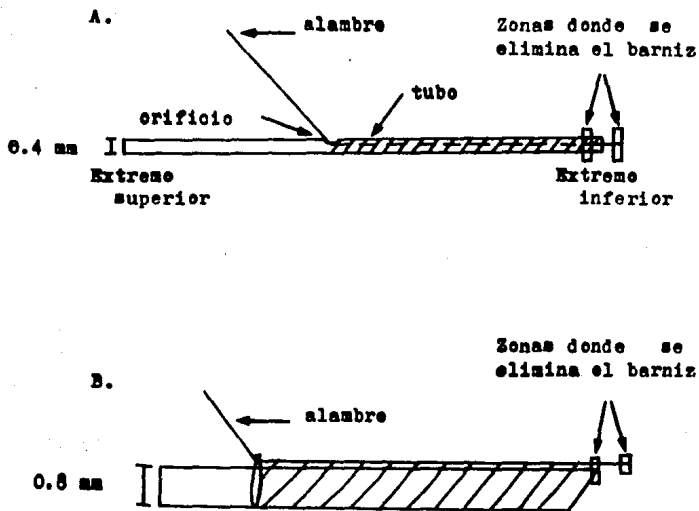
Se utilizó un tubo de acero inoxidable de 0.4 mm de diámetro externo, y de una longitud variable, que dependía de la posición de la estructura cerebral que se deseaba registrar.

Hacia uno de los extremos del tubo, que en la colocación final fué el extremo superior, se practicó un orificio con el propósito de permitir el paso de un alambre de 100 micrometros de diámetro. Este alambre recorría longitudinalmente el tubo y sobresalía del extremo inferior 1 mm. La posición del orificio en el tubo varió dependiendo de la profundidad a que se encontraba la estructura blanco. A mayor profundidad, más alejado del extremo inferior se encontraba el orificio.

Los electrodos se recubrieron con barniz aislante, la zona cubierta abarcó desde el extremo inferior hasta donde se encontraba el orificio, y se secaron con el calor de una parrilla. Este procedimiento se realizó dos veces.

Una vez aislado el electrodo, se eliminó el recubrimiento del tubo a 1 mm de distancia del extremo inferior (formando un anillo) y de la punta del alambre (Fig 2a). De tal manera que se formó un dipolo que registró la actividad eléctrica de un área reducida de la estructura cerebral blanco.

La cánula-electrodo, a través de la cual se aplicó el AK, se elaboró de una manera muy semejante a la de los



**FIGURA 2**

- A. Electrodo bipolar. Utilizado para el registro de actividad eléctrica en regiones distantes al sitio de inyección.
- B. Cánula-electrodo. Se utilizó como guía para inyectar el ácido kaínico y para registrar la actividad eléctrica en el sitio de inyección.

El sombreado en los esquemas representa el recubrimiento con el barniz aislante.

electrodos, con la diferencia de que el tubo que se utilizó es de 0.8 mm de diámetro externo y el alambre del electrodo se adhirió a la superficie del tubo. Este alambre sobresalía 1 mm del tubo de la cánula, y su propósito era registrar la actividad multiunitaria en el sitio de inyección; antes, durante y después de la aplicación del AK.

El aislamiento de la cánula-electrodo se realizó de la misma manera que el de los electrodos, sólo que antes de aplicar el barniz, se colocó internamente otro tubo para evitar que el barniz penetrara en el interior de la cánula y la bloqueara. Una vez aislada la cánula, se eliminó el barniz de la punta de ésta y de la punta del alambre (Fig. 2b).

### *III.3 Implantación.*

La implantación de los electrodos y de la cánula-electrodo se realizó bajo la siguiente técnica:

Se anestesió al animal con una inyección intramuscular de Anestésal (pentobarbital sódico), en dosis de 1 ml por 2.5 Kg de peso.

Una vez anestesiado el animal, se le colocó sobre un cojín térmico a temperatura constante y se fijó en un aparato estereotáxico, donde se le inmovilizó la cabeza por medio de: dos barras laterales calibradas que se insertaron en el interior de los conductos auditivos, estas barras debían encontrarse a la misma distancia una de la otra; una barra curva que se introdujo en la boca del animal colocándola en el paladar y dos uñas metálicas que se insertaron en la base de las orbitas (Fig 3).

En condiciones asépticas, se practicó un corte sagital en la piel del cráneo y el periostio para dejar al descubierto el hueso craneal. Se procedió, después, a cortar el hueso a nivel del seno frontal, descubriéndolo y eliminando las mucosidades que eventualmente se encontraron, con el propósito de evitar una infección postoperatoria.

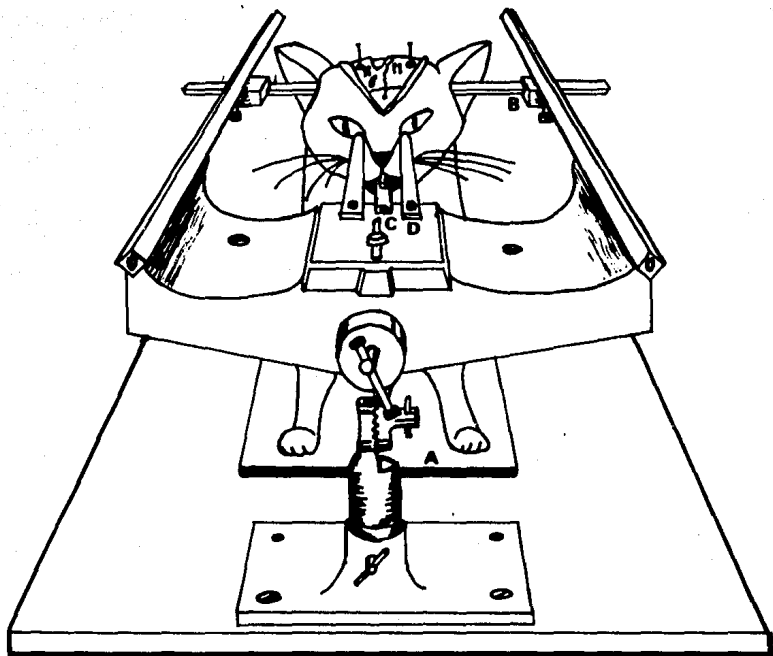


FIGURA 3. Fijación del gato en el aparato estereotáxico.  
A. Cejín térmico, B. Barras laterales, C. Barra curva  
que se inserta en el paladar, D. Uñas metálicas.



Hecho ésto, primero se selló el seno frontal con cera para hueso y después con cemento dental o cemento acrílico.

Para el implante crónico de los electrodos de profundidad se elaboró una cúpula de plástico convertible (Velasco, 1968). Esta cúpula se hizo a partir de una lámina de plástico estéril que se cortó y moldeó con calor para que adquiriera la forma craneal expuesta durante la operación.

La cúpula de plástico se fijó al cráneo por medio de tornillos de acero inoxidable (tamaño 4-40, longitud 3-16), y a través de ella se implantaron los electrodos bipolares y la cánula-electrodo.

Los elementos de registro y de aplicación del AK se implantaron, de acuerdo a las coordenadas del Atlas de Snider y Niemer (1961), en las siguientes estructuras; amígdala derecha (AMD), cuerpo geniculado lateral izquierdo (CGLI) y formación reticular pontina derecha (FRPD).

Las coordenadas estereotáxicas de estas estructuras se reportan en el cuadro I.

ESTRUCTURA	C O O R D E N A D A S			OBSERVACIONES
	ANTERIOR	LATERAL	POSTERIOR	
AMD	11.5	10.0	-5.0	Corresponde a la región magnocelular del núcleo basolateral.
CGLI	6.5-7.0	10.0	3.0	
	POSTERIOR			
FRPD	3.0	2.0	-5.5	El electrodo entró con un ángulo de 30° con respecto al eje vertical, a nivel del Locus Coeruleus.

CUADRO I. Coordenadas estereotáxicas de diversas estructuras cerebrales en el gato, según el Atlas de Snider y Niemer (1961).

Además de los electrodos de profundidad, se colocaron electrodos de superficie en la región superior adyacente a la corteza visual (CxV) y en la región frontal (giro sigmoide anterior) (CxFr) del lado derecho, para el registro de la actividad paroxística. Así como en la corteza orbitofrontal, para el registro de los movimientos oculares (MOC) y en los músculos de la nuca, para el registro de la actividad muscular (EMG).

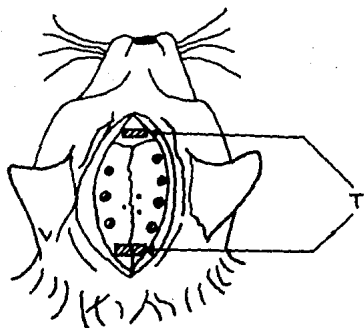
En el caso del cuerpo geniculado lateral, la colocación del electrodo se corroboró durante la operación, por el aumento de su actividad multiunitaria ante un estímulo fótico, y postoperatoriamente, al observar actividad PGO (ponto-geniculo-occipital) durante el sueño paradójico en el registro EEG.

La confirmación final de la posición de los electrodos y de la cánula, se determinó durante el análisis histológico de los cortes cerebrales.

Una vez que los electrodos y la cánula se encontraron ubicados en las estructuras de estudio, se fijaron con cera para hueso y acrílico dental, teniendo cuidado que se dejara libre el extremo de la cánula que sobresalía del cráneo, para realizar la inyección del AK.

Los alambres de los electrodos se soldaron a un conector que se fijó sobre la cúpula de plástico. Todo el dispositivo fue cubierto con cemento.

Además de los electrodos y de la cánula, se fijaron dos tubos de plástico de 5 mm de diámetro y 2.5 cm de longitud. Estos eran paralelos entre sí y transversales a la sutura sagital del cráneo del animal (Fig 4). Con estos tubos se inmovilizó al animal en el sujetador cefálico para poder realizar la inyección de AK. La ventaja de usar este método es que la inyección se hacía con el animal despierto y, por otra parte, la contención del animal no es dolorosa.



**FIGURA 4.** Muestra la posición de los tubos de plástico (T) por los que se inmovilizó al animal en el sujetador cefálico para realizar la inyección de AK.

Una vez terminada la operación, se ponía al gato en una incubadora con una temperatura de 37° C para facilitar su recuperación postoperatoria.

La cánula permaneció cubierta con un mandril, eje metálico que evitó que se obturara y se contaminara.

#### *III.4 Inyección del AK y registros electrofisiológicos.*

Una semana después de implantados los animales se colocaron en una cámara de registro sonamortiguada, durante dos horas diarias y por espacio de 3 días consecutivos, para lograr su ambientación a las condiciones de registro.

Posteriormente, con un poligrafo Marca Grass de 12 canales de registro, se realizaron cuatro registros control durante seis horas diarias. El último día de registro control, se inmovilizó al gato por medio del sujetador cefálico, se introdujo entonces la cánula de inyección a través de la cánula-electrodo, esta cánula estaba conectada con un catéter a una jeringa Hamilton (de 5  $\mu$ l), cuyo pistón era impulsado manualmente. La velocidad de la inyección fue de 1  $\mu$ l/ 3 min. El AK se inyectó disuelto en una solución salina fosfatada, a una concentración de 1  $\mu$ g en 1  $\mu$ l y un pH de 7.2. Se aplicaron tres dosis diferentes: 1.2  $\mu$ g en 4 gatos, 1.5  $\mu$ g en 5 gatos y 2  $\mu$ g en 5 gatos.

El animal permaneció en el sujetador cefálico los 45 minutos posteriores a la inyección. Durante ese tiempo se observaron y registraron únicamente los cambios faciales (mioclonias de la cara, lengüeteo, salivación, dilatación pupilar, movimientos oculares de búsqueda y movimientos masticatorios) y se correlacionaron con la aparición de actividad paroxística.

Posteriormente, el animal fue liberado y colocado en la caja sonamortiguada para continuar el registro con el animal en libre movimiento.

De esta manera, se realizaron registros electroencefalográficos y de las manifestaciones clínicas,

motoras y conductuales, durante seis horas diarias hasta la desaparición de la actividad crítica, una vez que esto ocurría se continuó observando al animal durante cinco días más. Al cabo de este tiempo y si el animal no moría antes, se practicó el estudio histológico de los cerebros.

### III. 5 Perfusion.

Cuando el animal no moría súbitamente, se le aplicó una inyección retroperitoneal con una dosis letal de anestésico. Se le rasuró la región pectoral, y posteriormente se efectuó un corte longitudinal, cortando piel y costillas para dejar al descubierto la cavidad torácica.

Se procedió entonces a localizar la aorta descendente y se sujetó con pinzas curvas, para que la solución salina y el formol que se iban a inyectar circularan únicamente hasta el cerebro del gato.

La punta del corazón fue disecada y se introdujo una aguja por el vértice inferior del corazón, orientándola hacia el ventrículo izquierdo, esta aguja formaba parte de un recipiente con manómetro que se conectaba a una llave de aire, de tal manera que el líquido que se introducía en el recipiente era enviado a presión constante y dentro de límites fisiológicos.

Se procedió entonces a cortar la vena cava descendente y se hizo pasar a través del ventrículo, primero una solución salina (1 litro) y luego 500 ml de formol al 10%. Luego de esto se extrajo el cerebro y se colocó en formol al 10%.

El estudio histológico se realizó sobre cortes de 6  $\mu$ m de espesor. Se utilizaron tinciones de Hematoxilina-Eosina, de Kluver-Barrera para fibras mielínicas y el Método de Holzer para astrocitos y axones. Este estudio tenía como objetivo verificar la posición de los electrodos, el sitio de inyección y las lesiones asociadas a la inyección de AK.

### **III.6 Análisis de datos.**

Para el estudio de la propagación de la actividad crítica generada en un foco amigdalino, los registros electrofisiológicos fueron transformados en voltajes.

Para realizar esto se seleccionaron las crisis amigdalinas cuya actividad se propagó a todas las estructuras registradas. En cada estructura se midió la descarga ictal de mayor amplitud y se comparó con la medida de calibración equivalente a  $50 \mu\text{V}$  que se obtenía en cada canal de registro.

Este procedimiento se realizó con cada uno de los trazos electrofisiológicos de los animales de estudio.

#### IV. RESULTADOS.

##### IV.1 Actividad electrofisiológica.

Después del término de la inyección, entre 3 y 20 minutos -en promedio 6.2 minutos- se observó una alteración en el registro electrofisiológico de la amígdala derecha, que consistió en la aparición de un ritmo de alta frecuencia (Fig 5). En un caso, en el animal K-0, esta actividad rápida se observó simultáneamente en el sitio de inyección y en el CGLI.

Progresivamente, esta actividad rápida fue aumentando en amplitud y frecuencia hasta generar descargas paroxísticas y crisis.

Las crisis que se presentaron en un principio eran puramente amigdalinas (Fig 5), sin embargo al paso del tiempo se presentaron crisis amigdalinas con propagación a estructuras distantes.

Las crisis fueron cada vez más frecuentes, llegando a presentarse una crisis cada dos minutos como mínimo.

Entre cada una de las crisis se registraron descargas paroxísticas frecuentes -descargas interictales- tanto en el sitio de inyección como en estructuras distantes.

Los animales, durante este período, mostraron una disminución de la conducta alimenticia, de las fases de sueño (sueño de ondas lentas y sueño paradójico) y su manipulación se hizo particularmente difícil ya que los sujetos se mostraban sumamente agresivos.

La duración de la fase de crisis recurrentes en general fue de 24 horas.

A medida que pasó el tiempo se observó que la frecuencia de aparición y propagación de las crisis disminuyó.

En 7 animales (K-0, K-2, K-4, K-5, K-18, K-27 y K-30) las crisis dejaron de presentarse al día siguiente de la inyección. En 2 animales (K-11 y K-33) dos días después y en

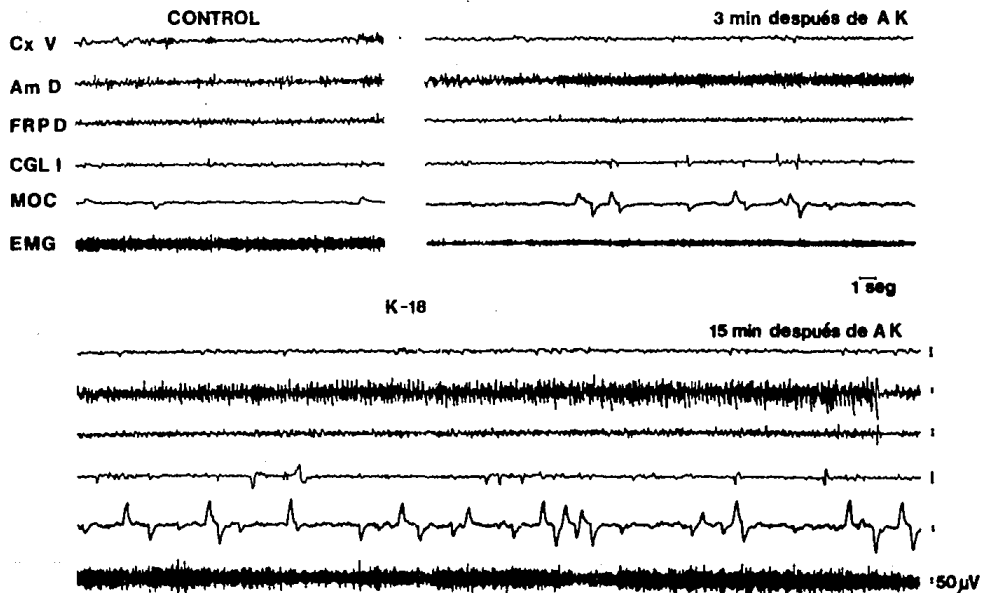


FIGURA 5. Obsérvese la aparición de un ritmo de alta frecuencia en la AMD, 3 minutos después de inyectar el AK. Así como la aparición de la primera crisis amigdalina, 15 minutos después del AK. MOC, movimientos oculares; EMG, electromiograma.



los 3 animales restantes las crisis dejaron de presentarse a los tres días (K-24) y cinco días (K-15 y K-31).

Dos de nuestros animales (K-14 y K-25) murieron durante la fase de crisis recurrentes.

Una vez que desaparecieron las crisis, únicamente se observaron espigas aisladas, principalmente en el sitio de inyección. Debido a que sólo nos interesó la actividad crítica, no se continuó la observación de los animales por tiempos prolongados.

Debe destacarse que conforme disminuía la frecuencia de las crisis, se fueron recuperando los ciclos de sueño y la conducta alimenticia, además de que los animales se encontraban menos agresivos.

Las crisis secundariamente generalizadas, caracterizadas por la facilidad de propagación de la actividad ictal hacia todas las áreas cerebrales y cuyo componente clínico fue una alteración motora muy drástica, al grado que el animal se estrellaba en la jaula de registro, sólo se presentó en tres casos (K-5, K-18 y K-27) y ocurrió durante la fase de crisis recurrentes.

En el cuadro II se muestra un resumen de la aparición de los principales eventos electrofisiológicos para cada animal.

#### *IV.2 Tipos de descargas paroxísticas.*

En el análisis de los registros electrofisiológicos ictales, pudimos distinguir dos tipos principales de crisis. Es importante hacer notar que esta división de las crisis es de tipo convencional, ya que fue posible observar estados intermedios en cuanto a la propagación y la sintomatología asociada a las descargas ictales.

Crisis de tipo A - Caracterizadas por su bajo grado de propagación a estructuras distantes al foco (estructuras extralimbicas) y por el tipo de descargas críticas en forma de ondas agudas, de gran amplitud y baja frecuencia (Fig 6). En algunos casos se observaron, en lugar de ondas agudas,

GATO	DOSIS (µg)	INICIO ACTIVIDAD PAROXISTICA (min.)	CRISIS POR HORA	DURACION ACTIVIDAD CRITICA (dias)	CRISIS SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS
K-0	1.2	5	12	1	-
K-2	1.2	5	5	1	-
K-4	1.2	10	9	1	-
K-5	1.2	5	9	1	x
K-11	1.5	3	15	2	-
K-14	1.5	6	25	?	-
K-15	1.5	10	20	5	-
K-18	1.5	3	12	1	x
K-24	1.5	20	17	3	-
K-25	2.0	5	30	?	-
K-27	2.0	5	15	1	x
K-30	2.0	3	15	1	-
K-31	2.0	5	17	5	-
K-33	2.0	3	11	2	-
PROMEDIO		6.2	15	2.00	

CUADRO II. Muestra las dosis de AK empleadas en cada animal así como los principales eventos electrofisiológicos.

x = presencia, - = ausencia, ? = animales que murieron durante la fase crítica.

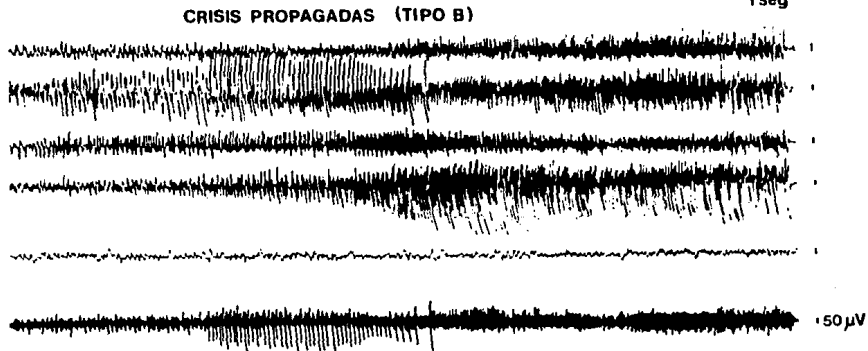
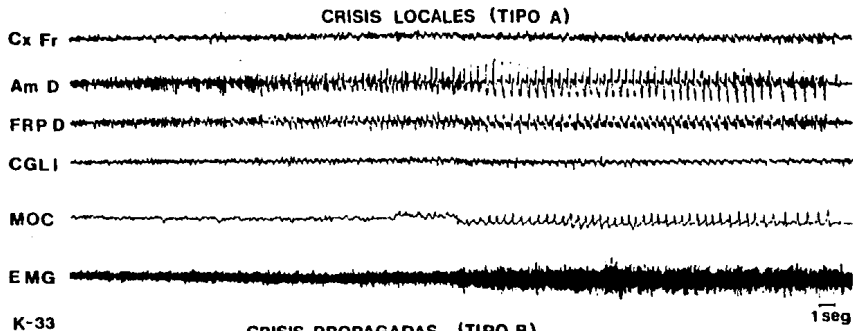


FIGURA 6. Obsérvense los dos tipos principales de crisis límbicas que pudieron diferenciarse. La distinción se realizó con base en el grado de propagación de la descarga ictal, la morfología de las descargas y la duración de las mismas.

descargas lentas (de 1 a 2 cada segundo) similares a los complejos espiga-onda.

La duración de estas crisis fue de 30 a 60 seg, y terminaban abruptamente, coincidiendo con el momento de mayor amplitud de las descargas paroxísticas. Aunque en ocasiones la mayor amplitud ocurría a la mitad de la descarga ictal, y raras veces se observaban descargas tónico-clónicas.

Crisis de tipo B - Caracterizadas por su alto grado de propagación a estructuras distantes y descargas de gran amplitud y frecuencia (Fig 6).

La duración de estas crisis fue de 30 a 90 segundos. En ocasiones fue posible observar, al finalizar estas crisis, postdescargas en el foco y en el CGLI.

Ambos tipos de crisis alternaron durante las primeras horas, después de la inyección de AK, siendo más frecuentes las crisis amigdalinas poco propagadas. Conforme pasaba el tiempo las crisis que se presentaban eran generalmente propagadas.

Además de las crisis, se registraron diversos tipos de descargas interictales identificadas como espigas aisladas periódicas y espigas con post-descargas (Fig 7). Así como crisis eléctricas de corta duración sin manifestaciones conductuales o motoras (crisis subclínicas) (Fig 8).

#### *IV.3 Propagación de la actividad crítica.*

La propagación de las descargas paroxísticas estuvo en función de la evolución del foco epileptógeno.

Al iniciarse la actividad paroxística, las descargas tendían a permanecer localizadas en el sitio de inyección.

Durante la fase convulsiva, el grado de propagación dependía del tipo de crisis (A o B).

En las crisis de tipo A, la propagación se circunscribía a estructuras límbicas, sólo cuando las ondas agudas en el foco alcanzaban su mayor voltaje, se observaba propagación a estructuras distantes, principalmente al CGLI

K-15

Descargas Interictales

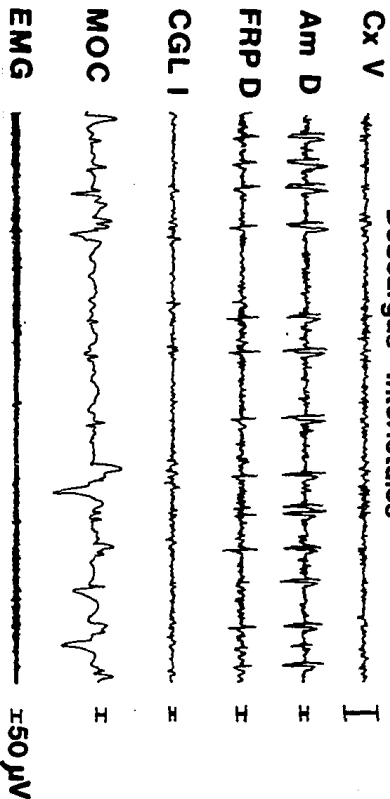
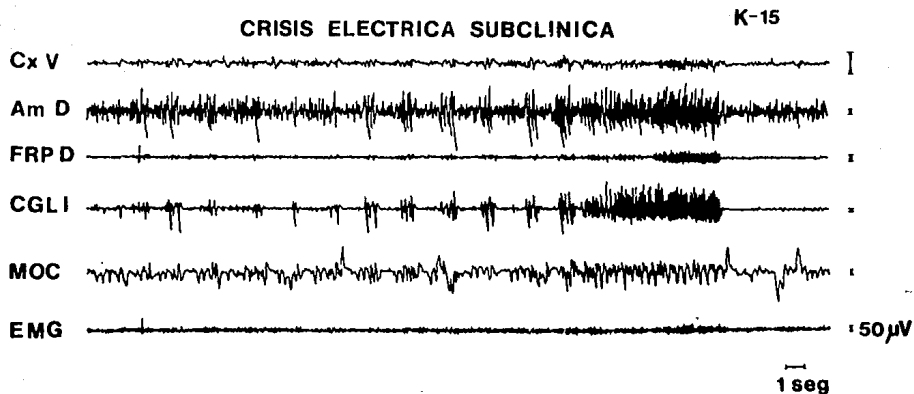


FIGURA 7. Las descargas interictales tendían a presentarse principalmente en la AmD, aunque también en estructuras distantes. Este tipo de descargas no se asociaron a ninguna manifestación clínica.



**FIGURA 8.** Crisis electrica subclinica, la característica principal de esta crisis fue su corta duración así como la ausencia de manifestaciones clínicas evidentes.

y la FRPD, y con escasa propagación hacia las áreas corticales. El rasgo distintivo de estas crisis, era que al término de la descarga crítica en el foco, terminaba la posibilidad de propagación.

En las crisis de tipo B, la propagación era mucho mayor e involucraba tanto estructuras corticales (CxFr y CxV), como estructuras subcorticales (CGLI y FRPD). Como rasgo característico, la actividad paroxística desencadenada por la crisis amigdalina se propagó más intensamente hacia el CGLI, en tres animales (K-27, K-31 y K-33).

Incluso en dos animales (K-14 y K-18), la actividad era autosostenida en esta estructura unos segundos después de terminada la actividad crítica que le dió origen.

A medida que disminuía la frecuencia de las crisis, éstas tendieron a ser principalmente amigdalinas con muy poca propagación a estructuras distantes.

En cuanto a las descargas interictales, se observaron principalmente en el foco y, en ocasiones, en estructuras distantes. Sin embargo, una vez que dejaron de presentarse las crisis pudieron observarse solamente descargas interictales en el foco.

A continuación se describe electrofisiológicamente, la propagación de la actividad crítica generada en un foco amigdalino, hacia las 4 estructuras distantes que se estudiaron en este trabajo.

No en todos los animales fue posible registrar todas las estructuras, ya que algunos de los electrodos presentaron defectos técnicos, o bien no se encontraban en el sitio seleccionado.

El cuadro III muestra las estructuras registradas en cada caso y los voltajes que se presentaron durante las crisis amigdalinas. Los guiones que aparecen representan la estructura que no pudo registrarse.

La descripción se hizo con base en los trazos electrofisiológicos y toma como referencia la actividad crítica generada en el foco.

**-Corteza Frontal-**

Esta estructura fue registrada en 8 animales, como se observa en el cuadro III. En seis de ellos se presentó un retardo en la propagación de las crisis amigdalinas (Fig 9).

En dos casos (K-0 y K-4), a los que se aplicaron 1.2  $\mu\text{g}$  de AK, hubo una sincronía entre el inicio de la actividad ictal en el foco y en la CxFr (Fig 10).

Los voltajes que se presentaron en esta estructura fueron bajos, de entre 100  $\mu\text{V}$  y 450  $\mu\text{V}$  (en promedio 220.50  $\mu\text{V}$ ).

Al terminar la actividad ictal en la amígdala terminaba igualmente la propagación hacia esta estructura, en todos los casos.

**-Corteza Visual-**

Esta estructura se registró en 8 casos y, al igual que la CxFr, presentó un retardo entre el inicio de la actividad crítica en el foco y la propagación hacia la CxV (Fig 9).

En un caso (K-27) se observó una sincronía entre las descargas paroxísticas en la AmD y la CxV. En este caso, 16 segundos después de iniciada la crisis se observó un reclutamiento de poliespigas de alta frecuencia y breve duración (6 segundos) con una falta de sincronía con la amígdala.

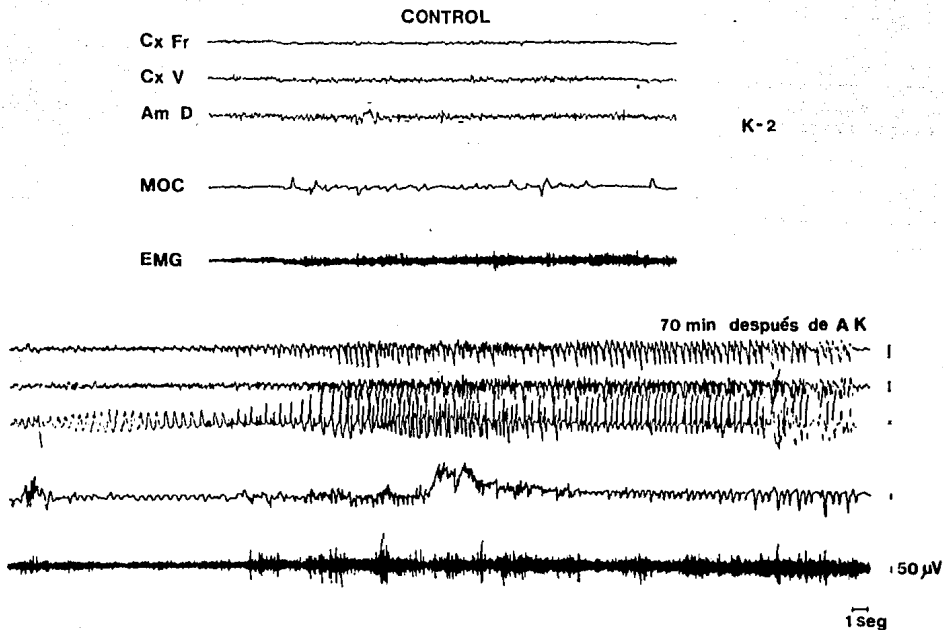
En K-31, la actividad paroxística de la CxV se presentó de manera sincrónica con el CGLI más que con la amígdala (Fig 11).

En general, los voltajes que alcanzó esta estructura fueron bajos con respecto a los observados en la amígdala. El intervalo fue de 56 a 750  $\mu\text{V}$  (en promedio 205.25  $\mu\text{V}$ ). Solamente en dos casos (K-27 y K-31) los voltajes alcanzaron los 750 y 253  $\mu\text{V}$ , respectivamente. En estos animales, los voltajes tan altos, coincidieron con valores igualmente altos en el CGLI. Inclusive en K-31, la CxV continuó



	K-0	K-2	K-4	K-5	K-11	K-14	K-15	K-18	K-24	K-25	K-27	K-30	K-31	K-33	PROMEDIO
Am D	740	1100	1100	843	2450	1150	560	660	750	900	980	3200	950	1020	1171.64
Cx Fr	433	127	172	-	100	112	-	-	-	450	-	160	-	210	220.50
Cx V	-	133	-	160	-	100	56	110	80	-	750	-	253	-	205.25
CSL I	272	-	450	-	131	500	300	214	-	-	1350	322	1750	1475	676.40
FRP D	188	-	160	65	167	-	333	300	300	1000	650	330	154	420	338.91

CUADRO III. Muestra los voltajes ( $\mu V$ ) que alcanzaron las estructuras registradas durante la crisis de mayor intensidad. Los guiones representan la estructura que no se registro.



**FIGURA 9.** Se observa un retardo entre el inicio de la crisis amigdalina y su propagación a las cortezas frontal y visual.

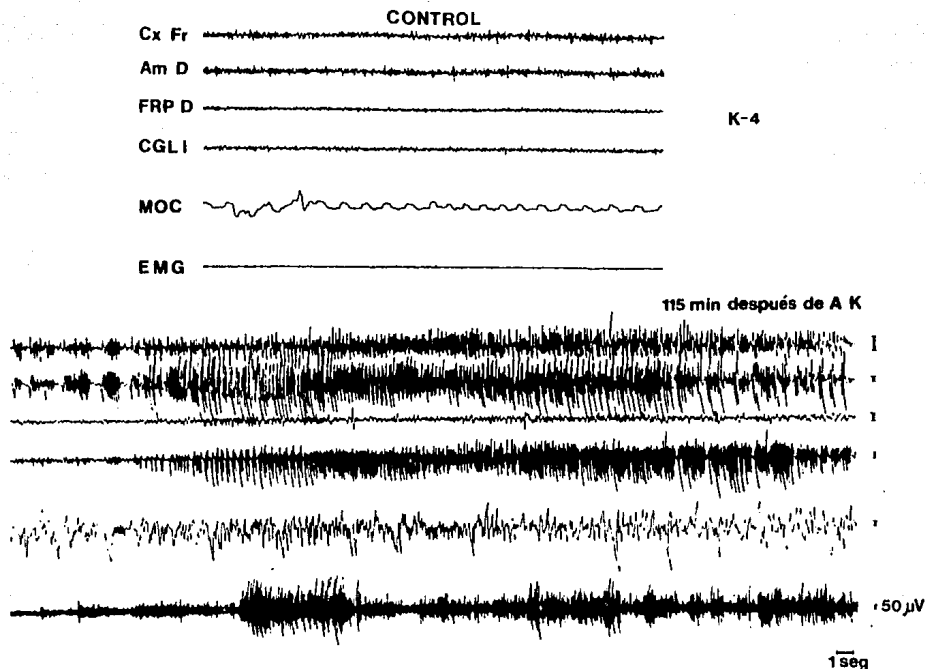


FIGURA 10. Obsérvese la sincronía entre el inicio de la actividad ictal en el foco y la propagación hacia la CxFr. La FRPD presentó una actividad de alta frecuencia, más que amplitudes grandes durante las crisis.

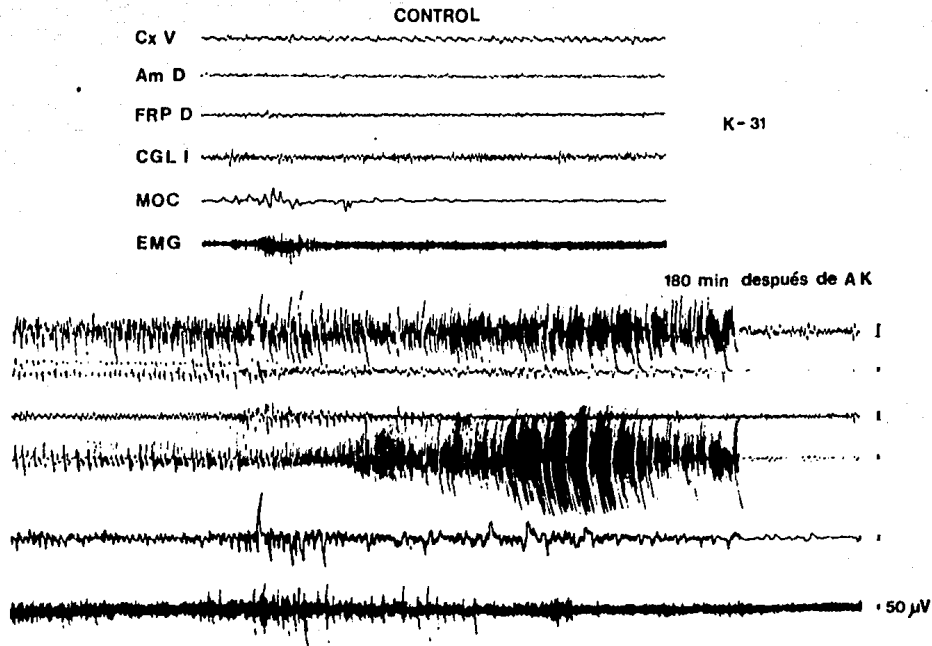


FIGURA 11. Se observó una sincronía entre las descargas ictales de la CxV y el CGLI, más que con la AmD. Además de que la CxV continuó descargando unos segundos después de terminada la actividad ictal en la AmD, esta última se observó isoelectrónica. En este animal el CGLI presentó voltajes mayores que los registrados en el foco. Mientras que la FRPD presentó una actividad de alta frecuencia.

descargando después de terminada la crisis en la amígdala, cuando esta estructura se observó isoelectrónica (Fig 11).

A excepción del caso anterior, en todos los demás animales, al terminar la actividad crítica en el foco terminaba igualmente la propagación a la CxV.

- Cuerpo Geniculado Lateral -

El CGL fue registrado en 10 casos. En 8 de ellos (K-11, K-14, K-15, K-18, K-27, K-30, K-31 y K-33) se presentó un retardo antes de iniciarse la propagación de la actividad crítica. Y únicamente en 2 animales (K-0 y K-4) se observó una sincronía entre las descargas ictales del foco y el CGLI.

Esta estructura presentó características muy particulares, como es el hecho que en un caso (K-0) fue posible observar crisis que ocurrían en el CGLI de manera independiente al foco epileptógeno.

En K-14 y K-18 se observaron espigas de mayor frecuencia incluso que las que se producían en la amígdala y es en estos casos, donde al terminar la actividad crítica en la amígdala, se continuaba observando actividad de alta frecuencia y voltaje en el CGLI. Esta actividad tenía una duración de aproximadamente 20 segundos (Fig 12 y 13).

En 3 casos (K-27, K-31 y K-33), una vez que se iniciaron las crisis, las mayores amplitudes se presentaron al final de la crisis y el CGLI alcanzó voltajes incluso más altos que los registrados en la amígdala (Fig 11). El intervalo de voltajes que se observó en esta estructura fue de 131 a 1750  $\mu\text{V}$  (en promedio 676.40  $\mu\text{V}$ ).

A excepción de K-14 y K-18, en los casos restantes, al terminar la crisis amígdalina terminaba igualmente la propagación hacia el CGLI.

- Formación Reticular Pontina -

Esta estructura se registró en 12 animales.

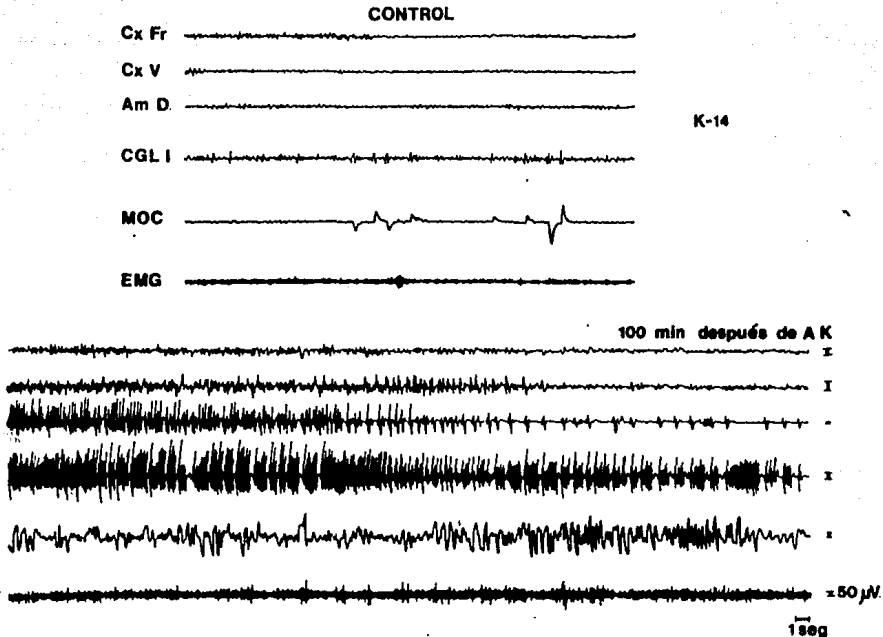


FIGURA 12. Obsérvese que las descargas paroxísticas en el CGLI alcanzaron frecuencias mayores que las espigas amigdalinas. Al finalizar la crisis amigdalina, el CGLI continuó presentando actividad de alta frecuencia y voltaje durante aproximadamente 20 segundos.

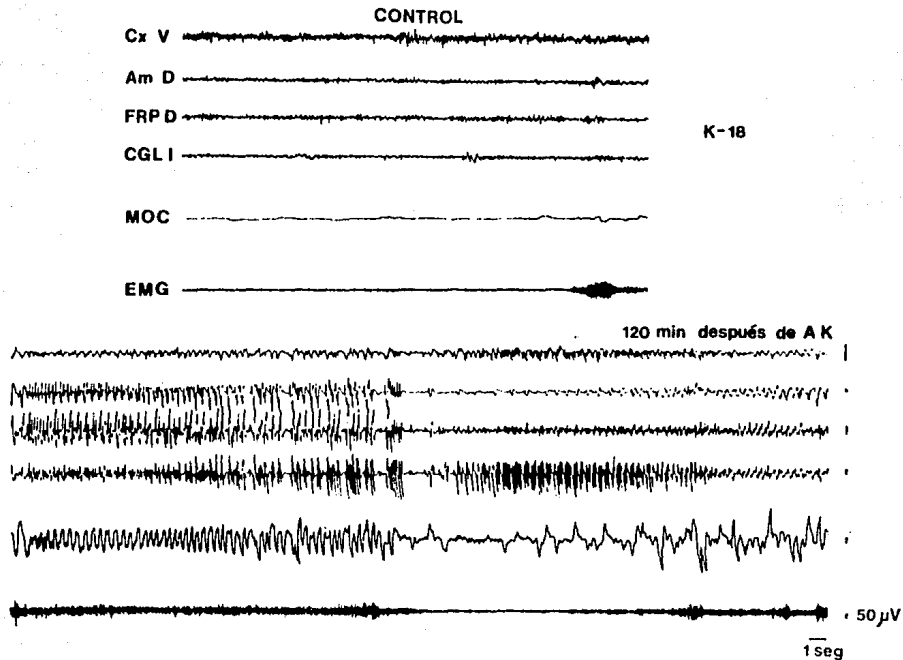


FIGURA 13. En esta lámina se observa que, una vez terminada la actividad crítica en la amígdala, el CGLI continuó presentando actividad de alta frecuencia y voltaje durante varios segundos. La FRPD presentó una actividad de alta frecuencia y grandes amplitudes.

Se observó un periodo de latencia de aproximadamente 42 segundos, antes de iniciarse la actividad ictal en la FRPD.

En los casos (K-0, K-4, K-5, K-11 y K-31), únicamente se observó la presencia de actividad paroxística de alta frecuencia más que amplitudes grandes (Fig 10 y 11).

Los voltajes en esta estructura alcanzaron valores mayores en los casos K-15, K-18, K-24, K-25, K-27, K-30 y K-33, (Fig 13), incluso en un animal (K-25) se presentó un voltaje más alto que el registrado en la amígdala.

El intervalo de voltaje fue de 65 a 1000  $\mu\text{V}$  (en promedio 338.91  $\mu\text{V}$ ).

En la FRPD predominaron las altas frecuencias durante la mayor parte de las crisis.

Al igual que las estructuras anteriores, al término de la crisis en la amígdala terminó la propagación hacia la FRPD.

#### *IV. 4 Manifestaciones motoras y conductuales de las descargas paroxísticas.*

En general, las crisis de tipo A (poco propagadas) presentaron clínicamente mioclonias de la hemicara derecha, movimientos masticatorios, lengüeteo y salivación (a esta sintomatología se ha denominado automatismos gestuales). Otra manifestación que se observó fue la dilatación pupilar.

Por su parte, las crisis de tipo B presentaron, además de los automatismos gestuales, fenómenos alucinatorios, los cuales se caracterizaron así porque el animal primero se quedaba con la mirada fija y luego movía los ojos hacia los lados como si buscara algo, además de que estas manifestaciones se acompañaban algunas veces de movimientos del tronco del animal y de las patas que daban la impresión que el animal quisiera coger algo. En cinco casos (K-18, K-24, K-25, K-31 y K-33) fue posible observar una conducta de huida o de ataque con aullidos, sin un motivo aparente.



Las manifestaciones motoras fueron poco importantes y cuando se presentaban fueron en forma de mioclonias de la pata izquierda o pérdida del tono muscular.

Todas estas manifestaciones clínicas estaban íntimamente relacionados con actividad de alto voltaje de la amígdala y con actividad de alta frecuencia y voltaje del cuerpo geniculado lateral.

La Cxfr sólo respondía con una frecuencia alta y voltaje bajo, al igual que la FRPD y la CxV.

Las descargas interictales periódicas y aisladas no se acompañaron nunca de manifestaciones clínicas. Sin embargo, durante este período los animales se encontraban muy irritables y dispuestos al ataque.

Con el propósito de ofrecer un panorama general del desarrollo experimental y de la ocurrencia de los principales fenómenos asociados a la inyección de AK, a continuación se realiza una breve descripción de cada uno de los casos, refiriéndonos particularmente a la dosis de AK, la evolución del foco y a la manifestación clínica (motora y o conductual) de las crisis y de las descargas interictales.

Los tiempos que se reportan se miden a partir del término de la inyección.

#### K-0

La actividad paroxística se inició cinco minutos después de la inyección (1.2  $\mu$ g), observándose actividad rápida en la amígdala y en el CGLI.

Once minutos después de la inyección se observaron crisis amigdalinas con poca propagación al CGLI y sin propagación a la FRPD y a la Cxfr. Estas crisis no se acompañaron de componentes motores.

A los veinte minutos, se presentaron crisis amigdalinas propagadas a la Cxfr, el CGLI y con intensidades de propagación bajas hacia la FRPD. Estas crisis se acompañaron de salivación, ligeras mioclonias de la hemicara derecha y

dilatación pupilar, principalmente del ojo derecho, ipsilateral al sitio de inyección.

Se presentaron crisis puramente amigdalinas y crisis amigdalinas con propagación al CGLI.

En el CGLI fue posible observar crisis que aparentemente ocurrieron en forma independiente de la crisis amigdalina.

Un día después se observaron crisis amigdalinas que clínicamente presentaron movimientos masticatorios, lengüeteo y salivación. Así como crisis amigdalinas con propagación al CGLI, la CxFr y a la FRPD que se acompañaron de desviación del tronco y cabeza hacia el lado derecho, mioclonías de la hemicara derecha y salivación.

En este día se administraron 10 mg intramuscularmente (i.m.) de diazepam, el cual bloqueó las crisis amigdalinas solamente por una hora.

Dos días después sólo se observaron espigas aisladas en el foco y ocasionalmente en el CGLI, eventualmente se observaron crisis eléctricas de corta duración, subclínicas.

A los cinco días después de la inyección únicamente se presentaron descargas paroxísticas aisladas en el foco.

#### K-2

La actividad paroxística se inició cinco minutos después de la inyección (1.2 µg) y se observó en la AMD en forma de espigas o de actividad de alta frecuencia.

A los veinte minutos, se observó una crisis amigdalina que sólo al final (fase clónica) se propagó hacia la CxFr y a la CxV, esta crisis clínicamente se acompañó de mioclonías de la hemicara derecha, lengüeteo y dilatación pupilar, principalmente del ojo derecho.

En este día se presentaron crisis amigdalinas propagadas a la CxFr y CxV que se acompañaron de salivación y giro del tronco y de la cabeza del animal hacia la izquierda.

Las crisis no se presentaron al día siguiente, únicamente se observaron espigas aisladas en el foco.

Cuatro días después se continuaron observando pequeñas descargas paroxísticas en el foco.

Cinco días después se observó que el trazo fue prácticamente normal.

#### K-4

Diez minutos después de la inyección (1.2  $\mu$ g), se observó actividad paroxística en la AMD en forma de espigas de alta frecuencia.

Cuarenta minutos después se observaron crisis puramente amigdalinas, que se acompañaron de salivación, movimientos masticatorios y mioclonías de la hemicara derecha. También se presentaron crisis amigdalinas con propagación al CGLI y a la CxFr y mínimamente a la FRPD, que se acompañaron de salivación, movimientos masticatorios, mioclonías de la hemicara derecha, desviación de los ojos hacia la izquierda y conducta de giro hacia el lado derecho e izquierdo.

Un día después las crisis cesaron y se observaron sólo espigas más o menos frecuentes en la amígdala derecha.

#### K-5

Cinco minutos después de la inyección de AK (1.2  $\mu$ g) se observó actividad paroxística en el sitio de inyección en forma de espigas de alta frecuencia.

Las crisis amigdalinas con propagación a la FRPD y a la CxV fueron frecuentes durante la primera hora. Se acompañaron de mioclonías de la musculatura facial derecha, salivación y movimientos del tronco y cabeza del animal hacia el lado derecho e izquierdo. También se presentaron descargas interictales periódicas en el foco.

A las 3 horas se observaron crisis secundariamente generalizadas, que se acompañaron de manifestaciones motoras muy drásticas al grado que el animal se estrellaba en la caja de observación. Las crisis fueron remitiendo

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

progresivamente hasta que seis horas después de la inyección ya no se presentó actividad crítica en la amígdala.

Un día después el trazo electroencefalográfico fue prácticamente normal.

#### K-11

Tres minutos después del término de la inyección (1.5  $\mu\text{g}$ ) se observó el inicio de la actividad paroxística en el sitio de inyección.

Una hora después se observaron crisis puramente amigdalinas, sin componentes motores, además de crisis propagadas hacia el CGLI, la FRPD y la CxFr que se acompañaron de mioclonias de la hemicara derecha, movimientos masticatorios y movimientos del tronco y cabeza del animal hacia la derecha.

Las crisis se repitieron aproximadamente una cada dos minutos, dos horas y media después de la inyección.

Un día después se observaron crisis amigdalinas con propagación a la corteza motora, que se acompañaron de salivación y mioclonias de la hemicara derecha.

También se observaron descargas paroxísticas continuas en la amígdala.

Dos días después no se presentaron crisis y solamente se observaron pequeños brotes de actividad rítmica en la amígdala y eventualmente espigas aisladas.

#### K-14

Seis minutos después de la inyección (1.5  $\mu\text{g}$ ) apareció actividad de alta frecuencia en la amígdala.

Veinte minutos después, se presentaron crisis amigdalinas que se acompañaron de mioclonias de la hemicara derecha y salivación. También se presentaron crisis amigdalinas con propagación a la CxFr, la CxV y el CGLI, estas crisis se asociaron con movimientos del tronco y cabeza del animal hacia el lado izquierdo, mioclonias de la hemicara derecha y salivación.

En algunas de estas crisis fue posible observar una persistencia eléctrica de la actividad crítica en el CGLI una vez que terminaba la crisis en el foco.

Se inyectó diazepam (10 mg i.m.) y se observó un bloqueo de las crisis durante veinte minutos, progresivamente reapareció la actividad paroxística en forma de crisis eléctricas subclínicas. Dos o tres horas después de la inyección de diazepam, se observaron crisis amigdalinas propagadas a las estructuras extralímbicas, semejantes a las registradas antes de inyectar el diazepam.

Tres días después de la inyección de AK, se continuaron observando crisis amigdalinas frecuentes (cada dos minutos aproximadamente) estas crisis se acompañaron de una conducta agresiva.

Este animal murió tres días después de la inyección.

#### K-15

Diez minutos después de la inyección (1.5 µg) se observaron descargas paroxísticas en la amígdala inyectada.

A los veinte minutos, se registraron crisis amigdalinas con propagación a la FRPD y sin propagación a las demás estructuras registradas. Clínicamente estas crisis se acompañaron de movimientos parecidos al olfateo (el animal fruncia la nariz), salivación y movimientos masticatorios.

Una hora después, se presentaron crisis amigdalinas con propagación a todas las estructuras registradas: CGLI, FRPD y CxV que clínicamente se caracterizaron por movimientos masticatorios, lengüeteo y mioclonias de la hemicara derecha. El animal permaneció con la mirada fija, al finalizar la crisis se observó una conducta de búsqueda aparente del animal (móvió la cabeza hacia la izquierda y hacia arriba).

Se presentaron varias crisis propagadas durante este día.

Se aplicó diazepam (10 mg i.m.) el cual bloqueó las crisis, sin embargo, se observó actividad rápida en la amígdala y la FRPD.

Cuatro días después, el animal presentó crisis amígdalinas aisladas que se acompañaron de salivación y mioclonias de la hemicara derecha. Así como descargas interictales en la amígdala, el CGLI y la FRPD.

Cinco días después únicamente se observaron descargas paroxísticas en la amígdala, y ocasionalmente en la FRPD.

Seis días después la actividad paroxística disminuyó y solo se observaron espigas aisladas en el foco.

#### K-18

Tres minutos después de la inyección (1.5 µg.) se observó actividad de alta frecuencia en la amígdala.

Cinco minutos después, aparecieron crisis amígdalinas, que se acompañaron de salivación, dilatación pupilar y mioclonias de la hemicara derecha.

Las crisis amígdalinas con propagación al CGLI, la FRPD y la CxV, se acompañaron de movimientos del tronco y cabeza del animal hacia la derecha y la izquierda, de mioclonias de la hemicara derecha, salivación y aullidos al finalizar las crisis. Algunas crisis amígdalinas no presentaron ningún componente clínico aparente.

Ciertas crisis amígdalinas con propagación al CGLI y FRPD, presentaron lengüeteo, movimientos masticatorios, irritación y eventualmente reacción de furia.

En algunas crisis propagadas se observó un autosostenimiento de las crisis amígdalinas en el CGLI, una vez que terminaba la crisis en el foco.

Se pudieron observar descargas interictales en todas las estructuras registradas.

Dos horas después se presentó una crisis secundariamente generalizada. Se aplicaron 10 mg i.m. de diazepam y se observó una disminución de las crisis.

La actividad crítica fue disminuyendo al paso del tiempo, hasta que sólo se observaron descargas interictales.

Un día después se presentaron solamente espigas en la amígdala y crisis eléctricas, que no presentaron ningún componente clínico aparente.

Cinco días después se continuaron observando espigas aisladas en la amígdala.

#### K-24

Veinte minutos después de la inyección (1.5  $\mu$ g) se presentó actividad de alta frecuencia en la amígdala y 35 minutos después se observaron crisis amigdalinas, que se acompañaron de mioclonias bilaterales, predominantemente en la hemicara izquierda, movimientos oculares de búsqueda, salivación y dilatación pupilar.

Las espigas interictales fueron frecuentes, tanto en el foco, donde eran de mayor amplitud, y en estructuras distantes, y no se acompañaron de manifestaciones clínicas aparentes, el animal sólo permaneció inmóvil.

En las crisis amigdalinas con poca propagación a la FRPD y la CxV el animal inicialmente permaneció inmóvil como si observara algo, luego presentó movimientos del tronco y la cabeza hacia la izquierda y salivación.

Hubo crisis amigdalinas con poca propagación a la FRPD y la CxV, que se acompañaron de movimientos del tronco y cabeza hacia la izquierda y salivación.

Un día después se observaron crisis amigdalinas propagadas a la CxV y a la FRPD, algunas de las cuales se iniciaron con movimientos de la cabeza hacia la derecha. También se observaron crisis puramente eléctricas con propagación a todas las estructuras.

Las crisis fueron disminuyendo al paso del tiempo hasta que tres días después ya no se presentaron crisis y sólo se observaron descargas interictales en el foco.

Cuatro días después el trazo fue prácticamente normal.

## K-25

La actividad paroxística se inició cinco minutos después de la inyección (2  $\mu$ g) y se observó en forma de un ritmo de alta frecuencia y aparición de espigas epilépticas en la amígdala. No se observaron componentes motores asociados a esta actividad.

A los veinte minutos se inició una crisis amígdalina con propagación a la FRPD y a la CxFr, en la cual no hay componentes motores importantes.

Las crisis se presentaron recurrentemente propagadas a la FRPD y a la CxFr y se acompañaron de movimientos masticatorios, mioclonias de la hemicara derecha, salivación y movimientos del tronco y cabeza hacia el lado derecho e izquierdo, ocasionalmente el animal se levantaba y se caía.

Se observaron además, descargas continuas de alta frecuencia en la amígdala y la FRPD sin manifestaciones clínicas.

El animal presentó crisis muy frecuentes y ese mismo día murió.

## K-27

Cinco minutos después de la inyección (2  $\mu$ g.) se presentó actividad rápida en la amígdala.

Diez minutos después se observaron crisis amígdalinas con propagación al CGLI, FRPD y CxV, que se acompañaron de lengüeteo y de mioclonias de la hemicara derecha.

Se presentaron crisis amígdalinas más intensamente propagadas hacia el CGLI, aunque también se observó propagación a las demás estructuras, que se acompañaron de mioclonias faciales bilaterales, movimientos del tronco y cabeza hacia la derecha, salivación, movimientos masticatorios y mioclonias de la pata anterior izquierda.

Setenta y cinco minutos después de la inyección, se observaron crisis secundariamente generalizadas con convulsiones generalizadas tónico-clónicas. Al finalizar éstas se presentaron cambios conductuales muy evidentes. Por



tanto se inyectó diazepam (10 mg i.m.) el cual bloqueó las crisis.

Al día siguiente la actividad paroxística disminuyó, se observaron solamente descargas en la amígdala y hasta el quinto día se presentó una crisis amigdalina propagada al CGLI.

Seis días después el trazo EEG fue prácticamente normal.

#### K-30

Tres minutos después de la inyección (2 µg) se observó una actividad de alta frecuencia en el sitio de inyección. Después se presentaron crisis amigdalinas con poca propagación al CGLI, la FRPD y la CxFr que clínicamente se acompañaron de mioclonias de la hemicara derecha y salivación.

En un principio las crisis ocurrieron muy frecuentemente, cada dos minutos, también se presentaron descargas interictales en la amígdala, el CGLI y la FRPD.

Las crisis fueron focalizadas y con propagación hacia el CGLI, la FRPD y al CxFr, los animales en estas últimas crisis presentaron mioclonias de la hemicara derecha, movimientos del tronco y cabeza hacia la derecha e izquierda y salivación.

Rápidamente las crisis desaparecieron en este día y sólo se observaron descargas interictales en el foco.

Al día siguiente se continuaron observando descargas paroxísticas en el foco y al quinto día el trazo EEG fue prácticamente normal.

#### K-31

Cinco minutos después de la inyección (2 µg) se presentó una actividad de alta frecuencia en el sitio de inyección.

Se presentaron crisis amigdalinas poco propagadas a las siguientes estructuras: CGLI y CxV, en la FRPD no se observó

actividad paroxística. Estas crisis se acompañaron de movimientos oculares de búsqueda, lengüeteo y salivación.

Horas después se continuaron observando crisis amigdalinas propagadas al CGLI, CxV y FRPD, durante las cuales se observaron reacciones de furia, mioclonias bilaterales y movimientos del tronco y cabeza del animal hacia la derecha y hacia arriba.

En estas crisis la propagación al CGLI se observó muy facilitada, al presentarse voltajes altos.

Se inyectó diazepam (10 mg i.m.) el cual bloqueó las crisis en cuanto a su propagación, duración e intensidad, pero a los 15 minutos comenzaron a observarse crisis amigdalinas con ligera propagación al CGLI y al CxV.

Un día después se observaron crisis amigdalinas propagadas a la CxV, FRPD y CGLI que se acompañaron de una reacción de furia. La propagación al CGLI se observó de manera más aparente en algunas crisis. Se presentaron espigas interictales en todas las estructuras registradas.

Dos días después se observaron crisis amigdalinas propagadas al CGLI, CxV y poco propagadas a la FRPD, que se acompañaron de movimientos de búsqueda hacia la derecha.

Las descargas interictales se presentaron en el foco y en el CGLI, sin ningún componente motor aparente. Las descargas interictales en el CGLI parecieron ser independientes de las descargas amigdalinas.

Al quinto día dejaron de presentarse las crisis y únicamente se observaron descargas paroxísticas en el foco.

Ocho días después únicamente se observaron descargas paroxísticas aisladas en el foco.

K-33

Tres minutos después de la inyección (2 µg) se inició la actividad paroxística en el sitio de inyección en forma de actividad de alta frecuencia.

Este animal presentó crisis amigdalinas poco propagadas a la CxV, a la FRPD y más intensamente propagadas al CGLI,

que se acompañaron de movimientos del tronco y cabeza hacia el lado derecho, izquierdo y hacia arriba.

Cuando la propagación era más intensa se presentaba lengüeteo, salivación, movimientos del tronco y cabeza hacia el lado derecho e izquierdo y eventualmente reacción de furia.

Se pudieron observar descargas interictales en el foco, el CGLI y la FRPD.

Un día después se observaron espigas interictales en el foco, en la FRPD. y el CGLI. Eventualmente se observaron crisis amigdalinas cuyas manifestaciones clínicas fueron mioclonias de la hemicara derecha y salivación.

Dos días después se observaron solamente descargas interictales, principalmente en el foco y en el CGLI.

Estas descargas se continuaron observando varios días después hasta que poco a poco fueron remitiendo.

Al séptimo día se observó únicamente la presencia de espigas aisladas en el foco.

#### *IV.5 Descripción histológica.*

El análisis histológico se realizó con dos propósitos: primero, verificar el sitio de inyección del AK y la posición final de los electrodos y segundo, describir las alteraciones morfológicas en:

- a) Amígdala derecha (Sitio de inyección),
- b) Hipocampo derecho,
- c) Cuerpo geniculado lateral izquierdo, y
- d) Corteza frontal derecha.

En términos generales, la inyección se realizó en el núcleo basolateral de la amígdala derecha y los electrodos se encontraron en las posiciones deseadas. Cuando esto no sucedía los electrodos eran eliminados y sus registros no considerados para el análisis electrofisiológico.

En nuestro análisis histológico consideramos de importancia relevante, entre otros, el daño neuronal en las estructuras que estudiamos.

Los cambios morfológicos en las neuronas, después de la aplicación de AK, muestran semejanzas con el daño celular isquémico, que morfológicamente se traduce en el cambio celular homogenizante descrito por Spielmeyer en 1922 (citado en Brierley y Graham, 1984) y que consiste en la retracción y triangulación del cuerpo neuronal, vacuolación perineuronal (que hace que el contorno celular se observe festoneado), citoplasma muy teñido y núcleos picnóticos (Foto 1).

En la descripción que a continuación se hará, se mencionará únicamente el término cambio celular homogenizante.

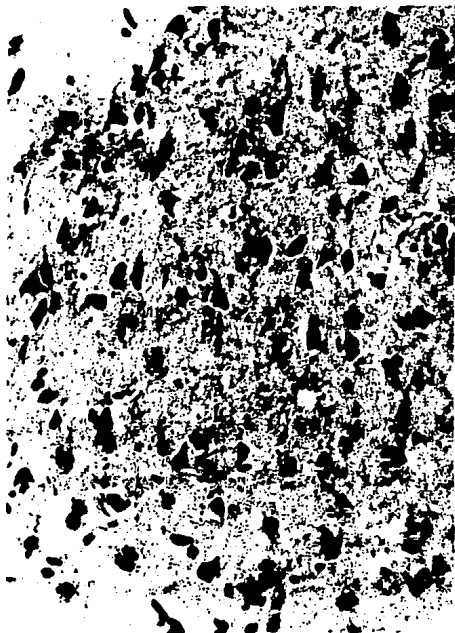
a) Amígdala derecha (Sitio de inyección) (Foto 2).

La cánula de inyección formó una cavidad longitudinal hasta el núcleo basolateral, de 400  $\mu\text{m}$  de diámetro. Dentro de la cavidad se encontraron eritrocitos extravasados, macrófagos lipoidicos, neutrófilos y detritus celulares. Ocasionalmente se observaron cuerpos neuronales de aspecto normal (Foto 3).

Esta cavidad se encontró limitada por una pared gliofibrosa de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  de espesor, los vasos sanguíneos circundantes se encontraron dilatados, congestivos y de pared engrosada con ocasionales manguillos leucocitarios perivasculares. Los astrocitos se encontraron proliferados y reactivos, tanto gemistocíticos como fibrosos.

El neuropilo presentó microvacuolación y en esta área, de aproximadamente 100  $\mu$  de espesor, no se encontraron cuerpos neuronales.

Alrededor de esta área algunas neuronas dañadas presentaron cambio celular homogenizante, mientras que otras eran de aspecto normal.



**FOTO 1. Corteza frontal, teñida con hematoxilina-eosina, que muestra cuerpos neuronales con cambio celular homogenizante. Obsérvese la microvacuolación del neuropilo y perineuronal (flechas), K-33 (25 X).**



FOTO 2. Amígdala derecha. Tinción de Kluver-Barrera, se verificó que el sitio de inyección correspondía al núcleo basolateral de la amígdala.

El corte histológico muestra la lesión producida por la cánula, que dejó una cavidad longitudinal de 400 micrómetros de diámetro, la circunda una pared gliofibrosa de aproximadamente 50 micrómetros (flecha). Alrededor hubo proliferación de astrocitos reactivos y vasos de pared engrosada, K-5 (2.5X).

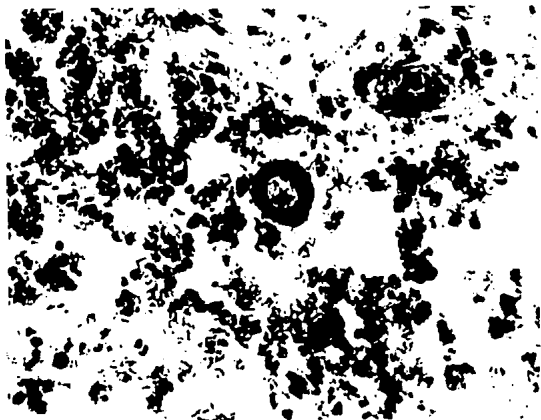


FOTO 3. Dentro de la cavidad que formó la cánula de inyección ocasionalmente se observaron cuerpos neuronales de aspecto normal, tinción de Kluver-Barrera, K-25 (25X).

b) Hipocampo derecho (Foto 4).

Los cambios histológicos en esta estructura se describen en la capa de células granulares y la capa de células piramidales. Esta última se analizó de acuerdo al esquema descrito por Lorente de Nó en 1934 (López-Antunez, 1980), quien la dividió en 4 campos o áreas: CA1, CA2, CA3 y CA4.

En diversas áreas hipocámpicas se encontró microvacuolación del neuropilo, principalmente en el borde de la capa granular que limita con el hileus de la fascia dentada, donde las vacuolas tenían el tamaño de un núcleo neuronal.

Las neuronas granulares presentaron cambios celulares homogenizantes, estos cambios se acentuaron en las neuronas próximas a la línea media.

En la capa piramidal se encontraron dos tipos de alteraciones, que consistieron en la pérdida de orientación neuronal y cambios celulares homogenizantes. Esta última alteración se presentó más notoriamente en el área CA3 y CA1, ocasionalmente se encontraron estos cambios en neuronas de las áreas CA2 y CA4.

c) Cuerpo geniculado lateral izquierdo (Foto 5).

En este núcleo, los cuerpos neuronales tenían un aspecto normal, el neuropilo no mostró alteraciones y tampoco se detectaron alteraciones morfológicas en sus estructuras.

d) Corteza frontal derecha (Foto 6).

La corteza frontal presentó alteraciones principalmente en la capa granular externa (capa II) y parcialmente en la capa de células piramidales (capa III), aunque ocasionalmente se observaron neuronas afectadas en otras capas corticales.

Las neuronas en estas capas presentaron cambios celulares homogenizantes. Además de que el neuropilo presentó microvacuolación.



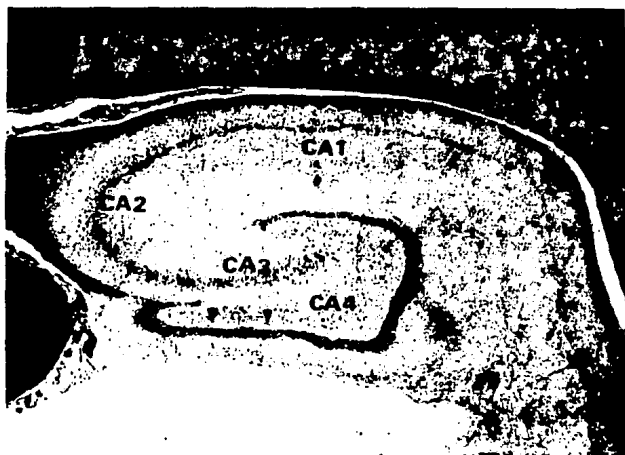


FOTO 4. Panorámica del hipocampo derecho, con tinción de Kluver-Barrera. Se observa acentuada microvacuolación del neuropilo en el borde granular que limita con el hileus de la fascia dentada (flechas). Las alteraciones neuronales de la capa piramidal se acentuaron en las áreas CA3 y CA1, K-25 (1X).

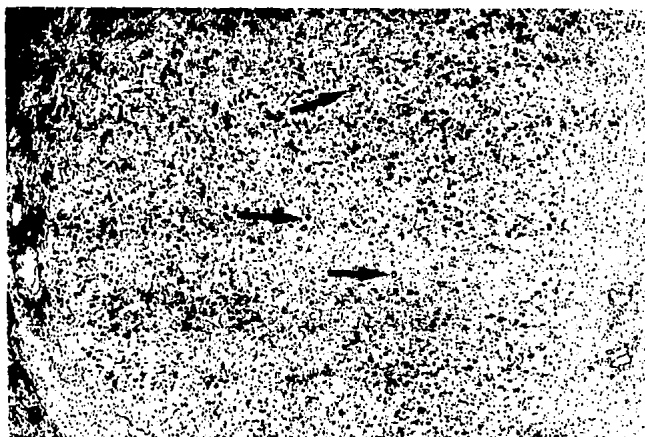


FOTO 5.

A. Panorámica del cuerpo geniculado lateral izquierdo en tinción de Kluver-Barrera, K-25 (1X).

B. Obsérvese la ausencia de cambio neuronal homogenizante en las neuronas de éste núcleo (flechas), K-25 (2.5X).



FOTO 6. Corteza frontal derecha con tinción de Kluver-Barrera. Las principales alteraciones se observaron en las capas II y III (flechas), K-33 (2.5X).

## V. DISCUSION.

El generar modelos que reproduzcan tanto la sintomatología clínica, así como los rasgos electroencefalográficos de la EPCT, enfermedad que presenta una alta incidencia dentro de la población a nivel mundial, tiene como finalidad conocer más acerca de los mecanismos básicos involucrados, así como el ensayo de medicamentos o terapias que permitan un adecuado control del mismo.

El modelo de epilepsia límbica inducida por microinyecciones intraamigdalinas de AK, ofrece varias ventajas, algunas de las cuales ya han sido mencionadas.

De acuerdo a nuestro particular punto de vista, la ventaja principal es que el AK posee un efecto neurotóxico prácticamente exclusivo sobre las células del sistema límbico. Este factor lo coloca por encima de otros modelos de EPCT. Sin embargo, es preciso mencionar que no existe en la actualidad un modelo que pueda reproducir fielmente la epilepsia humana.

En tal sentido, la elección de uno u otro modelo de epilepsia límbica, dependerá de los objetivos del investigador. De cualquier modo, la utilización del modelo de AK nos permitió estudiar la propagación de la actividad crítica a estructuras distantes a un foco amigdalino.

A continuación discutiremos nuestros resultados principales.

### V.1 Actividad electrofisiológica.

Las descargas paroxísticas observadas en el sitio de inyección, resultaron muy probablemente de la acción excitadora del AK.

Se han observado descargas similares luego de inyecciones locales de ácidos dicarboxílicos (Hayashi, 1954, citado por Menini et al, 1980).

Sin embargo, no está muy claro el mecanismo por el cual dichas descargas aumentan su amplitud hasta llegar a

producir crisis. Es posible que, en la medida que el ácido difunde, un mayor número de neuronas es reclutado y como consecuencia ocurren descargas sincrónicas. La excitación extrema en el sitio de inyección, provoca una especie de reacción en cadena a través de los circuitos neuronales locales, descritos en el anexo 1. De aquí la excitación se transmite a otras estructuras relacionadas anatómicamente y funcionalmente con la amígdala, lo cual produce la variedad de signos clínicos propios de este grupo de epilepsia.

En general, encontramos que dosis entre 1.2 y 2  $\mu\text{g}$  de AK eran suficientes para provocar crisis epilépticas.

La disminución de la actividad paroxística al día siguiente o en días sucesivos puede ser explicada con base en la muerte celular, producto de una depolarización excesiva debida a una liberación aumentada de neurotransmisores que, como se ha reportado, puede provocar la muerte celular (Schwarcz y Meldrum, 1985).

En términos generales, podemos decir que la actividad paroxística se inició, en promedio, 6.2 minutos luego de la inyección del AK. El primer signo de anormalidad local, fue la aparición de una actividad de alta frecuencia en el sitio de inyección y eventualmente en el cuerpo geniculado lateral.

Una vez iniciada la actividad paroxística, las crisis amigdalinas y las crisis propagadas comenzaron a presentarse dando lugar a la fase de crisis recurrentes. En promedio se presentaron 15 crisis por hora.

En casi todos los casos observamos dos tipos principales de crisis: locales (tipo A) y propagadas (tipo B). La fase de crisis recurrentes tuvo una duración de 3 a 24 horas, le siguió una fase de recuperación en donde se observó la remisión paulatina de las crisis. La actividad crítica se continuó registrando, en promedio dos días después de la inyección, y luego de este tiempo únicamente se observaron descargas paroxísticas en el foco.

Eventualmente, pudimos observar crisis secundariamente generalizadas durante la fase de crisis recurrentes.

Una observación secundaria a la evolución del foco epileptógeno, fue el efecto que tuvo el diazepam sobre la actividad paroxística. El diazepam (o Valium) es una benzodiazepina que tiene propiedades antiepilepticas y que ha sido empleado en el control del status epilepticus. Además de sus propiedades anticonvulsionantes, es un potente ansiolítico, sedante y relajante muscular.

Como mencionamos en los resultados, algunos animales presentaron crisis amigdalinas tan recurrentes que hubo necesidad de aplicarles diazepam en cantidades de 10 mg i.m. El efecto de esta benzodiazepina fue el de bloquear por un corto tiempo (de 20 a 60 minutos) las crisis y la sintomatología clínica asociada. Sin embargo, no tuvo ningún efecto sobre las descargas de alta frecuencia, que se continuaron registrando en el sitio de inyección. Poco a poco comenzaron a observarse crisis eléctricas subclínicas, hasta que dos horas después de la inyección del diazepam, aproximadamente, se presentaron crisis semejantes a las registradas antes de la aplicación de esta sustancia, es decir, crisis amigdalinas y crisis propagadas asociadas a una sintomatología clínica.

Este efecto es muy parecido al reportado en ratas (Ben-Ari et al, 1980c) y en gatos (Cepeda et al, 1983 y 1984). Cuando estas especies desarrollaron una fase de crisis recurrentes, luego de inyecciones de AK en la amígdala. El diazepam bloqueó las crisis (aproximadamente de 30 minutos a una hora) y la conducta asociada. No obstante se registraron descargas de alta frecuencia en el foco y en otras estructuras como el hipocampo. Dos horas después reaparecieron nuevamente las crisis.

En el caso del mandríl (Papio papio) Ménini et al (1980), reportaron que el diazepam aplicado intramuscularmente (10 mg) bloqueó las descargas corticales,

mientras que las espigas amigdalinas se continuaron registrando.

Como vemos el diazepam como droga anticonvulsionante suprime las crisis límbicas por un corto tiempo.

En el caso de un foco cortical, como el generado por la crema de alumina (Velasco et al, 1977) el diazepam bloqueó las crisis focales motoras por un tiempo mucho más prolongado.

Confrontando todos estos resultados confirmamos el descubrimiento de Albright y Burnham (1980) (citados en Cepeda et al, 1984), los cuales demostraron que las drogas anticonvulsionantes, suprimen más fácilmente las descargas focales corticales que las amigdalinas.

## *V.2 Tipos de descargas paroxísticas y manifestaciones clínicas*

Estos dos apartados los analizaremos conjuntamente debido a que se encuentran estrechamente relacionados.

Como hemos mencionado, una vez establecida la fase de crisis recurrentes, se observaron dos tipos de crisis principales: locales y propagadas. Las primeras fueron con mucho, más frecuentes que las segundas, cuando menos en las primeras horas de la inyección.

La sintomatología asociada a estas crisis es muy semejante a la encontrada después de la estimulación del complejo amigdalino, es decir: automatismos gestuales asociados con la alimentación como; salivación, movimientos masticatorios y lengüeteo. Inmovilidad ("arrest"), es decir, interrupción del movimiento que ejecutaba el animal, dejándolo bloqueado en el estado postural en el que se encontraba.

Fenómenos motores como movimientos del animal en círculos, levantamiento de la cabeza (que se han asociado a una conducta de búsqueda). Crisis adversivas (crisis con giro contralateral de la cabeza del animal), mioclonias faciales ipsilaterales al foco. Síntomas vegetativos como la

dilatación pupilar. Desde el punto de vista de la expresión emocional, reacciones de rabia, fuga, y miedo con aullidos (López-Antúnez, 1980).

Las descargas interictales no se asociaron con ninguna manifestación motora, más bien los animales se encontraban muy irritables.

A pesar de que es difícil equiparar las manifestaciones clínicas de la epilepsia límbica en el hombre, a las que se observaron en nuestros gatos, es factible considerar el modelo utilizado como uno de los que más se parece y reproduce este tipo de epilepsia.

Uno de los cambios más evidentes que sufren los animales luego de la inyección del AK, y mientras dura la fase de crisis recurrentes, involucra la conducta emocional. En efecto, siendo los gatos generalmente afectuosos, tranquilos y mansos, luego de la inyección se volvieron huraños, extremadamente irritables y muy agresivos. Esta alteración, aunque agravada por las descargas ictales, no se limitó al momento de la crisis. Incluso durante los periodos intercríticos los animales se mostraron muy irritables. Es posible pues, que la activación excesiva del complejo amigdalino, sea responsable de esta manifestación clínica.

Sin embargo, no es posible atribuir a una sola estructura la producción de una respuesta tan compleja, como es la conducta de defensa o de ataque. Tanto la teoría propuesta por Papez (1937), como los trabajos de Kluver y Bucy (1939), han llamado la atención sobre la participación que las estructuras límbicas del lóbulo temporal tienen en la integración emocional. De hecho, se considera que tres son las estructuras principales, dentro del sistema límbico, que se encuentran involucradas en la generación de los procesos emotivos: la amígdala, el hipotálamo y el hipocampo. Es en estos sitios donde se lleva a cabo, principalmente, la integración de la información sensorial que proviene de los receptores periféricos y donde se



relaciona con los fenómenos psíquicos que resultan de la actividad cortical. Ahora bien, ¿cuál es el papel que juegan las estructuras citadas en la producción de la conducta emocional?

Los estudios realizados con estimulación eléctrica, estimulación química o lesión del complejo amigdalino, han mostrado resultados contradictorios. Se ha sugerido que la amígdala posee zonas que se encargan tanto de la facilitación como de la inhibición de la conducta agresiva. Wakefield y Levine (1984), han propuesto a los núcleos basolaterales amigdalinos como moduladores del sistema límbico en la expresión de dicha conducta.

Los trabajos de Bard y Mountcastle (1948), han sugerido que la reacción de ira es regulada por la amígdala a través de su influencia inhibitoria sobre el núcleo hipotalámico posterior, por medio del núcleo ventromedial del hipotálamo. Pues las lesiones de la amígdala producen una exageración de las tendencias agresivas del animal, al punto de llegar a la ferocidad.

Sin embargo, es necesario señalar que en el hipotálamo parecen coexistir dos sistemas neuronales que regulan la conducta de ira: en el primero, la conducta agresiva se presenta ante un estímulo agresor y en el segundo la conducta de ira no es selectiva, ya que el animal ataca cualquier objeto animado o inanimado (Magoun, 1964).

La conducta agresiva que nosotros observamos, parece ser una mezcla de ambos tipos de agresión. En efecto, nuestros animales se mostraban dispuestos al ataque en cualquier momento y ante cualquier objeto. Además, cuando tratábamos de atraparlos, desplegaban una conducta de ataque bien dirigida. Esto hacía particularmente difícil la manipulación de dichos animales.

Esto podría sugerir que la activación de la amígdala libera ambos mecanismos de agresión a través, probablemente, de una activación del hipotálamo posterior y lateral.

Es importante destacar que la conducta de furia que presentaron nuestros animales, se observó cuando la actividad amigdalina alcanzó voltajes altos y se propagaba hacia estructuras distantes. Dos estructuras que se activaron particularmente, durante las crisis amigdalinas, fueron el CGLI y la CxV, estructuras que se encuentran implicadas con los fenómenos visuales. Lo cual puede indicar la posibilidad de que el animal presentará un fenómeno alucinatorio, que originara un estado tal que respondiese con una conducta agresiva que no se dirigía a un objeto real.

No hay que dejar de señalar la posible participación del hipocampo en la conducta agresiva.

Por ejemplo MacLean y Delgado (1953) describieron que la estimulación colinérgica del hipocampo del gato, producía ira y el subsecuente ataque. Sin embargo, el efecto fue de corta duración (cerca de siete minutos), ya que después el animal se tornó amigable y no mostró residuos de agresión. Este resultado tiene un significado más por el aspecto de regulación neuroquímica de la agresividad, que por el efecto producido. Es conveniente recordar que los investigadores han encontrado que la estimulación colinérgica del hipotálamo produce una reacción afectiva de defensa, la que se acompaña de un aumento en la frecuencia de la respiración y de los latidos cardiacos, así como de vocalización, salivación, dilatación pupilar, piloerección y huida.

Por el contrario, la estimulación adrenérgica del hipotálamo produce estupor, fallas respiratorias, sedación y somnolencia. Desde esta perspectiva, tanto la estimulación eléctrica como la activación producida por el AK en la amígdala, recuerdan más una excitación colinérgica que un efecto adrenérgico.

La activación, por parte de la amígdala, de núcleos hipotalámicos podría interferir también con otras funciones tales como la alimentación y el sueño. Al respecto conviene

citar el trabajo de Yasui et al (1984), quienes encontraron que el complejo amigdalino modula la conducta alimenticia.

El carácter recurrente de las crisis hace pensar en el papel normal que juega el sistema límbico en la memoria y en la puesta en marcha de los patrones de conducta estereotipados, que son tan característicos del instinto, así como del "comportamiento onírico" producido por lesiones del tegmento dorsal pontino. En este espectro de fenómenos, la acetilcolina puede jugar un papel preponderante.

Pero es necesario también cuidarse de generalizaciones rápidas, ya que existen diferencias interespecíficas que no debemos olvidar. Así, por ejemplo, la rata presenta sacudidas generalizadas (wet dog shakes) poco después de inyectar el AK en la amígdala, posteriormente pueden observarse movimientos masticatorios, mioclonias de los músculos faciales, cabeceo, levantamiento, temblor de las patas anteriores y pérdida del control postural, salivación, rotación del cuerpo, agitación intensa y saltos vigorosos. Estos síntomas son semejantes a los que se presentan con el modelo del Kindling (Goddard et al, 1969; Racine, 1972; Le Gal La Salle, 1980). Sin embargo, este cuadro es diferente en algunos aspectos a lo que se observa en los gatos. Por su parte el mandril no presenta, durante las crisis, signos motores importantes.

Algunas veces se observan únicamente automatismos orales. Además, las respuestas agresivas tan características de este animal, desaparecieron durante la fase convulsiva (Menini et al, 1980). Estas diferencias pueden indicar cambios anatómicos en cuanto a las conexiones del sistema límbico o, quizá, un cambio de función de las diferentes partes del complejo amigdalino. Otra posibilidad podría ser que la privación de sueño producida por las crisis, afecte de manera diferente a cada especie animal.

### V.3 Propagación de la actividad crítica.

Una vez que se ha generado el foco epileptógeno en el núcleo basolateral de la amígdala derecha, la propagación de la descarga paroxística hacia otras estructuras cerebrales, puede explicarse con base en sus conexiones anatómicas.

En el anexo 1 se describen las conexiones eferentes y aferentes que, hasta el momento, se han reportado para cada uno de los núcleos amigdalinos, tanto las que las interconectan como las que poseen con otras estructuras cerebrales.

Únicamente nos centraremos en las estructuras que se registraron en este trabajo.

El núcleo basolateral tiene proyecciones eferentes con la corteza frontal. Además se conecta con el núcleo amigdalino central, el cual a su vez tiene conexiones con la FRP.

Como vemos el considerar únicamente las proyecciones anatómicas, que hasta el momento se conocen, del núcleo basolateral amigdalino, no nos permite explicar morfológicamente la propagación de la actividad paroxística, que registramos en otras estructuras.

Cabe entonces hacer mención que esta propagación pudo darse indirectamente a través del hipotálamo y el hipocampo.

En este punto es necesario referirnos al circuito reverberante propuesto por Papez (1937), para explicar la base morfofuncional de la integración emocional. Este circuito es el siguiente: el hipocampo envía impulsos hacia el cuerpo mamilar (constituyente del hipotálamo), vía el fórnix, estos impulsos pasan luego a los núcleos anteriores del tálamo, a través del tracto mamilotálámico o fascículo de Vicq d' Azyr. De los núcleos anteriores del tálamo se proyectan impulsos, por medio de la radiación tálamo-cortical, a la corteza del giro cingulado, del cual parten fibras que, por el fascículo del cíngulo, llegan al hipocampo.

Este circuito pone de manifiesto la importancia que tienen el hipocampo, el hipotálamo y, además, el tálamo en la propagación de los impulsos generados en el sistema límbico.

La amígdala y específicamente los núcleos basolateral y central tienen conexiones, además del hipotálamo y el hipocampo, con el tálamo (principalmente con los grupos anterior, medial y con el metatálamo). Debido a que los núcleos talámicos están relacionados entre sí por conexiones intrínsecas, es posible explicar la propagación de las descargas paroxísticas al CGL (componente del metatálamo) y de esta estructura a la corteza visual, ya que se encuentran anatómica y funcionalmente relacionadas.

En cuanto a la formación reticular pontina, esta estructura tiene conexiones directas con la amígdala (Hopkins, 1975).

Así mismo, el hipotálamo envía proyecciones hacia la FRP por medio del fascículo longitudinal dorsal de Schütz.

Debemos aclarar que los constituyentes del cerebro poseen una serie de proyecciones que los interconectan directa o indirectamente.

La descripción de las proyecciones anatómicas que hasta el momento se ha hecho es muy sencilla y no refleja las complejas interrelaciones que se dan entre las estructuras del sistema límbico y entre éstas y los componentes extralímbicos.

Los mapas generados a partir del marcaje de 2-deoxiglucosa, por Tremblay et al (1983), luego de inyecciones de AK en la amígdala, han revelado que las estructuras que poseen conexiones axonales directa o indirectamente con la amígdala y que, además, registran actividad paroxística durante las crisis, son las que presentan el consumo metabólico más alto y, en muchas ocasiones, también presentan daños morfológicos. Excepción hecha de la FRP la cual, a pesar de tener proyecciones con

la amígdala, se ha encontrado que tiene un bajo consumo de glucosa.

En nuestros animales pudimos observar una propagación poco importante hacia la FRPD durante la actividad crítica. El porqué de este fenómeno no se conoce, sin embargo Cepeda et al (1984), han postulado que esta falta de activación puede explicar la disminución de las crisis al paso del tiempo y la falta de signos motores tan aparentes. A diferencia de los registrados en ratas, donde los signos motores son más evidentes.

En el caso del CGLI, el cual manifestó características particulares como en un animal (K-0), en el que se observó un inicio de actividad paroxística casi simultáneamente con la amígdala y, en otros animales, durante las crisis de tipo B presentó una actividad paroxística autosostenida, con voltajes más altos incluso que los que se registraron en la amígdala. Esto puede estar poniendo de manifiesto; diferentes umbrales para las descargas paroxísticas. La activación de mecanismos intrínsecos que permitan el autosostenimiento de la actividad crítica o incluso, la posibilidad de una propagación electrotonica de la actividad paroxística a través del tracto óptico al CGLI, que parece generar una facilitación de la propagación de la actividad crítica originada en la amígdala. Sin embargo, hay un punto que no debe olvidarse, la presencia de los fenómenos alucinatorios, que de alguna manera están relacionados con la activación del CGLI. Este aspecto, no obstante, es discutible. En humanos los fenómenos alucinatorios, en algunos casos, son sumamente organizados y complejos, lo cual pone en evidencia la participación de las áreas corticales frontales y temporales. Los estudios con estimulación de la corteza temporal y frontal han mostrado la presencia de alucinaciones complejas y organizadas que pueden ser experienciales o interpretativas. En el caso de nuestros animales, la activación del CGLI es posible que fuera el reflejo de un fenómeno alucinatorio que se produjo

en las áreas corticales mencionadas y que se reflejó en una activación del CGLI y la CxV. Esta activación coincidió con actividad paroxística en la CxFr.

Los estudios en los que se registre la actividad eléctrica simultáneamente de las cortezas frontal, temporal, el CGLI y la amígdala, durante los fenómenos alucinatorios, podrán arrojar luz acerca de esta hipótesis.

Buser y Bancaud (1983) han generado la idea de que el circuito límbico se comporta de diferente manera en un estado normal que en un estado epiléptico. Pues, han encontrado que la estimulación del hipocampo produce siempre una respuesta en la amígdala ipsilateral, en pacientes con epilepsia temporal, hecho que no se observa en epilépticos con foco fuera del lóbulo temporal. Lo cual indicaría que existe una facilitación de las vías sinápticas durante el estado patológico. Si esto es cierto, cuando se genera una crisis las vías límbicas más sensibilizadas propagarían las descargas paroxísticas y solamente cuando dicha actividad alcanzará intensidades muy altas se presentaría la propagación extralímbica.

Esto mismo tal vez suceda en el CGLI, es decir que la recurrencia de las crisis límbicas, haya generado una facilitación lo cual explicaría las características tan particulares que presentó esta estructura.

Un hecho que nos llamó la atención, fue la falta de daño neuronal en el cuerpo geniculado lateral, en todos los casos estudiados. A diferencia del hipocampo, estructura distante al sitio de inyección, que mostró alteraciones muy marcadas principalmente en el área CA3 de la capa piramidal.

La explicación del porqué el CGLI presentó alteraciones electrofisiológicas importantes y sin embargo, no manifestó una histopatología no es fácil de emitir. Se sabe que en focos epilépticos en humanos y en modelos animales, existe una pérdida de las terminales GABAérgicas (Ribak, 1985) y que las lesiones producidas como consecuencia de la actividad generada por el AK, involucran no solo sinapsis

glutamatergicas sino también GABAérgicas. Así la amígdala, el hipocampo (campos CA3 y CA1) y la corteza frontal (capas II y III), poseen neuronas GABAérgicas y es precisamente en esas áreas, de población neuronal GABAérgica, donde se observaron las lesiones. Es posible entonces, que el CGLI carezca de una cantidad importante de este tipo de neuronas y que por tanto esto explique el porque no presentó lesiones histológicas y si en cambio una descarga neuronal muy importante.

Las descargas interictales que se pudieron registrar en aquellas estructuras límbicas como extralímbicas, que presentaron actividad crítica, son el reflejo de una activación constante de las mismas. El porqué de esta activación es impreciso, así como el explicar en nuestro modelo, que es lo que hace que se generen espontáneamente las crisis. Sin embargo, esta activación intercrítica puede explicar la irritabilidad que se observó en nuestros animales, en el intervalo de las crisis, ya que generalmente se observaban en el complejo amigdalino.



## VI. CONCLUSIONES

1) La excitación producida por el AK, genera una actividad paroxística en la amígdala, que es capaz de facilitar la propagación eléctrica a estructuras distantes como la CxFr, la CxV, la FRPD y el CGLI.

2) Dentro del sistema límbico existen diversas estructuras (notablemente colinoceptivas), encargadas de regular las emociones y toda una gama de conductas de alto valor para la supervivencia tanto del individuo como de su especie. Cuando este sistema, y en particular la amígdala, el hipotálamo y el hipocampo, son activados eléctrica o químicamente, se desencadenan crisis epilépticas acompañadas de alteraciones en el comportamiento del animal. En los gatos, específicamente, se provoca un estado de hiperirritabilidad, furia, ataque o huida. Este estado defensivo se mantiene mientras dura la fase de crisis recurrentes (en el caso del AK). Ahora bien, es probable que dicho efecto no sea específico de la excitación amígdalina, ya que como ha sido demostrado en trabajos anteriores, la actividad paroxística se propaga casi inmediatamente a otras estructuras límbicas como el hipocampo o el hipotálamo. Es posible también que el circuito "reverberante" que forma el sistema de Papez sea el responsable de que se produzcan generalmente, síntomas muy parecidos, al estimular cualquiera de estas estructuras.

Además del componente afectivo, dos respuestas clínicas que observamos en nuestros animales fueron; el automatismo gestual y las mioclonias faciales, fenómenos que parecen también ser exclusivos de la activación paroxística del sistema límbico y, en este caso, de la amígdala.

3) En cuanto a la propagación de la actividad paroxística focal a las estructuras estudiadas, se observó que únicamente se presentaba actividad crítica, en estructuras distantes, cuando el foco amígdalino se activo espontáneamente.

Sin embargo, el CGLI, fue una estructura que presentó características muy particulares, como fué el hecho de responder prematuramente con altas frecuencias y voltajes. Así como, con postdescargas prolongadas pero sin presentar alteraciones histológicas. Esto pone de manifiesto que el CGLI es altamente susceptible a estimulaciones de diversas intensidades en la amígdala. Además de carecer, posiblemente, de una cantidad importante de neuronas GABAérgicas.

El hecho de que no presentará ninguna lesión puede explicar sus respuestas más acentuadas que otras estructuras.

4) Los fenómenos alucinatorios se asociaron a una activación de áreas corticales frontales y del CGLI.

5) El hecho de que la amígdala tuviera conexiones directas con la FRPD y la CxFr, no es un factor determinante para que sean estas estructuras las que presenten las intensidades de propagación más altas (o voltajes más altos), durante la actividad crítica. Ya que las áreas cerebrales que, hasta el momento, se sabe poseen conexiones indirectas con la amígdala, fueron las que presentaron la intensidades de propagación más altas.

Todo lo anterior puede estar poniendo de manifiesto que, en cuanto al grado de propagación de las descargas ictales, en cada estructura se involucran otros factores, además de las proyecciones, como puede ser: el tipo de fibras que se ponen en acción, el tipo de neurotransmisores utilizado, la distancia que tiene que recorrer el impulso, el umbral que posee cada estructura para las descargas paroxísticas, o bien el número de estructuras activadas durante las crisis, que hacen sinapsis con una estructura dada. De tal suerte que estos factores faciliten las respuestas propagadas.

## VII. BIBLIOGRAFIA.

- Ajmone Marsan C. (1972) - Focal electrical stimulation. En: Experimental models of epilepsy, Purpura D.P., Penry J.K., Tower D., Woodbury D.M. y Walter R. (Eds.), Raven Press, Books Ltd, 147-172.
- Amaral D.G., Veazey R.B. y Cowan W.M. (1982) - "Some observations on hypothalamo-amygdaloid connections in the monkey". Brain Res., 252: 13-27.
- Bard P. y Mountcastle V.B. (1948) - "Some forebrain mechanisms involved in expression of rage with special reference to suppression of angry behavior". Rev. Publ. Assn. Nerv. Ment. Dis., 27: 362-404.
- Barnes C.L. y Van Hoesen G.W. (1983) - "Reorganization of temporal cortical projections to the amygdala after inferotemporal ablation in the monkey". Anat. Rec., 205: A15.
- Ben-Ari Y., Lagowska J., Tremblay E. y Le Gal La Salle G. (1979a) - "A new model of focal status epilepticus: intra-amygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures". Brain Res. 163: 176-179.
- Ben-Ari Y., Tremblay E., Ottersen O.P. y Naquet R. (1979b) - "Evidence suggesting secondary epileptogenic lesions after kainic acid: pretreatment with diazepam reduces distant but not local brain damage". Brain Res., 165: 362-365.
- Ben-Ari Y., Tremblay E. y Ottersen O.P. (1980a) - "Injections of kainic acid into the amygdaloid complex of the rat: an electrographic, clinical and histological study in relation to the pathology of epilepsy". Neuroscience, 5: 515-528.
- Ben-Ari Y., Tremblay E., Ottersen O.P. y Meldrum B.S. (1980b) - "The role of epileptic activity in hippocampal and "remote" cerebral lesions induced by kainic acid". Brain Res., 191: 79-97.
- Ben-Ari Y., Ottersen O.P., Tremblay E. y Naquet R. (1980c) - "Epileptic phenomena following intraamygdaloid injections of kainic acid: An electrographic, behavioral and neuropathologic study". En: Advances in Epileptology, Xith Epilepsy International Symposium, Canger R. Angeleri F. y Penry J.K. (Eds.) Raven Press, New York, 25-38.

Ben-Ari Y., Tremblay E., Riche D., Ghilini G. y Naquet R. (1981) - "Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline and pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy". Neuroscience, 6: 1361-1391.

Ben-Ari Y. (1985) - "Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy". Neuroscience, Vol. 14: 375-403.

Berger M. y Ben-Ari Y. (1983) - "Autoradiographic visualization of  $^3\text{H}$  kainic acid receptor subtypes in the rat hippocampus". Neurosci. Lett., 39: 237-242.

Berk M.L. y Finkelstein J.A. (1982) - "Efferent connections of the lateral hypothalamic area of the rat: an autoradiographic investigation". Brain Res. Bull., 8: 511-526.

Bizière K. y Coyle J.T. (1979) - "Effects of cortical ablation on the neurotoxicity and receptors binding of kainic acid in the striatum". J. Neurosci. Res., 4: 383-398.

Blum B. y Liban E. (1960) - "Experimental basotemporal epilepsy in the cat. Discrete epileptogenic lesions produced in the hippocampus or amygdaloid by tungstic acid". Neurology, 10: 546-554.

Brierley J.B. y Graham D.I. (1984) - Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. En: Greenfield's Neuropathology, Hume Adams J., Corsellis J.A.N. y Duchan L.W. (Eds.), Butler y Tanner LTD, Great Britain, 125-156.

Brodal A. (1947) - "The amygdaloid nucleus in the rat". J. Comp. Neurol., 87: 1-16.

Brotchi J., Tanaka T. y Leviel V. (1978) - "Lack of activated astrocytes in the kindling phenomenon". Exp. Neurol., 58: 119-125.

Buser P. y Bancaud J. (1983) - "Unilateral connections between amygdala and hippocampus in man. A study of epileptic patients with depth electrodes". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 55: 1-12.

Cavalheiro E., Riche D. y Le Gal La Salle G. (1982) - "Long-term effects of intrahippocampal kainic acid in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 53: 581-589.

Cavalheiro E.A., De Feo M.R., Mecarelli O. y Ricci G.F. (1983a) - "Intracortical and intrahippocampal injections of kainic acid in developing rats: an electrographic study". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 56: 480-486.

Cavalheiro E.A., Filho L.S.C., Riche D., Feldblum S. y Le Gal La Salle G. (1983b) - "Amygdaloid lesion increases the toxicity of intrahippocampal kainic acid injection and reduces the late occurrence of spontaneous recurrent seizures in rats". Brain Res., 262: 201-207.

Cepeda C., Tanaka T., Riche D. y Naquet R. (1982) - "Limbic status epilepticus: behavior and sleep alterations after intra-amygdaloid kainic acid microinjections in Papio papio baboons". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 54: 603-613.

Cepeda C., Martínez A., Pacheco M.T. y Hernández S. (1983) - "Limbic epilepsy produced by intraamygdaloid kainic acid microinjections in cats". Proc. West. Pharmacol. Soc., 26: 263-264.

Cepeda C., Martínez A., Pacheco M.T. y Velasco M. (1984) - "Effects of some antiepileptic and proconvulsant drugs on kainic acid-induced limbic epilepsy in cats". Drug Dev. Res., 4: 191-200.

Cepeda C., Pacheco M.T. y Velasco M. (1985) - Sueño y Epilepsia. En: Epilepsia, principios y práctica, Velasco M., Otero E., Vega-Gama J.G. y Micha J.R. (Eds.), I.M.S.S., México, 125-136.

Cherubini E., De Feo M.R., Mecarelli O. y Ricci G.F. (1983) - "Behavioral and electrographic patterns induced by systemic administration of kainic acid in developing rats". Develop. Brain Res., 9: 69-77.

Clifford D.B., Lothman E.W., Dodson W.E. y Ferendelli J.A. (1982) - "Effects of anticonvulsant drugs on kainic acid-induced epileptiform activity". Exp. Neurol. 76: 156-167.

Colonnier M., Stériade M. y Landry P. (1979) - "Selective resistance of sensory cells of the mesencephalic trigeminal nucleus to kainic acid-induced lesions". Brain Res., 172: 552-556.

Collins C., McLean M., Lothman E., Klunk W. y Olney J. (1980) - "Kainic acid causes limbic seizures". Epilepsia, 21: 186.

Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy (1981) - "Proposed revision of clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures". Epilepsia, 22: 489-501.

Curtis D.R., Duggan A.W., Felix D., Johnston G.A.R., Tebecis A.K. y Watkins J.C. (1972) - "Excitation of mammalian central neurones by aminoacids". Brain Res., 41: 283-301.

De Montigny C. y Lund J.P. (1980) - "A microiontophoretic study of the action of kainic acid and putative neurotransmitters in the rat mesencephalic trigeminal nucleus". Neuroscience, 5: 1621-1628.

Fallon J.H., Koziell D.A. y Moore R.Y. (1978) - "Catecholamine innervation of the basal forebrain II. Amygdala suprarhinal cortex and entorhinal cortex". J. Comp. Neurol., 180: 509-532.

Fallon J.H. (1983) - The Islands of Calleja Complex of rat basal forebrain II: Connections of medium and large sized cells". Brain Res. Bull., 10: 775-793.

Fass B., Talbot K. y Butcher L.L. (1984) - "Evidence that efferents from the basolateral amygdala innervate the dorsolateral neostriatum in rats". Neurosci. Lett., 44: 71-75.

Fox C.A. (1940) - "Certain telencephalic centers in the cat". J. Comp. Neurol. 72: 1

Gastaut H., Naquet R., Meyer A., Cavanagh J.B. y Beck E. (1959) - "Experimental psychomotor epilepsy in the cat. Electroclinical and anatomopathological correlations". J. Neuropathol. Exp. Neurol., 18: 270-293.

Gastaut H. y Lammers H.J. (1961) - Anatomie du Rhinencéphale. Vol. I. Magon et Cie. (Eds). Paris.

Gastaut H. (1970) - "Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures". Epilepsia, 11: 103-113.

Gastaut H., Gastaut J.L., Goncalves e Silva G.E. y Sánchez G.R.F. (1975) - "Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing the classification of the International League against Epilepsy". Epilepsia, 16: 457-461.

Gibbs F.A., Gibbs E.L. y Lennox W.G. (1937) - "Epilepsy: a paroxysmal cerebral dysrhythmia". Brain, 60: 377-388.

Goddard G.V. (1967) - "Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity". Nature, 214: 1020-1021.

Goddard G.V., McIntyre D.C. y Leech C.K. (1969) - "A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation". Exp. Neurol., 25: 295-330.

- Graybiel A.M. (1972) - "Some ascending connections of the pulvinar and nucleus lateralis posterior of the thalamus in the cat". Brain Res., 44: 99-125.
- Gurdjian E.A. (1928) - "The corpus striatum of the rat. Studies on the brain of the rat". J. comp. Neurol., 45: 249-281.
- Hall J.G., Hicks T.P. y McLennan H. (1978) - "Kainic acid and the glutamate receptor". Neurosci. Lett., 8: 171-175.
- Hopkins D.A. (1975) - "Amygdalotegmental projections in the rat, cat and rhesus monkey". Neurosci. Lett., 1: 263-270.
- Jellestad F.K. y Grahnstedt S. (1985) - "Electroencephalographic activity after kainic and ibotenic acid injections in the amygdaloid complex of rats". Brain Res., 340: 229-234.
- Johnston J.B. (1923) - "Further contributions to the study of the evolution of the forebrain". J. comp. Neurol., 35: 337-481.
- Jones E.G. y Burton H. (1976) - "A projection from the medial pulvinar to the amygdala in primates". Brain Res., 104: 142-147.
- Keveter G.A. y Winans S.S. (1981a) - "Connections of the corticomедial amygdala in the Golden Hamster. I. Efferents of the vomeronasal amygdala". J. comp. Neurol., 197: 81-98.
- Keveter G.A. y Winans S.S. (1981b) - "Connections of the corticomедial amygdala in the Golden Hamster. II. Efferents of the olfactory amygdala". J. comp. Neurol., 197: 99-111.
- Kluver H. y Bucy P.C. (1939) - "Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys". Archives of Neurology and Psychiatry, 42: 979-1000.
- Krettek J.E. y Price J.L. (1977) - "Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat". J. comp. Neurol., 172: 723-752.
- Krettek J.E. y Price J.L. (1978a) - "A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections". J. comp. Neurol., 178: 255-280.
- Krettek J.E. y Price J.L. (1978b) - "Amygdaloid projections to the subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat". J. comp. Neurol., 178: 225-251.

- Le Gal La Salle G. (1980) - "Le Complexe Amygdalien a: Approches Neurochimique et Fonctionnelle chez le Rat". These de Doctorat es Sciences Naturelles, Université Paris.
- Lehman M.N., Winans S.S. y Powers J.B. (1980) - "Medial nucleus of the amygdala mediates chemosensory control of male hamster sexual behavior". Science, 210: 557-560.
- Lehman M.N. y Winans S.S. (1982) - "Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behavior: Autoradiographic and behavioral analyses". Brain Res., 240: 27-41.
- Lehman M.N. y Winans S.S. (1983) - "Evidence for a ventral non-stria pathway from the amygdala to the bed nucleus of the stria terminalis in the male golden hamster". Brain Res., 268: 139-146.
- Llamas A., Avendaño C. y Reinoso-Suárez F. (1977) - "Amygdaloid projections to prefrontal and motor cortex". Science, 195: 794-796.
- Lolley R.N., Farber D.B., Rayborn M.E. y Hollyfield J.G. (1977) - "Cyclic GMP accumulation causes degeneration of photoreceptor cells: simulation of an inherited disease". Science, 196: 664-666.
- London E.D. y Coyle J.T. (1979) - "Specific binding of  $^3H$  kainic acid to receptor sites in rat brain". Molec. Pharmac., 15: 492-505.
- López-Antúnez L. (1980) - Anatomía Funcional del Sistema Nervioso". Editorial LIMUSA, México.
- Lothman E.W. y Collins R.C. (1981) - "Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencefalographic and neuropathological correlates". Brain Res., 218: 299-318.
- Luiten P.G.M., Ono T., Nishijo H. y Fukuda M. (1983) - "Differential input from the amygdaloid body to the ventromedial hypothalamic nucleus in rat". Neurosci. Lett., 35: 253-258.
- MacLean P.D. y Delgado J.M.R. (1953) - "Electrical and chemical stimulation of frontotemporal portion of limbic system in the waking animal". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 5: 91-100.
- Magoun H.W. (1964) - "El cerebro despierto" Traducción; Raúl Hernández Peón. La Prensa Médica Mexicana, México, 2ª reimpresión, 1980.



McBride R.C. y Sutin J. (1977) - "Amygdaloid and pontine projections to the ventromedial nucleus of the hypothalamus". J. comp. Neurol., 174: 377-396.

McDonald A.J. (1982) - "Neurons of the lateral and basolateral amygdaloid nuclei: A Golgi study in the rat". J. comp. Neurol., 212: 293-312.

McDonald A.J. (1983) - "Topographical organization of basolateral amygdaloid projection to the insular and frontal cortices in the rat". Anat. Rec., 205: A117.

McGeer P.L., McGeer E.G. y Hattori T. (1978a) - "Kainic acid as a Tool in Neurobiology". En: Kainic Acid as a Tool in Neurobiology, McGeer E.G., Olney J.W. y McGeer P.L. (Eds.), Raven Press, New York, 123-138.

McGeer E.G., McGeer P.L. y Singh K. (1978b) - "Kainate-induced degeneration of neostriatal neurons: dependency upon corticostriatal tract". Brain Res., 139: 381-383.

Mc Lennan H. (1980) - "The effect of decortication on excitatory amino acid sensitivity of striatal neurons". Neurosci. Lett., 18: 313-316.

Meldrum B.S. y Corsellis J.A.N. (1984) - "Epilepsy" En: Greenfield's Neuropathology, Hume Adams J., Corsellis J.A.N. y Duchen L.W. (Eds.) Butler y Tanner Ltd., Great Britain, 921-950.

Menini Ch., Meldrum B.S., Riche D., Silva-Comte C. y Stutzmann J.M. (1980) - "Sustained limbic seizures induced by intra-amygdaloid kainic acid in the baboon: symptomatology and neuropathological consequences". Ann. Neurol., 8: 501-509.

Monaghan D.T. y Cotman C.W. (1982) - "The distribution of  $^3\text{H}$  kainic acid binding sites in rat CNS as determined by autoradiography". Brain Res., 252: 91-100.

Monaghan D.T., Holets V.R., Toy D.W. y Cotman C.W. (1983) - "Anatomical distributions of four pharmacologically distinct  $^3\text{H}$ -L-glutamate binding sites". Nature, 306: 176-179.

Mutani R. (1967a) - "Cobalt experimental amygdaloid epilepsy in the cat". Epilepsia, 8: 73-92.

Mutani R. (1967b) - "Cobalt experimental hippocampal epilepsy". Epilepsia, 8: 223-240.

Nadler J.V., Perry B.W. y Cotman C.W. (1978a) - "Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells". Nature, 271: 676-677.

Nadler J.V., Perry B.W. y Cotman C.W. (1978b) - "Prefential vulnerability of hippocampus to intraventricular kainic acid". En: Kainic Acid as a Tool in Neurobiology, McGeer E.G., Olney J.W. y McGeer P.L. (Eds.), Raven Press, New York, 219-237.

Nadler J.V. (1979) - "Kainic Acid: Neurophysiological and Neurotoxic Actions". Life Sciences, 24: 289-300.

Nadler J.V. y Cuthbertson G.J. (1980) - "Kainic acid neurotoxicity toward hippocampal formation: dependence on specific excitatory pathways". Brain Res., 195: 47-56.

Nadler J.V., Shelton D.L., Bruce W.P. y Cotman C.W. (1980) - "Regional distribution of  $^3\text{H}$  kainic acid after intraventricular injection". Life Sciences, 26: 133-138.

Nadler J.V. (1981) - "Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy". Life Sciences, 29: 2031-2041.

Nadler J.V., Evenson D.A. y Smith E.M. (1981) - "Evidence from lesion studies for epileptogenic and non-epileptogenic neurotoxic interactions between kainic acid and excitatory innervation". Brain Res., 205: 405-410.

Naquet R., Alvim-Costa C. y Toga M. (1960) - "Etude clinique, électroencéphalographique et anatomopathologique de l'épilepsie "psychomotrice" induite chez le chat par injection de crème d'alumine. A propos d'une nouvelle série expérimentale". Rev. Neurol., 103: 216-217.

Nauta W.J.H. (1958) - "Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain in the cat". Brain, 81: 319-340.

Nizhizuka M. y Arai Y. (1983) - "Male-female differences in the intra-amygdaloid input to the medial amygdala". Exp. Brain Res., 52: 328-332.

Olney J.W., Rhee V. y Ho O.L. (1974) - "Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamic acid". Brain Res., 77: 507-512.

Olney, J.W. (1978) - "Neurotoxicity of excitatory amino acids". En: Kainic Acid as a Tool in Neurobiology, McGeer E.G., Olney J.W. y McGeer P.L. (Eds.), Raven Press, New York, 95-121.

Oomura Y., Ono T. y Ooyama H. (1970) - "Inhibitory action of the amygdala on the lateral hypothalamic area in rats". Nature, 228: 1108-1110.

Omura Y. y Ono T. (1982) - "Mechanism of inhibition by the amygdala in the lateral hypothalamic area of rat". Brain Res. Bull., 8: 653-666.

Ottersen O.P. y Ben-Ari Y. (1978) - "Pontine and mesencephalic afferents to the central nucleus of the amygdala of the rat". Neurosci. Lett., 8: 329-334.

Ottersen O.P. y Ben-Ari Y. (1979) - "Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat and cat. I. Projections from the thalamus". J. comp. Neurol., 187: 401-424.

Papez J.W. (1937) - "A proposed mechanism of emotion". Archives of Neurology and Psychiatry, 38: 725-744.

Pedley T.A., Zuckermann E.C. y Glaser G.H. (1969) - "Epileptogenic effects of localized ventricular perfusion of ouabain on dorsal hippocampus". Exp. Neurol., 25: 207-219.

Peterson G.M. y Moore R.Y. (1980) - "Selective effects of kainic acid on diencephalic neurons". Brain Res., 202: 165-182.

Purpura D.P., Penry J.K., Tower D., Woodbury D.M. y Walter R. (1972) - Experimental models of epilepsy. Raven Press, Books Ltd.

Racine J.R. (1972) - "Modification of seizure activity by electrical stimulation: II Motor seizure". Electroencephal. clin. Neurophysiol., 32: 281-294.

Ribak Ch. (1985) - "Axon Terminals of GABAergic chandelier cells are lost at epileptic foci". Brain Res., 326: 251-260.

Rosene D.L. y Van Hoesen G.W. (1977) - "Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the Rhesus monkey". Science, 198: 315-317.

Saper C.B., Swanson L.W. y Cowan W.M. (1978) - "The efferent connections of the anterior hypothalamic area of the rat, cat and monkey". J. comp. Neurol., 182: 575-600.

Sarter M. y Markowitsch H.J. (1983) - "Convergence of basolateral amygdaloid and mediodorsal thalamic projections in different areas of the frontal cortex in the rat". Brain Res. Bull., 10: 607-622.

Scalia F. y Winans S.S. (1975) - "The differential projections of the olfactory and accessory olfactory bulb in mammals". J. comp. Neurol., 161: 31-56.

Scherer-Singler U. y McGeer E.G. (1979) - "Distribution and persistence of kainic acid in brain". Life Sciences, 24: 1015-1022.

Schmidt M.J., Ryan J.J. y Molloy B.B. (1976) - "Effects of kainic acid a cyclic analogue of glutamic acid on cyclic nucleotide accumulation in slices of rat cerebellum". Brain Res., 112: 113-126.

Schwarcz R. y Coyle J.T. (1977) - "Striatal lesions with kainic acid: neurochemical characteristics". Brain Res., 127: 235-249.

Schwarcz R., Zaczek R. y Coyle J.T. (1978a) - "Microinjection of kainic acid into the rat hippocampus". Eur. J. Pharmacol., 50: 209-220.

Schwarcz R., Scholz D. y Coyle J.T. (1978b) - "Structure-activity relations for the neurotoxicity of kainic acid derivatives and glutamate analogues". Neuropharmacology, 17: 145-151.

Schwarcz R. y Fuxe K. (1979) - " $^3\text{H}$  kainic acid binding: relevance for evaluating the neurotoxicity of kainic acid". Life Sciences, 24: 1471-1480.

Schwarcz R. y Meldrum B. (1985) - "Excitatory amino acid antagonists provide a therapeutic approach to neurological disorders". The Lancet, 20: 140-143.

Schwob J.E., Fuller T., Price J.L. y Olney J.W. (1980) - "Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: A histological study". Neuroscience, 5: 991-1014.

Shinozaki H. y Konishi S. (1970) - "Actions of several anthelmintics and insecticides on rat cortical neurones". Brain Res., 24: 368-371.

Simon J.R., Contrera J.F. y Kuhar M.J. (1976) - "Binding of  $^3\text{H}$  kainic acid, an analogue of L-glutamate, to brain membranes". J. Neurochem., 26: 141-157.

Snider R.S. y Niemer W.T. (1961) - "A stereotaxic atlas of the cat brain". Chicago, University of Chicago.

Solis H. y Arauz-Contreras J. (1986) - "Modelos experimentales de epilepsia" En: Epilepsia, un enfoque multidisciplinario. Feria Velasco A., Martínez de Muñoz D. y Rubio Donnadieu F., Edit. Trillas, México, 74-97.

Takeuchi Y., McLean H. y Hopkins D.A. (1982) - "Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat". Brain Res., 239: 583-588.

Takeuchi Y., Matsushima S., Matsushima R. y Hopkins D.A. (1983) - "Direct amygdaloid projection to the dorsal motor nucleus of the vagus nerve: A light and electron microscopic study in the rat". Brain Res., 280: 143-147.

Tanaka T., Kaijima M., Daita G., Ohgami J., Yonemasu Y. y Riche D. (1982) - "Electro-clinical features of kainic acid induced status epilepticus in freely moving cats. Microinjection to the dorsal hippocampus". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 54: 288-300.

Tanaka T., Kaijima M., Yonemasu Y. y Cepeda C. (1985) - "Spontaneous secondarily generalized seizures induced by a single microinjection of kainic acid into unilateral amygdala in cats". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 61: 422-429.

Tremblay E., Ottersen O.P., Rovira C. y Ben-Ari Y. (1983) - "Intra-amygdaloid injections of kainic acid: regional metabolic changes and their relation to the pathological alterations". Neuroscience, 8: 299-315.

Unnerstall J.R. y Wamsley J.K. (1983) - "Autoradiographic localization of high-affinity  $^3\text{H}$  kainic acid binding sites in the rat forebrain". Eur. J. Pharmacol., 86: 361-371.

Vázquez del Mercado J. (1985) - "Epilepsia Temporal" En: Epilepsia, principios y práctica, Velasco M., Otero E., Vega-Gama J.G. y Micha J.R. (Eds.), I.M.S.S., México, 207-225.

Veening J.G. (1978) - "Cortical afferents of the amygdaloid complex in the rat: an HRP study". Neurosci. Lett., 8: 191-195.

Vega-Gama J.G. (1985) - "Status Epilepticus" En: Epilepsia, principios y práctica, Velasco M., Otero E., Vega-Gama J.G. y Micha J.R. (Eds.), I.M.S.S., México, 291-310.

Velasco M. (1968) - "Removable plastic skullcap for chronic preparations". Bol. Estud. Méd. Biol., Méx., 25: 129-134.

Velasco M., Velasco F., Cepeda C. y de Anda A.M. (1977) - "Effect of diazepam on pyramidal and electromyographic multiple unit activities of cats with chronic epileptogenic foci". Neuropharmacology, 16: 299-301.

Velluti J.C., Dimov S., Naquet R. y Riche D. (1980). "Intra-amygdaloid kainic acid injection in the cat: Electroclinical and neuropathological consequences". Neurosci. Lett. (Suppl.), 5: 331.

Wada J.A. y Sato M. (1974) - "Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats, correlative electrographic and behavioral features". Neurology, 24: 565-574.

Wakefield C. y Levine M.S. (1984) - "Morphometry of developing basolateral amygdala in the cat". Anat. Rec., 208: A189.

Whitlock D.G. y Nauta W.J.H. (1956) - "Subcortical projections from the temporal neocortex in Macaca mulatta". J. comp. Neurol., 106: 183-212.

Wieser H.G. y Meles H.P. (1980) - "Limbic seizures: intracortical EEG activity and clinical signs" En: Limbic Epilepsy and The Dyscontrol Syndrome, Girgis M. y Kiloh L.M. (Eds.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press.

Wolf N.J. y Butcher L.L. (1982) - "Cholinergic projections to the basolateral amygdala: A combined Evans Blue and Acetylcholinesterase analysis". Brain Res. Bull., 8: 751-763.

Yasui Y., Itoh K. y Mizuno N. (1984) - "Projections from the parvocellular part of the posteromedial ventral nucleus of the thalamus to the lateral amygdaloid nucleus in the cat". Brain Res., 292: 151-155.

## VIII. ANEXO

### VIII.1 División y citoarquitectura del complejo amigdalino.

La delimitación precisa de los núcleos que constituyen al complejo amigdalino, ha presentado varias dificultades debido a los distintos criterios que se han empleado para este fin.

Johnston (1923) con base en criterios filogenéticos y embriológicos, describió dos grupos constituyentes de la amígdala: el grupo 1, corticomedial, que fué el primero que apareció en la escala filogenética y está constituido por los núcleos cortical, medial, central y del tracto olfatorio lateral, y el grupo 2, basolateral, que apareció posteriormente en la escala evolutiva, se ha identificado primariamente en reptiles. Este grupo incluye a los núcleos lateral y basal.

Los anatomistas han utilizado criterios citoarquitectónicos y neuroquímicos para dividir el complejo amigdalino, sin embargo, debido a las diferencias estructurales que existen entre las distintas especies de estudio, así como la presencia de zonas transicionales entre núcleos adyacentes que no permiten una diferenciación precisa, se han realizado una gran variedad de descripciones del complejo amigdalino.

El hecho de que existan zonas transicionales (zonas que van cambiando gradualmente, tanto en el tamaño celular, como en el grado de tinción que presentan), ha sido un rasgo que ha permitido la interpretación particular de cada autor, de tal manera que cada quien asigna subdivisiones que dependen del significado que le dé a las variaciones en tamaño o intensidad de marcaje (en función de la tinción que emplee), de cada uno de los grupos celulares que se encuentran en la amígdala. Esta interpretación particular ha hecho que existan confusiones acerca de los núcleos amigdalinos estudiados por distintos autores.

Para el estudio citoarquitectónico del complejo amigdalino se han empleado principalmente, dos métodos de tinción:

1) El método de Nissl, el cual ha sido usado más ampliamente y que tinte selectivamente los cuerpos neuronales y no así las dendritas y axones.

2) El método de Golgi, en el cual se tinen tanto el cuerpo celular como sus prolongaciones. Este método ha sido poco empleado en el estudio del complejo amigdalino.

Para el estudio quimioarquitectónico o neuroquímico, el marcaje de enzimas ha permitido determinar la heterogeneidad de los núcleos amigdalinos.

Los métodos más usados son:

- (a) El marcaje de Acetilcolinesterasa.
- (b) El marcaje de Monoaminooxidasa.
- (c) Los marcajes de Dithizone y Timm.

La descripción más importante del complejo amigdalino del gato la realizó Fox en 1940 y es la que se ha usado más ampliamente.

Esta descripción de Fox se basó en la apariencia de los núcleos en material normal, sin tomar en cuenta sus conexiones aferentes y eferentes, las cuales fueron desconocidas por mucho tiempo.

Para el presente estudio se ha tomado en cuenta la descripción del complejo amigdalino realizada por Krettek y Price (1978a), utilizando los métodos de tinción de Bodian y Timm, ya que propone algunas modificaciones complementarias a las subdivisiones emitidas por Fox (1940).

Krettek y Price (1978a) han propuesto también modificaciones a las descripciones del complejo amigdalino realizadas por Gurdjian (1928) y Brodal (1947) para la rata.

Se hará referencia también a las divisiones del complejo amigdalino de la rata, ya que mucha de la información de que se dispone acerca de las conexiones de la amígdala se ha realizado en este animal.



Las divisiones del complejo amigdalino son las siguientes:

#### A. Núcleo Lateral.

En el gato, el núcleo lateral es el más grande de los núcleos amigdalinos y se extiende sobre toda la porción rostrocaudal del complejo. Pueden distinguirse tres subdivisiones dentro de este núcleo: la "corteza" del núcleo, que está situada sobre su margen lateral (adyacente a la cápsula externa), está compuesta de células grandes y profundamente teñidas. Esta subdivisión es más prominente rostralmente, no obstante puede ser distinguida a través de la extensión del núcleo.

El "cuerpo" del núcleo es mucho más grande, y está compuesto de células de tamaño mediano y más pálidamente teñidas. Las zonas celulares de densidad variable en esta parte del núcleo lateral, sugieren una subdivisión adicional: en una porción dorsolateral más densamente "empaquetada" y una porción ventromedial más esparcida.

En la rata, el núcleo lateral es una masa de células bien definida, de tamaño mediano y pequeño que se ubican lateralmente a la cápsula externa, medialmente al haz longitudinal de asociación y ventralmente al putamen.

Por su volumen, constituye el núcleo más importante del complejo amigdalino. Es más homogéneo en apariencia en la rata que en el gato, sin embargo pueden distinguirse dos divisiones: anterior y posterior. La división anterior está compuesta de células pequeñas y densamente empaquetadas y forma el polo rostral del núcleo. La división posterior es especialmente prominente cerca del polo caudal, del complejo amigdalino, y está separado del núcleo basolateral por una banda de fibras que se extienden medialmente a la cápsula externa.

Por otra parte, el núcleo lateral se encuentra contiguo al núcleo basolateral. A pesar de ello puede ser fácilmente distinguible con base en el tamaño de sus células.

Esta descripción del núcleo lateral corresponde muy cercanamente con la que propuso Fox (1940) en el gato, pero difiere substancialmente de la descripción en la rata que propusieron Gurdjian (1928) y Brodal (1947), ya que estos últimos autores caracterizaron el núcleo lateral con componentes del núcleo basolateral.

McDonald en 1982, usando las técnicas de Golgi-Kopsch y Golgi rápido, estudió las neuronas de los núcleos lateral y basolateral de la amígdala de la rata y de acuerdo a las diferencias en la morfología del pericarion, de la morfología dendrítica y axonal distinguió tres clases principales de neuronas.

Clase I - Es el tipo de células predominante en ambos núcleos. Estas neuronas tienen una forma piramidal, exhiben una o dos dendritas apicales gruesas y varias dendritas basales finas.

Los axones de estas neuronas en los núcleos lateral y basolateral de la amígdala de la rata, dan salida a pocas ramificaciones colaterales, y a veces se proyectan dentro o hacia los haces aferentes de la amígdala. Estos descubrimientos indican que estas células son neuronas de proyección, como ha sido sugerido previamente en varios estudios con tinción de Golgi, en una gran variedad de especies animales (Mukhina y Leotovich, 1970; Tombol y Szafranska-Kosmal, 1972, citados por McDonald, 1982).

Clase II - Son células pequeñas y ovoides. Estas neuronas están caracterizadas por dendritas escasas y arborizaciones axonales locales densas. Las neuronas de la clase II pueden ser clasificadas como: multipolares, bipolares y bifidas, dependiendo del patrón de brazos dendríticos.

Otro tipo de neurona que pertenece a la clase II es la célula de "chandelier" (candelabro), se reconoce por virtud de su axón distintivo. El axón de la célula chandelier da origen a numerosas colaterales y se encuentra formando

múltiples contactos con segmentos iniciales de los axones de las neuronas de la clase I.

Clase III - Estas neuronas están caracterizadas por sus cuerpos celulares pequeños, esféricos y ramificaciones dendríticas cortas.

Las arborizaciones axonales parecen estar confinadas a la región cercana a la célula, estas neuronas puede ser categorizadas como neuronas de circuito local. Parece ser que estas neuronas se encuentran formando sinapsis dendrodendríticas con las neuronas de la clase I.

### B. Núcleo Basal.

Este núcleo está constituido por dos partes fácilmente reconocibles por el tamaño de sus células; el núcleo basolateral y el núcleo basomedial.

#### B.1 Núcleo Basolateral.

Tanto en la rata como en el gato, el núcleo basolateral contiene las células más grandes del complejo amigdalino y puede ser fácilmente delimitado de los núcleos basomedial y lateral sobre esta base citoarquitectónica.

Dentro del núcleo, las diferencias más finas sobre el tamaño de las células proveen las bases citoarquitectónicas para una nueva subdivisión: división anterior y división posterior.

La división anterior contiene células muy grandes y muy tefidas, mientras que la división posterior contiene células pequeñas.

En el gato, la división anterior forma una masa triangular prominente de células entre los núcleos lateral y basolateral, sobre las dos terceras partes de la región rostral del complejo amigdalino. La división posterior se encuentra en la parte ventrolateral del núcleo y, gradualmente, substituye a la división anterior sobre la mitad caudal de la amígdala.

En la rata las divisiones del núcleo basolateral son muy similares a las del gato. Sin embargo, la distinción entre la división posterior del núcleo basolateral y el núcleo lateral es menos clara, excepto en el polo caudal de la amígdala, donde los polos se encuentran separados por una banda de fibras. En este nivel caudal, la división posterior forma una masa que se extiende ventralmente y se continua con la parte ventral del área entorrinal lateral.

Esta delineación del núcleo basolateral como un todo es muy similar a la de Fox (1940) y a la de Berman y Jones (1977) en el gato (citado en Krettek y Price, 1977).

Sin embargo, esta delineación difiere substancialmente de las descripciones de Gurdjian (1928) y Brodal (1947) en la rata.

Gurdjian (1928) diferenció sólo un núcleo "lateral", pero distinguió dentro de él una parte dorsal y una ventral, que parecen corresponder a los núcleos lateral y basolateral antes descritos.

Siguiendo a Gurdjian (1928), Brodal (1947) también reconoció dos partes del núcleo lateral: anterior y posterior. Sin embargo, estas no son equivalentes a las descritas por Gurdjian (1928). Brodal (1947) dividió el componente magnocelular del complejo amigdalino entre la parte posterior del núcleo lateral, y un núcleo basolateral separado, los cuales fueron más prominentes caudal y lateralmente.

En cuanto a los tipos celulares que se encuentran en este núcleo de la rata, ya han sido descritos en la sección del núcleo lateral.

### B.2 Núcleo Basomedial.

Tanto en el gato como en la rata, el núcleo basomedial está compuesto de células de tamaño pequeño y mediano, las cuales pueden distinguirse fácilmente de las células del núcleo basolateral sobre las bases de su tamaño pequeño y su tinción más débil.

Este núcleo tiene su inicio rostral en la parte inmediatamente caudal al núcleo cortical anterior. Está presente en las dos terceras partes posteriores del complejo amigdalino y a través de gran parte de su extensión mantiene relaciones dorsalmente con el núcleo basolateral y ventralmente con la corteza periamigdalina.

Cerca de su polo caudal, el núcleo basomedial se continúa con una masa de células ligeramente más empaquetada y más tefida, que se ubican entre el núcleo basolateral y el núcleo cortical posterior.

La identidad de estas células es incierta, pueden representar una parte posterior del núcleo basomedial, o pueden comprender una capa profunda del núcleo cortical posterior, ya que esta estructura ha sido reportada como laminada en ciertas especies (Scalia y Winans, 1975).

En el gato, el núcleo basomedial descrito es equivalente a lo que Fox (1940) y Berman y Jones (1977), (citado en Krettek y Price, 1977) describieron como la parte medial (la parte de células pequeñas) del núcleo basal.

En la rata, el núcleo basomedial parece corresponder con el núcleo "basal" descrito por Gurdjian (1928), y también con la parte medial (parte de células pequeñas) del núcleo basal delimitado por Brodal (1947).

### C. Núcleo Central.

El núcleo central, en la rata y en el gato, está rodeado lateral y ventralmente por fibras del haz longitudinal de asociación. Este haz delimita a dicho núcleo de los núcleos basolateral y lateral. Las fibras de la estria terminal lo separan del núcleo medial. Sin embargo, el núcleo no está tan bien definido en sus polos rostral y caudal donde se mezcla con el área amigdalina anterior y el putamen, respectivamente.

En la rata, el núcleo central es más fácilmente distinguible del putamen, en los niveles rostrales, sobre la base de sus células pequeñas, más tefidas y estrechamente

agrupadas, y por un haz de fibras delgado que se arquea dorsomedialmente entre los dos. Esta distinción no es fácil de hacerse en el gato, ya que la parte dorsolateral del núcleo central se mezcla con el putamen.

Tanto en el gato como en la rata pueden distinguirse 2 subdivisiones: lateral y medial. Estas subdivisiones son más marcadas en el gato, donde la parte medial, de células grandes, es particularmente prominente.

Esta descripción del núcleo central es esencialmente similar a la que dió Fox (1940) para el gato y Gurdjian (1928) y Brodal (1947) para la rata.

#### D. Núcleo Mediano.

En el gato, el núcleo mediano es una masa de células pequeñas, la cual es prominente en la mitad anterior del complejo amigdalino. Rostralmente ocupa el margen ventromedial del hemisferio, se encuentra en posición caudal, con respecto al núcleo lateral del tracto olfatorio lateral, y en posición lateral, con respecto al tracto óptico.

La parte más caudal del núcleo medial puede ser considerada como un núcleo separado, el cual se ha denominado Área amigdalohipocámpica, ya que se ubica entre la amígdala y la formación hipocámpica, además de sus conexiones con ambas estructuras.

En la rata, el núcleo medial está compuesto de células pequeñas y estrechamente empaquetadas y, aún más obviamente que en el gato, puede ser subdividido en una parte anterior y una parte posterodorsal.

Esta descripción del núcleo mediano es similar a la de Fox (1940) y a la de Berman y Jones (1977) (citado en Krettek y Price, 1977) en el gato, y también a la de Brodal (1947) en la rata, con la excepción de que Brodal no separó el Área amigdalohipocámpica.

### E. Núcleo Cortical.

Este núcleo ocupa una posición muy superficial en la vecindad del lóbulo temporal.

En este núcleo pueden reconocerse tres partes, que por sus características distintivas pueden considerarse como elementos separados: el núcleo cortical anterior, la corteza periamigdalina y el núcleo cortical posterior.

#### E.1 Núcleo Cortical Anterior.

Este núcleo, tanto en la rata como en el gato, se encuentra situado lateralmente, y se extiende sobre una tercera parte de la región rostral del complejo amigdalino.

Está constituido por tres capas: una capa plexiforme (capa I), una capa moderadamente densa de células piramidales (capa II) y una capa profunda con un número mayor de células (capa III).

Las células de este núcleo son más pequeñas que las de otras áreas adyacentes.

A través de su extensión anteroposterior, las células más profundas del núcleo cortical anterior, en la rata, forman una masa oval bien definida, la cuál se extiende dorsalmente del complejo amigdalino.

Un patrón semejante se presenta también en el gato, sin embargo no forman una masa tan bien delimitada.

#### E.2 Corteza Periamigdalina.

En el gato, la corteza periamigdalina está particularmente bien desarrollada y posee una estructura bien definida.

Esta área se extiende, en su posición rostral, del núcleo cortical anterior al área entorinal lateral, en su porción caudal. Termina lateralmente en el área prepiriforme posterior, y medialmente en el área amigdalohipocámpica y en el núcleo cortical posterior.

Tiene una estructura bien definida con tres capas.

En la rata, la corteza periamigdalina ocupa una posición similar a la que ocupa en el gato y posee también tres capas.

Caudalmente, la corteza periamigdalina se comienza a fusionar con el aspecto lateral del núcleo cortical anterior. Pero las dos estructuras pueden distinguirse por las células que están más estrechamente situadas unas con respecto a las otras, además de que se tienen más intensamente las de la corteza periamigdalina.

El término de "corteza periamigdalina" se usa para enfatizar el aspecto cortical más nuclear.

### E.3 Núcleo Cortical Posterior.

En la rata, este núcleo forma una pequeña masa ovoide compuesta de células muy pequeñas y muy poco teñidas, las cuales permiten diferenciarlo del área amigdalohipocámpica vecina. Se ubica adyacente a la corteza periamigdalina, lateralmente, y al núcleo basomediano, dorsalmente.

En el gato, el núcleo cortical posterior ocupa la misma posición que en la rata, pero a diferencia de ésta, no forma una masa circunscrita. También puede distinguirse del área amigdalohipocámpica por sus células pequeñas y poco teñidas.

### F. Núcleo del Tracto Olfatorio Lateral.

Este núcleo ocupa la posición más caudal en el complejo amigdalino y se distingue de los otros núcleos por las relaciones tan particulares que posee con las regiones olfatorias.

Pueden distinguirse tres capas de células:

La capa I es una capa molecular profunda, la capa II es una masa oval con células que se tiñen fuertemente, y finalmente, la capa III está formada por células relativamente más grandes.



## VIII.2 Conexiones del complejo amigdalino.

### VIII.2.1 Eferencias.

En algunas ocasiones no es fácil precisar el origen de las fibras eferentes de cada núcleo amigdalino, en particular.

La amígdala está atravesada por numerosas fibras que provienen de la corteza periamigdalina y del lóbulo temporal, y esto dificulta la determinación de las fibras que provienen de la amígdala.

La amígdala se proyecta a las diferentes áreas cerebrales por medio de tres haces de fibras principales. En algunas ocasiones, es posible determinar si una fibra que surge de algún núcleo en particular cursa alguno de estos tres haces, sin embargo en la mayoría de los casos no es fácil determinarlo.

Los tres haces principales de fibras eferentes son:

1 - La Estria Terminal es la vía de proyecciones mejor conocida. Este sistema de fibras proviene de los núcleos cortical, mediano, central, basal y el núcleo del tracto olfatorio lateral.

Esta vía, después de emerger de la amígdala, cursa contigua a la parte medial de la cola del núcleo caudado en el techo de la prolongación temporal del ventrículo lateral. Posteriormente, siempre adosada a la cola del núcleo caudado, contornea la parte posterior del tálamo y llega al cuerpo del ventrículo, donde cursa el surco tálamo-estriado con la vena del mismo nombre. Al llegar al nivel del foramen interventricular pasa por debajo de éste y en la proximidad de la comisura anterior se divide en tres componentes: supracomisural, infracomisural y comisural.

2 - La Vía Amigdalofugal Ventral es un sistema difuso que se origina predominantemente en la división basolateral de la amígdala.

Sus fibras se distribuyen por la región septal, el área preóptica y el hipotálamo anterior llegando hasta el núcleo

ventromedial de este y a algunos núcleos talámicos incluyendo el dorsomedial; otras alcanzan el tegmento mesencefálico probablemente incorporadas al haz medial del cerebro anterior.

3 - El Fascículo Longitudinal de Asociación, todavía llamado fascículo de asociación amigdalopiriforme (Johnston, 1923) representa, junto con la estria terminal, la principal vía eferente del complejo amigdalino.

Los estudios histológicos (Johnston, 1923 y Fox, 1940) y experimentales han mostrado que este importante fascículo está constituido por fibras provenientes de los núcleos basal y lateral amigdalinos que hacen sinapsis con la corteza piriforme.

#### REFERENCIAS

##### NUCLEO LATERAL

Este núcleo envía proyecciones a:

##### Cerebro Anterior

- Lóbulo Frontal (Sarter y Markowitsch, 1983).
- Lóbulo Temporal (Krettek y Price, 1977 y 1978a; Veening, 1978; Le Gal La Salle, 1980; McDonald, 1983; Sarter y Markowitsch, 1983).
- Corteza Cingulada (Sarter y Markowitsch, 1983).
- Hipocampo
  - Formación Hipocámpica: Subiculum (Krettek y Price, 1977; Veening, 1978).
- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (BNST) (Krettek y Price, 1978b).

##### Cerebro Posterior o Rombencéfalo

- Núcleo Subparabraquial (Yasui et al, 1984).

NUCLEO BASOLATERAL

Este núcleo envía proyecciones a:

Cerebro Anterior

- Lóbulo Frontal (Krettek y Price, 1977; Krettek y Price, 1978a; Le Gal La Salle, 1980; Sarter y Markowitsch, 1983; McDonald, 1983).

- Gyrus Cruciatum (Llamas et al, 1977). Esta región se presenta en el gato y es equivalente a la corteza premotora de los primates.

- Gyrus Sigmoideo (Llamas et al, 1977). Esta región se presenta en el gato y es equivalente a la corteza motora de los primates.

- Lóbulo Temporal (Krettek y Price, 1978b; Le Gal La Salle, 1980; McDonald, 1983; Sarter y Markowitsch, 1983).

- Tubérculo Olfatorio (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980).

## - Hipocampo

Formación Hipocámpica: Subiculum (Krettek y Price, 1977; Krettek y Price, 1978a; Le Gal La Salle, 1980).

Parasubiculum (Krettek y Price, 1977; Krettek y Price, 1978a; Le Gal La Salle, 1980).

## - Tálamo

Núcleo Dorsomedial (Le Gal La Salle, 1980).

## - Hipotálamo

Núcleos Premilares (Krettek y Price, 1978b).

Núcleo Ventromedial (Luiten et al, 1983; Krettek y Price, 1978b).

Hipotálamo Lateral (Krettek y Price, 1978a y b; Oomura et al, 1970; Oomura y Ono, 1982, estos investigadores encontraron que las proyecciones que llegan a esta estructura provenientes del núcleo basolateral viajan por dos vías: la estria terminal, con influencia inhibitoria y por la vía ventral amigdalohipotálamica, con influencia

facilitadora; Le Gal La Salle, 1980).

- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (BNST) (Lehman y Winans, 1983; Krettek y Price, 1978a y b).
- Núcleo Acumbens (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980; Fass et al, 1984).
- Complejo caudado-putamen dorsolateral (Fass et al, 1984).
- Ganglios Basales
  - Putamen (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980).
  - Substancia Innomiada (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980).

#### NUCLEO BASOMEDIAL

Este núcleo envía proyecciones a:

#### Cerebro Anterior

- Tuberculo Olfatorio (Krettek y Price, 1978b).
- Hipotálamo
  - Núcleo Premilares (Krettek y Price, 1978a y b).
  - Núcleo Ventromedial (Krettek y Price, 1978a y b, encontraron que la conexión se realiza por medio de la vía amigdalofugal; Le Gal La Salle, 1980).
  - Area Tuberal (Krettek y Price, 1978a y b).
- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980).
- Núcleo Acumbens (Krettek y Price, 1978b).
- Ganglios Basales
  - Substancia Innomiada (Krettek y Price, 1978b).
  - Estriado Ventral (Krettek y Price, 1978b).

NUCLEO CENTRAL

Este núcleo envía proyecciones a:

Cerebro Anterior

- Lóbulo Temporal (Veening, 1978, este investigador encontró que la inervación llega principalmente a la capa 5 del Área 13 y al Área 35).

## - Hipotálamo

Núcleo Ventromediano (Luiten et al, 1983).

Hipotálamo Lateral (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980; Amaral et al, 1982).

- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (Krettek y Price, 1978a y b, la inervación alcanza esta estructura por medio de la estria terminal; Le Gal La Salle, 1980; Lehman y Winans, 1983).

## - Ganglios Basales

Sustancia Innombrada (Krettek y Price, 1978a; Le Gal La Salle, 1980).

Cerebro Medio

- Sustancia Nigra (Krettek y Price, 1978a y b).

- Núcleo Marginal del Brachium Conjunctivum (Krettek y Price, 1978a y b).

- Núcleo Mesencefálico del Nervio Trigémino (Krettek y Price, 1978a y b).

Cerebro Posterior o Rombencefalo

- Médula Oblongada (Takeuchi et al, 1983, las fibras alcanzan esta estructura por medio de la vía amigdalotegmental).

- Núcleo del Tracto Solitario (Takeuchi et al, 1983, las fibras alcanzan esta estructura por medio de la vía amigdalotegmental).

- Núcleo Motor Dorsal del Nervio Vago (Takeuchi et al, 1983, las fibras alcanzan esta estructura por medio de la vía amigdalotegmental).

- Núcleo Parabraquial (Takeuchi et al, 1982, encontró que la conexión es ipsilateral y contralateral; Takeuchi et al, 1983).

### NUCLEO MEDIANO

Este núcleo envía proyecciones a:

#### Cerebro Anterior

- Núcleo de la Banda Diagonal de Broca (McBride y Sutin, 1977).

- Bulbo Olfatorio Accesorio (Le Gal La Salle, 1980; Kevetter y Winans, 1981a).

- Núcleo Olfatorio Anterior (Kevetter y Winans, 1981a).

- Hipocampo

Formación Hipocámpica; Subiculum (Kevetter y Winans, 1981a).

- Tálamo

Núcleo Ventromedial (Le Gal La Salle, 1980).

- Hipotálamo

Núcleos Premilares (Krettek y Price, 1978b; Kevetter y Winans, 1981a).

Núcleo Ventromedial (McBride y Sutin, 1977, estos investigadores han reportado que esta conexión se lleva a cabo por medio de la estria terminal y la vía amigdalofugal ventral; Krettek y Price, 1978a y b, estos investigadores encontraron que la conexión se realiza por medio de la vía amigdalofugal; Kevetter y Winans, 1981a y b, estos investigadores han encontrado que la conexión se realiza por medio de la estria terminal; Amaral et al, 1982; Lehman y Winans, 1982; Luiten et al, 1983).

Núcleo Mediobasal (Kevetter y Winans, 1981a y b).

Núcleo Anteromedial (McBride y Sutin, 1977, estos

investigadores encontraron que la conexión se realiza por medio de la estria terminal.

Area Tuberal (Krettek y Price, 1978; Le Gal La Salle, 1980).

Area Hipotalámica Medial (Kevetter y Winans, 1981a; Lehman y Winans, 1982).

Hipotálamo Anterior (Kevetter y Winans, 1981a).

Conjunción Preóptica Medial-Hipotalámica Anterior (McBride y Sutin, 1977, estos investigadores encontraron que la conexión se realiza por medio de la estria terminal; Lehman et al, 1980; Kevetter y Winans, 1981a, estos investigadores han encontrado que la conexión se realiza por medio de la estria terminal; Lehman y Winans, 1982 y 1983 encontraron que esta conexión se realiza por medio de la estria terminal).

- Area Preóptica (Kevetter y Winans, 1981a; Lehman y Winans, 1982).

- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (McBride y Sutin, 1977 reportan que la conexión se realiza por medio de la estria terminal; Krettek y Price, 1978; Lehman et al, 1980; Le Gal La Salle, 1980; Kevetter y Winans, 1981a, encontraron que la conexión se realiza por medio de la estria terminal y es bilateral; Lehman y Winans, 1982 y 1983, encontraron que la conexión se realiza a través de la estria terminal y a través de fibras que se encuentran fuera de la estria terminal).

- Núcleo Acumbens (McBride y Sutin, 1977).

#### NUCLEO CORTICAL

Este núcleo envía proyecciones a:

#### Cerebro Anterior

- Lóbulo Frontal (Krettek y Price, 1977).

- Lóbulo Temporal (Krettek y Price, 1977 y 1978b; Veening, 1978; Kevetter y Winans, 1981b).

- Corteza Cingulada (Veenning, 1978).

- Bulbo Olfatorio Principal (Kevetter y Winans, 1981b).

- Bulbo Olfatorio Accesorio (Krettek y Price, 1978a; Le Gal La Salle, 1980; Kevetter y Winans, 1981a, la conexión se realiza por medio del tracto olfatorio intermedio que es una continuación de la estria terminal).

- Núcleo de la Banda Diagonal de Broca (McBride y Sutin, 1977).

- Tuberculo Olfatorio (Krettek y Price, 1978a; Kevetter y Winans, 1981b, estos investigadores observaron que esta conexión se realiza a través de la estria terminal).

- Insula de Calleja (Fallon, 1983).

- Núcleo Olfatorio Anterior (Rosene y Van Hoesen, 1977; Veening, 1978, la conexión se realiza a través de la estria terminal).

- Hipocampo

Formación Hipocámpica: Subiculum (Krettek y Price, 1977; Kevetter y Winans, 1981b).

- Hipotálamo

Núcleos preamilares (McBride y Sutin, 1977; Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980).

Núcleo Ventromedial (McBride y Sutin, 1977, estos investigadores encontraron que la conexión se lleva a cabo por medio de la estria terminal y es ipsilateral y bilateral; Krettek y Price, 1978a; Le Gal La Salle, 1980).

Núcleo Mediobasal (Kevetter y Winans, 1981b).

Núcleo Anteromedial (McBride y Sutin, 1977 estos investigadores encontraron que la conexión se realiza por medio de la estria terminal).

- Septum

Núcleo Septal (Krettek y Price, 1978b).



- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980; Kevetter y Winans, 1981a y b, estos investigadores encontraron que esta conexión se realiza por medio de la estria terminal ipsilateral y contralateral; Lehman y Winans, 1983).

- Núcleo Acumbens (McBride y Sutin, 1977).

### VIII.2.2 Aferencias.

La amígdala recibe información sensorial de diversos tipos. Al complejo corticomedial llegan impulsos olfatorios que provienen directamente del bulbo olfatorio. La parte basolateral está también relacionada con este tipo de impulsos, que le llegan por intermedio de la corteza piriforme. Se ha demostrado que la amígdala recibe también información de otras modalidades sensoriales. Sin embargo, no se han determinado con precisión las vías que conducen estos impulsos a la amígdala.

#### NUCLEO LATERAL

Este núcleo recibe proyecciones de:

##### Cerebro Anterior

- Lóbulo Frontal (Sarter y Markowitsch, 1983).
- Lóbulo Temporal (Krettek y Price, 1978a; Veening, 1978; Le Gal La Salle, 1980 reportó que la conexión se realiza por medio de la vía parahipocampo-amigdalina; Barnes y Van Hoesen, 1983; Gastaut y Lammers, 1961).

##### - Hipocampo

Formación Hipocámpica: Subiculum (Veening, 1978; Le Gal La Salle, 1980).

- **Tálamo**

Núcleo Interanteromediano (Le Gal La Salle, 1980 reportó que la conexión es bilateral).

Núcleo Posteromediano (Yasui et al, 1984 reportaron que la conexión es ipsilateral).

Tálamo medio (Le Gal La Salle, 1980).

Núcleo Pulvínar medial (Jones y Burton, 1976).

- Hipotálamo (Le Gal La Salle, 1980).

Cerebro Medio

- Núcleo Peripeduncular del Cerebro Medio (Krettek y Price, 1978a).

- Substancia Nigra (Fallon et al, 1978).

NUCLEO BASOLATERAL

Este núcleo recibe proyecciones de:

Cerebro Anterior

- Lóbulo Frontal (Krettek y Price, 1978a; Le Gal La Salle, 1980; Sarter et al, 1983).

- Lóbulo Temporal (Le Gal La Salle, 1980; Sarter y Markowitsch, 1983).

- Corteza Cingulada (Krettek y Price, 1978b; Le Gal La Salle, 1980).

- **Tálamo**

Núcleo Ventromediano (Ottersen y Ben-Ari, 1979).

Núcleo Dorsomediano (Le Gal La Salle, 1980).

Núcleo Parafascicular (Ottersen y Ben-Ari, 1979).

Núcleo Interanteromediano (Ottersen y Ben-Ari, 1979).

Núcleo Posteromediano (Ottersen y Ben-Ari, 1979 estos investigadores encontraron que la conexión es ipsilateral y contralateral).

Núcleo Paraventricular (Ottersen y Ben-Ari, 1979).

Núcleo Parataenial (Ottersen y Ben-Ari, 1979).

Núcleo Reuniens (Ottersen y Ben-Ari, 1979).

Complejo Genuculado Medial (Ottersen y Ben-Ari, 1979, esta conexión la reportaron tanto ipsilateral como contralateral).

Núcleo Suprageniculado (Ottersen y Ben-Ari, 1979).

Pulvinar (Graybiel, 1972).

### Cerebro Medio

- Substancia Nigra (Fallon et al, 1978).

### Cerebro Posterior

- Núcleos del Rafé (Woolf y Butcher, 1982).
- Locus Coeruleus (Woolf y Butcher, 1982).

### NUCLEO BASOMEDIANO

Este núcleo recibe proyecciones de:

#### Cerebro Anterior

- Área Preóptica Lateral (Nauta, 1958).
- Bulbo Olfatorio (Le Gal La Salle, 1980; Gastaut y Lammers, 1961).
- Hipocampo
  - Formación Hipocámpica (Rosene y Van Hoesen, 1977; McBride y Sutin, 1977).

#### Cerebro Medio

- Núcleo Peripeduncular del Cerebro Medio (Krettek y Price, 1978a).

NUCLEO CENTRAL

Este núcleo recibe proyecciones de:

Cerebro Anterior

- Lóbulo Temporal (Whitlock y Nauta, 1956).
- Area Preóptica Lateral (Nauta, 1958).
- Bulbo Olfatorio (Le Gal La Salle, 1980).
- Tálamo

Núcleo Ventromedial (Ottersen y Ben-Ari, 1979; Le Gal La Salle, 1980).

Núcleo Parafascicular (Ottersen y Ben-Ari, 1979, la conexión es ipsilateral y contralateral).

Complejo Genuculado Medial (Ottersen y Ben-Ari, 1979, estos investigadores encontraron que la proyección era ipsilateral y contralateral).

Núcleo Ventromediano Parafascicular (Le Gal La Salle, 1980).

## - Hipotálamo

Núcleo Ventromedial (Amaral et al, 1982; Saper et al, 1978).

Area Hipotálamica Lateral (Berk y Finkelstein, 1982, estos investigadores encontraron que la conexión se realiza por medio de la estria terminal (pocas fibras) y por la vía amigdalofugal ventral (un mayor número de fibras).

Núcleo Mamilar Lateral (Amaral et al, 1982).

- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (Krettek y Price, 1978a y b).

Cerebro Medio

- Substancia Nigra (Ottersen y Ben-Ari, 1978; Le Gal La Salle, 1980; Amaral et al, 1982).

- Núcleo Peripeduncular del Cerebro Medio (Le Gal La Salle, 1980; Ottersen y Ben-Ari, 1978, estos investigadores encontraron que la conexión es más densa).

- Area Ventral Tegmental de Tsai (Ottersen y Ben-Ari, 1978; Le Gal La Salle, 1980; Amaral et al, 1982).
- Formación Reticular Mesencefálica (Ottersen y Ben-Ari, 1978).

#### Cerebro Posterior

- Núcleos del Rafé Dorsal (Ottersen y Ben-Ari, 1978).
- Tracto del Núcleo Solitario (Krettek y Price, 1978b; Ottersen y Ben-Ari, 1979; Le Gal La Salle, 1980).
- Núcleo Motor Dorsal del Nervio Vago (Le Gal La Salle, 1980).
- Núcleo Parabraquial (Ottersen y Ben-Ari, 1978; Le Gal La Salle, 1980).
- Núcleo Marginal del Brachium Coniunctivum (Krettek y Price, 1978a; Ottersen y Ben-Ari, 1979).
- Locus Coeruleus (Fallon et al, 1978).

#### NUCLEO MEDIANO

Este núcleo recibe proyecciones de:

#### Cerebro Anterior

- Area Preóptica Lateral (Nauta, 1958).
- Lóbulo Temporal (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980; Lehman y Winans, 1982; Kevetter y Winans, 1981a).
- Bulbo Olfatorio Principal (Lehman y Winans, 1982 y 1983).
- Bulbo Olfatorio Accesorio (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980; Kevetter y Winans, 1981; Lehman et al, 1980; Lehman y Winans, 1982).
- Tálamo
  - Núcleo Ventromediano (Ottersen y Ben-Ari, 1979).
  - Complejo Geniculado Medial (Ottersen y Ben-Ari, 1979, estos investigadores encontraron que la

conexión es ipsilateral y contralateral).

- Hipotálamo

Región Supramamilar (Amaral et al, 1982).

Area Hipotalámica Lateral (Amaral et al, 1982).

Núcleo Ventromediano (Krettek y Price, 1978b;  
Amaral et al, 1982).

NUCLEO CORTICAL

Este núcleo recibe proyecciones de:

Cerebro Anterior

- Lóbulo Temporal (Krettek y Price, 1978a; Veening, 1978).

- Bulbo Olfatorio Principal (Lehman et al, 1980; Kevetter y Winans, 1981a; Lehman y Winans, 1982).

- Bulbo Olfatorio Accesorio (Krettek y Price, 1978a y b; Le Gal La Salle, 1980; Kevetter y Winans, 1981).

- Insula Calleja (Fallon, 1983).

- Hipotálamo

Area Hipotalámica Lateral (Lehman et al, 1980).

- Núcleo de la Base de la Estria Terminal (Krettek y Price, 1978b).

- Locus Coeruleus (Fallon et al, 1978).

- Substancia Nigra (Fallon et al, 1978).

*VIII.2.3 Conexiones Intraamigdalinas.*

Krettek y Price (1978a), encontraron en el gato las siguientes conexiones entre los núcleos amigdalinos:

El núcleo lateral envía proyecciones al núcleo basomedial y al núcleo central.

El núcleo basolateral envía proyecciones a los núcleos central y del tracto olfatorio lateral. Hasta el momento no

se han encontrado fibras que lleguen al núcleo basolateral, provenientes de otros núcleos amigdalinos.

El núcleo basomedial posee conexiones recíprocas con el núcleo medial y éste a su vez posee conexiones recíprocas con el núcleo cortical.

El núcleo cortical envía proyecciones hacia el núcleo del tracto olfatorio lateral (Krettek y Price, 1977; Kevetter y Winans, 1981a; Amaral et al, 1982).

Nizhizuka y Arai (1983); han encontrado conexiones intrínsecas en el núcleo medial de la amígdala de la rata, estas conexiones son; dendrita-axón o dendrita-axón colateral, así mismo encontraron que el núcleo medial de la rata es una de las áreas sexualmente dimórficas.

Los parámetros de dimorfismo sexual en este núcleo son: el tamaño nuclear, la densidad sináptica y la cantidad de receptores colinérgicos nicotínicos. Estos parámetros se encuentran más prominentes en el macho que en la hembra; por ejemplo, en el macho el número de sinapsis en la capa molecular del núcleo mediano, estadísticamente es mayor que en la hembra, por tanto los contactos sinápticos son mayores.