



C1965
3
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN DEL
PEDÚNCULO CEREBELOSO SUPERIOR
SOBRE EL DESARROLLO DEL MODELO
EXPERIMENTAL DE EPILEPSIA KINDLING
AMIGDALINO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN PSICOBIOLOGÍA**

PRESENTA:

MARÍA DEL CARMEN RUBIO OSORNIO

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS PAZ TRES

JURADO:

**DRA. DOLORES RODRÍGUEZ O.
MTRO. ALFONSO SALGADO BENÍTEZ
DR. FELIPE CRUZ PÉREZ
DR. AUGUSTO FERNÁNDEZ GUARDIOLA**

MÉXICO, D.F.

2003





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 esta 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.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Psicología

División de Estudios de Posgrado

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN DEL PEDÚNCULO CEREBELOSO
SUPERIOR SOBRE EL DESARROLLO DEL MODELO EXPERIMENTAL DE
EPILEPSIA KINDLING AMIGDALINO

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA

EN PSICOBIOLOGÍA

Presenta:

María del Carmen Rubio Osornio

Director de tesis: Dr. Carlos Paz Tres

Jurado:

Dra. Dolores Rodríguez O.

Mtro. Alfonso Salgado Benítez

Dr. Felipe Cruz Pérez

Dr. Augusto Fernández Guardiola

México, D.F.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: María del Carmen Rubio Osornio

FECHA: 11/02/03

FIRMA: [Firma]

Agradecimientos:

Al consejo nacional de ciencia y tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para realizar los estudios de maestría.

A la facultad de Psicología, UNAM.

Al instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, donde se realizó el presente trabajo.

A los miembros del jurado por sus comentarios para el enriquecimiento de este trabajo

Al Dr. Carlos Paz Tres.

A mis compañeros de laboratorio

Al Dr. Juan Valadéz Rodríguez

Al Dr. Jorge Guevara

Dedicatorias

Con todo mi amor a Aranza

A mis padres

A mis hermanos

A mis amigos: especialmente a mis amigos del Instituto de Neurología

Índice de Contenidos

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. ANTECEDENTES	7
4.1. EPILEPSIA GENERALIDADES	7
4.2. DEFINICIÓN	8
4.3. CLASIFICACIÓN	9
4.4. KINDLING	12
4.5. NEUROANATOMÍA Y KINDLING AMIGDALINO	18
4.6. NEUROTRANSMISORES Y KINDLING	19
5. CEREBELO.	25
5.1. ANATOMÍA	25
5.2. MORFOLOGÍA	26
5.3. ESTRUCTURA	28
5.2. CEREBELO Y EPILEPSIA	35

5.3 ESPECTROS DE POTENCIA	38
6. HIPÓTESIS	40
7. OBJETIVOS	40
8. MATERIAL Y MÉTODOS	41
8.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	41
8.2 VARIABLES	41
8.3 SUJETOS	42
8.4 EQUIPOS	42
8.5 CIRUGÍAS	43
8.6 REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO	44
8.7 PROTOCOLO EXPERIMENTAL	44
9. RESULTADOS	47
9.1 KINDLINGAMIGALINO	47
9.3 ESPECTROS DE POTENCIA	48
10. CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN	55
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. RESUMEN

Las crisis epilépticas son manifestaciones clínicas y electroencefalográficas provocadas por una descarga excesiva de las neuronas cerebrales. Esta descarga se puede obtener experimentalmente por medio del modelo epileptogénico Kindling.

El pedúnculo cerebeloso superior (PCS) es la principal eferencia cerebelosa que incide sobre estructuras ampliamente vinculadas con la actividad epiléptica. Existe controversia en el desarrollo de la actividad epiléptica cuando se lesionan o estimulan los núcleos cerebelosos que originan el PCS. Suponemos que estas diferencias podrían ser consecuencia del efecto provocado sobre las fibras provenientes de otras estructuras localizadas en tales núcleos. Con objeto de estudiar el efecto del PCS, se estimuló a éste durante la evolución del kindling amigdalino. Para tal fin, se utilizaron 3 grupos de ratas macho de la cepa Wistar. Al primer grupo de estos se le implantó electrodos bipolares en la amígdala izquierda y corteza motora derecha, para establecer la condición control. A los otros 2 grupos se les agregó un electrodo en el PCS para ser utilizado de la siguiente manera: a) grupo con estimulación en el PCS. b) grupo con presencia de electrodo en el PCS sin estimulación. Para asegurarnos que efectivamente estamos incidiendo en la vía cerebelorubrotalamocortical, se realizó un análisis de frecuencias por medio de la transformada rápida de Furrier. Al asegurarnos de que la estimulación del PCS está sobre la vía de la corteza motora, analizamos la evolución del kindling cuantificando la duración de las posdescargas y el número de estimulaciones necesarias para llegar

a las crisis generalizadas. A los datos se les aplicó la prueba estadística ANOVA de una vía y la prueba Pos-hoc Tukey.

Cuando las ratas tuvieron estimulación en el PCS, tanto ipsilateral como contralateral, necesitaron un menor número de estimulaciones para alcanzar la primera descarga generalizada, así como cada uno de los estados conductuales. Por otro lado, los grupos con electrodo sin estimulación no mostraron diferencias significativas. En este estudio se evidencia que las fibras del PCS se activan con la estimulación eléctrica, disminuyendo en la duración de las crisis tónico clónica generalizada y acortando la latencia a presentar los estados conductuales característicos de este modelo. Por lo anterior podemos concluir que la estimulación eléctrica en el PCS facilita la propagación de crisis límbicas, mientras que la actividad electroencefalográfica del desarrollo de las crisis generalizada es disminuida.

2. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una disfunción cerebral de carácter recurrente que está caracterizada por una hiperasincronía en la descarga de un grupo de neuronas cerebrales y que normalmente tiende a la generalización (Jackson, 1931)

El fenómeno epiléptico es importante porque prevalece su alta incidencia en la población (Hauser y cols. 1990) señalaron que en los Estados Unidos 1.6 millones de individuos padecen esta enfermedad (1% de la población total). En nuestro país se han hecho intentos epidemiológicos para saber cual es el porcentaje de pacientes con epilepsia. En un estudio realizado a 21,264 escolares de 3° a 6° grado de educación primaria se encontró que prevalecía del 11.4 por cada 1,000 10.5 para masculinos y 12.3 para femeninos (Rubio-Donnadieu y cols. 1991)

Cabe señalar que la terapéutica actual es sintomática, y aun usándola correctamente, únicamente el 40% de los pacientes permanecen libres de crisis epilépticas (Elwes y cols., 1984)

El tratamiento de los síndromes epilépticos ha sido preferentemente manejado de forma farmacológica, sin embargo, existen casos refractarios a dicho tratamiento. Para tales casos se han propuesto diferentes alternativas quirúrgicas, entre las cuales se ha planteado la estimulación de estructuras que tienen influencias predominantemente inhibitorias como es el caso del cerebelo. Daw y cols. 1962; Cooper y cols., 1976; Davis y cols., 1992) Para considerar esta posibilidad se han utilizado tanto lesiones (Paz y cols. 1985; Paz y cols., 1991) como estimulación de

diferentes regiones del cerebelo, (Dauth y cols., 1972; Babb y cols., 1977; Tsuru y cols., 1992; Min y cols., 1998; Hutton et al., 1972; Miller y cols., 1993) usando distintos modelos de epilepsia experimental.

A su vez, se ha reportado ampliamente que la estimulación eléctrica repetitiva de baja intensidad en estructuras límbicas provoca la aparición de ondas agudas en la actividad electroencefalográfica (EEG) de fondo, así como contracciones musculares de tipo fásico; esta actividad neuronal anormal se incrementa tanto en duración como en complejidad conforme se incrementa el número de estimulaciones hasta presentar crisis tónico clónicas generalizadas (Goddard y cols. 1969).

Se ha demostrado que las lesiones de los núcleos profundos del cerebelo facilitan la evolución del kindling amigdalino (Sandra y cols., 1990.) Sin embargo, las lesiones de las eferencias nerviosas de estos núcleos provocan un retardo en la aparición de crisis generalizadas (Paz y cols. 1985; Paz y cols., 1991) Utilizando otros modelos en epilepsia experimental como es el caso de los modelos químicos de epilepsia (Myers y cols., 1975; Mutani y cols., 1969) En algunos casos se ha demostrado un incremento en la amplitud y en la frecuencia de espigas en la corteza cerebral después de la estimulación cerebelosa. Sin embargo, la estimulación eléctrica de la corteza del cerebelo no modifica el desarrollo del modelo kindling amigdalino en monos y gatos durante el desarrollo cortical (Wada y cols., 1975)

Con los resultados anteriores no se puede definir la participación específica del cerebelo en la epilepsia. Con el propósito de hacer una aportación a este problema, y probablemente también hacer una relevancia en el área clínica se estimuló el PCS, principal eferencia del cerebelo utilizando el modelo de epilepsia experimental kindling.

3. JUSTIFICACIÓN

Existe controversia en los resultados reportados en algunos trabajos relacionados con el efecto del Kindling amigdalino en relación con la estimulación del cerebelo y la participación en los modelos de epilepsia. Probablemente esta diferencia se deba a que en los trabajos realizados se involucran a los diferentes núcleos del cerebelo y/o las diferentes zonas del sistema cerebeloso y diferentes modelos de epilepsia. Se sabe que a los núcleos del cerebelo llegan tanto fibras de entrada como de salida e incluso fibras de paso.

Por otro lado, es necesario realizar trabajos de investigación básica que nos permita conocer, entre otras cosas los posibles métodos terapéuticos, ya que existe necesidad de una terapéutica efectiva ya que como se sabe, existe cierto número de pacientes con epilepsias de difícil control, refractarios a tratamientos farmacológicos y que además por razones de tipo funcional no puede ser sometidos a tratamientos quirúrgicos para la extirpación de los grupos de células que descargan anormalmente. Y la estimulación en el PCS puede ser una alternativa terapéutica.

4. ANTECEDENTES

4.1 EPILEPSIA.

El término crisis hace referencia a un cambio repentino de comportamiento ocasionado por la activación desordenada, sincronizada y rítmica de un grupo de neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC) Aproximadamente entre el 7% y el 10% de la población tendrá alguna crisis en algún momento de su vida (Rutecki, 1993)

La palabra epilepsia se deriva de las palabras griegas que significan aprovecharse de o estar alejado. Los griegos la refieren como el mal en que se cae o caída malvada. La etimología médica actual la define como disfunción cerebral caracterizada por la presencia de crisis periódicas y no predecibles (McNamara, 1994)

Otros términos usados con frecuencia es el ictal (crisis) e interictal (entre la crisis). El término estatus epilepticus describe una condición caracterizada por una crisis lo suficientemente prolongada o que se repite tan frecuentemente que no existe recuperación de la conciencia entre crisis y crisis (Wasterlain y cols., 1983)

La epilepsia es un síndrome que afecta aproximadamente el 1% de la población en general tal vez halla mecanismos fisiopatológicos semejantes pero generados en diferentes regiones del encéfalo, teniendo diversas causas asociadas y diferentes manifestaciones electroencefalográficas y conductuales. En términos generales podemos decir que la epilepsia es una alteración neurológica debida a

diferentes etiologías que altera el funcionamiento del sistema nervioso central. Básicamente podemos dividir a las crisis epilépticas en 2 grupos: parciales, que son aquellas con un inicio focal y localizado en una área cerebral y generalizadas, cuando las crisis se extienden a todas las áreas cerebrales. Las crisis de inicio parcial frecuentemente se vuelven generalizadas, al extenderse la actividad a otras áreas cerebrales, llamándose secundariamente generalizadas. Las crisis parciales a su vez se dividen en: simples, cuando se preserva la conciencia y generalizadas siempre que se acompañan de pérdida de la conciencia, siendo ejemplo las crisis de ausencia y las tónico-clónicas.

4.2 DEFINICIÓN DE LAS EPILEPSIAS

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE) y la Organización Mundial de la Salud define a la epilepsia como una afección crónica de etiología diversa. Tal afección se caracteriza por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas. Tomando en cuenta que no existe una enfermedad específica que se llame epilepsia sino que se trata de un grupo de trastornos que comparten mecanismos fisiopatológicos, ha sido definida de acuerdo con los antecedentes electrofisiológicos, como la actividad rítmica y sincrónica de un grupo de neuronas capaces de responder a estímulos y propagar su excitabilidad a otras estructuras cerebrales mediante la transmisión sináptica (Rall y cols. 1988).

4.3 CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS

La clasificación de las epilepsias de acuerdo con: (Suttherlad y cols. 1982, Shin y cols. 1994).

1 Crisis parciales

A) Crisis parciales con sintomatología

Tiene diversas manifestaciones. Generalmente (crisis focales o corticales) no se observa trastorno de la conciencia, que incluyen convulsiones circunscritas a una extremidad o un grupo muscular (epilepsia motora Jacksoniana), trastornos sensoriales específicos y localizados (epilepsia sensorial Jacksoniana), y otros signos y síntomas limitados que dependen de la región cortical particular que produce la descarga anormal.

B) Crisis parciales con sintomatología de confusión de la conducta,

Compleja (del lóbulo temporal psicomotor) generalmente presenta trastornos de la conciencia con gran variedad de manifestaciones clínicas, concomitantes con la actividad electroencefalográfica generalizada tomada durante la crisis, pero con datos de anomalías focales de la porción anterior del lóbulo temporal incluso en el periodo entre convulsiones en muchos casos.

C) Crisis parciales secundariamente generalizadas

II. Crisis generalizadas

A) Ausencias (pequeño mal) Inconciencia breve y repentina

Aquí se observa un registro electroencefalográfico de crisis bilaterales con actividad electrográfica simétrica de voltaje alto, bilateralmente sincrónico, de tres ciclos por segundo y de espiga y onda, generalmente con actividad motriz clónica simétrica que varía desde el parpadeo hasta sacudidas de todo el cuerpo a veces sin actividad motora.

B) Mioclono epiléptico bilateral

Este tipo de crisis presenta estremecimientos clónicos aislados concomitantes con estallidos breves de espigas múltiples en el EEG.

C) Espasmos infantiles

Es un trastorno progresivo en lactantes con espasmos motores u otros signos convulsivos y cambios difusos en el EEG entre las convulsiones, hipsarritmia y deterioro mental progresiva.

D) Convulsiones clónicas

Se observa en niños de corta edad con contracciones clónicas rítmicas de todos los músculos, sin conciencia y manifestaciones neurovegetativas notables.

E) Convulsiones tónicas

En niños de corta edad, inconciencia y manifestaciones autónomo más notables.

F) Convulsiones tónico clónicas

Estas son convulsiones mayores, acompañadas generalmente (gran mal) de sucesión de espasmo tónico máximo de todos los músculos corporales seguido de

estremecimientos clónicos sincrónicos y depresión duradera de todas las funciones centrales.

G) Crisis atónicas

Se presenta con pérdida del tono postural con caída de la cabeza o del cuerpo.

H) Crisis Acinéticas

Muestra trastorno de la conciencia y relajación completa de la musculatura, secundarias a descarga inhibitoria excesiva.

La clasificación antes descrita fue tomada de la Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas (Gastaut, 1970)

Las epilepsias de nuestro interés son las crisis generalizadas. Ya que un porcentaje muy alto de pacientes padece este tipo de crisis, y de no tener un adecuado manejo degenerarán en epilepsias de difícil control. Las crisis generalizadas son aquellas en las que la primera manifestación señala la inclusión de ambos hemisferios, y puede proyectarse en forma súbita a todo el encéfalo. Los criterios para su diagnóstico incluyen: a) casi siempre inicia en la primera o segunda década de la vida b) frecuentemente hay tendencia heredo familiar. c) la conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. d) las manifestaciones son bilaterales. e) el patrón electroencefalográfico ictal es bilateral.

Las manifestaciones interictales de los pacientes con crisis tónico clónica generalizadas, muestran un aumento en la proporción de las descargas generalizadas

en el EEG, éstas son descargas de poliespiga-onda. (Patry y cols., 1971; Passouant, 1975; Kay y cols., 1976).

4.4 KINDLING

Las necesidades de conocer los mecanismos que producen a la epilepsia, y la limitación que existe al estudiar a los seres humanos, hicieron necesario el desarrollo de modelos experimentales que presenten características semejantes a las observadas en las epilepsias humanas. En este capítulo se describen los modelos experimentales de epilepsia de acuerdo al tipo de actividad epileptogénica que los caracteriza. Cabe mencionar que al igual que existen diferentes tipos de epilepsia también hay una gran variedad de modelos experimentales. (Braloswsky y cols., 1989; Fernández Guardiola y cols., 1986).

El modelo experimental Kindling: "Encendido" modelo desarrollado por Goddard, en (1969), es uno de los más confiables.

Surgió durante un estudio de los procesos de aprendizaje en ratas durante la estimulación eléctrica del sistema límbico. Los investigadores observaron que al aplicar estímulos eléctricos subconvulsivos en diferentes regiones del sistema límbico, se desarrollaban convulsiones después de varios estímulos. Así, el estímulo inicial ocasionaba cambios mínimos en la conducta del animal y del EEG, pero al aumentar el número de estímulos comenzaban a presentarse cambios en el EEG posteriores al estímulo.

El procedimiento para provocar kindling, consiste en la administración diaria de un tren de estímulos eléctricos de 60hz con una intensidad de 20 a 50 μ A, observándose actividad electroencefalográfica caracterizada por la presencia de espigas de alto voltaje seguidas por una onda lenta con frecuencia de 3 ciclos por segundo (posdescarga), lo cual se acompaña de cambios conductuales. Se observó a su vez que había un aumento en la complejidad de las espigas y de la actividad motora. Después de 15 a 25 estimulaciones, la posdescarga es obtenida en la totalidad del encéfalo, dándose conductualmente actividad tónico clónica generalizada. También se observó que algunas áreas subcorticales eran más susceptibles para desencadenar crisis generalizadas, siendo la amígdala del lóbulo temporal la estructura cerebral que requiere un menor número de estimulaciones para inducir crisis generalizadas.

Otras zonas subcorticales además de la amígdala son susceptibles a desencadenar este tipo de crisis generalizadas, por ejemplo: en la rata son la neocorteza anterior, el bulbo olfatorio, el área preoptica, la corteza piriforme, la corteza entorinal, el hipocampo y el área septal.

Racine (1972) ha clasificado la evolución de la respuesta al kindling en 5 diferentes etapas conductuales, las cuales son progresivas y acumulativas: 1) movimientos de hocico y cara, 2) movimientos de la cabeza, 3) sacudidas clónicas de los miembros anteriores, 4) la rata se para y se sostiene con sus patas posteriores, mioclonias en los miembros posteriores y 5) caída con crisis tónico

clónica generalizada sin control de la postura. También se han caracterizado a los estados 4,5 como modelos de crisis generalizadas, mientras que a los estados 1,2 y 3 se les ha considerado como estados de crisis parciales (Wolgang y cols., 1990)

El modelo del Kindling tiene entre sus ventajas:

a) Es un modelo que en las primeras fases de su desarrollo se caracteriza por un tipo de epilepsia focal y posteriormente de tipo generalizada en el que se presentando convulsiones de tipo tónico-clónico generalizadas (Löscher y cols., 1990)

b) Se induce por la estimulación en una área específica del sistema límbico.

c) Por tratarse de estimulaciones eléctricas tenemos controlados los posibles efectos colaterales de los modelos químicos.

d) Produce cambios permanentes en su desarrollo gradual y permite estudiar los cambios electroencefalográficos, así como la evolución del proceso epiléptico.

e) Una ventaja muy importante es que el Kindling es un modelo con el que se ha encontrado que en todas las especies se pueden presentar sus efectos, desde las ranas hasta los primates (McIntyre 1993, Hiyoshi y cols., 1988)

f) La importancia del Kindling como modelo de epilepsia radica en que el registro electroencefalográfico obtenido durante las diferentes etapas del kindling muestra una evolución y morfología similar al de los pacientes con crisis parciales, con crisis complejas y con posible origen en el lóbulo temporal. La presencia de espigas interictales en los animales con kindling ya establecido, son similares a las

espigas interictales que se observan en pacientes epilépticos (Fitz y cols., 1979; Pinel y cols., 1978).

El reporte original de Goddard se basó en experimentos con ratas Wistar, gatos y monos, estudios posteriores en otros animales también demostraron el desarrollo del Kindling. (Joy, 1985).

El Kindling en general se desarrolla más rápidamente en animales filogenéticamente menos evolucionados, independientemente del sitio de estimulación empleado. El kindling se desarrolla también mas fácilmente en estructuras cerebrales filogenéticamente más antiguas (Joy, 1985)

La estimulación se genera de los núcleos amigdalinos. Es aplicada en animales con libertad de movimiento, lo cual permite observar la actividad eléctrica registrada entre los electrodos y considerar la actividad concomitante en los núcleos amigdalinos que se caracterizan por la aparición de espigas epilépticas las cuales se acompañan de parpadeo del ojo ipsilateral a la estimulación.

El desarrollo de la actividad electrográfica y conductual tiene una duración aproximada de 8 segundos, mientras que las estimulaciones siguientes incrementan la duración y frecuencia de espigas, ocurriendo simultáneamente sacudidas musculares que aumentan su complejidad e intensidad.

Modelos Experimentales de Epilepsia.

1. Modelos de actividad epileptógena localizada (con posibilidades de generalización secundaria)

1.1. Agudos: metales convulsivos: cobalto, tungsteno.

Fármacos convulsivos: penicilina, estriquina, ácido kaínico.

1.2. Crónicos:

Estimulación eléctrica focal, crema de alumina, sales de hierro y kindling

II. Modelos de actividad epileptógena generalizada.

2.1. Modelos genéticos: gallina, ratón (cepas DBA/2). En ciertas ratas Wistar, gerbiles, perro beagle, mandril senegalés (papio papio).

2.2. Crisis producidas por privación:

Barbitúricos, alcohol, bromuros.

2.3. Crisis inducidas por fármacos

2.4. Estimulantes de la excitación

2.5. Inespecíficos:

Pentilinetetrazol, anticolinesterásicos, sustancia p

2.6. Específicos:

ácido, glutamato, aspartato, quinolinato, homocisteico, ácido pteroilglutámico ibotenato.

2.7 Indirectos:

ácido 3-mercaptopropiónico tiosemicarbazida

2.8. Bloqueadores de la inhibición

2.9 Acción sobre los sistemas gabaérgicos

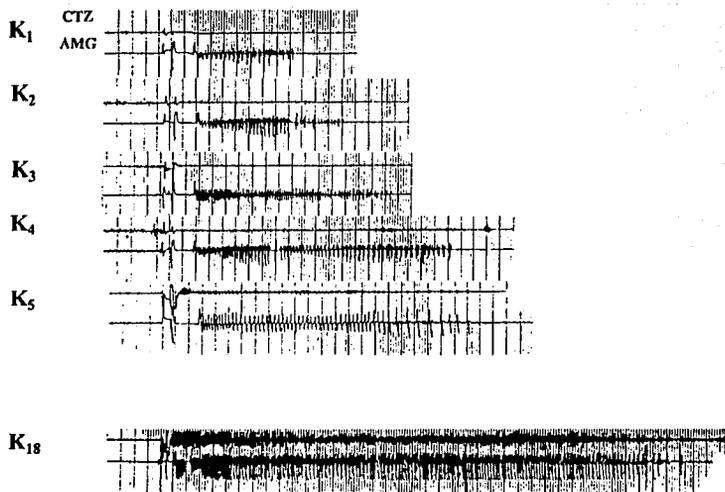
Bloqueadores de la síntesis: de glicina 3-mercaptopropionato, O₂ a alta presión, tiosemicarbarnato antagonistas del fosfato de piridoxina.

Bloqueadores del receptor:

bicuculina penicilina B-carbolina, picrotoxina barbitúricos convulsivantes

2.10 Convulsivantes metabólicos:

metionina sulfoximina, ácido monofluoroacético de oxiglucosa.



Desarrollo del modelo kindling amigdalino

Se ilustra el desarrollo del modelo epileptogénico del Kindling amigdalino. El Número de K representa el número de estimulaciones. En el primer canal se identifica el registro de la corteza sensoriomotora derecha y podemos observar que en los primeros días de registro no existe actividad anormal propagada por la amígdala, pero, para el día 18 de estimulación, se tiene una crisis tónico clónica generalizada. En cuanto al registro amigdalino observamos como el tamaño de la postdescarga se incrementa proporcionalmente al número de estímulos.



4.5 NEUROANATOMÍA Y KINDLING AMIGDALINO

El complejo amigdalino en la rata ocupa un lugar prominente dentro del SNC y tiene participación en la función endocrina, viceral, así como participación en comportamientos de defensa, ingestión, agresión, reproducción y aprendizaje. La amígdala ha sido dividida en 2 partes: la corticomedia y la basolateral.

La epilepsia experimental inducida por Kindling amigdalino ha permitido el análisis detallado de las estructuras anatómicas involucradas durante la propagación de la descarga.

Originalmente se consideraba que las principales aferencias de los núcleos amigdalinos se originaban totalmente en el bulbo olfatorio. Sin embargo, se ha demostrado que algunas fibras provienen de la corteza piriforme, la neocorteza, la mesocorteza, y la corteza y el giro Silvano. Entre las estructuras subcorticales que proyectan a la amígdala están: el hipotálamo, el globus pálido, el tálamo, el núcleo del tracto olfatorio lateral y el núcleo supramamilar (Carlsen y cols., 1985). Esto se ha demostrado aplicando peroxidasa de rábano con microiontoforesis e identificando el trazador en diferentes núcleos de la amígdala (Otttersen, 1980). Por otra parte se ha demostrado que hay aferencias amigdalinas provenientes del locus coeruleus.

Se ha propuesto que el estado de kindling se caracteriza por una excitabilidad neuronal que tiene como consecuencia crisis tónico-clónica generalizadas y se cree que éstas son originadas por un desequilibrio en la

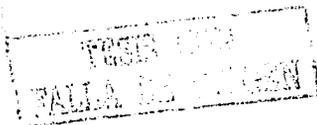
neurotransmisión inhibitoria o activadora. (Brailowky et el 1989; Fernández Guardiola 1986; Mody et al, 1983; McNamara y cols., 1995)

4.6. NEUROTRASMISORES Y KINDLING

También se han realizado estudios bioquímicos en los que se han analizado diferentes neurotransmisores en el modelo de epilepsia kindling. Aquí se describen algunos de los estudios sobre la participación de los diferentes neurotransmisores en el Kindling amigdalino. Al estar estimulando el PCS, estamos de alguna manera alterando el funcionamiento de estos, especialmente los del locus coeruleus que envía eferencias al PCS.

La Acetilcolina

Se ha demostrado que con la inyección repetida de un agonista colinérgico (carbamicolina) en la amígdala se producen crisis epileptogénicas similares a las observadas con el kindling amigdalino y estas crisis siguen un efecto dosis respuesta, es decir, a mayor administración de carbamicolina mayor intensidad en las crisis tónico-clónico generalizadas (Vosu y cols., 1975; Wasterlain y cols., 1983) La relación que guardan los mecanismos colinérgicos y el fenómeno del kindling es controversial para algunos autores (Albright y cols., 1979) Así mismo encontraron que se requería un mayor número de estímulos para presentar el estado de kindling. También se ha demostrado que el tratamiento sistémico con un inhibidor de la colin



esteraza no modifica el establecimiento del Kindling (Joy y cols., 1981). Está reportado que el número de receptores colinérgicos es menor cuando se analizan preparaciones de rata que presentaron la primera crisis tónico clónica generalizada previo un establecimiento del modelo Kindling (McNamara y cols., 1980; Dasheiff y cols., 1982).

Lupica (1988) sugieren que la Ach no es crítica para el establecimiento del kindling en el bulbo olfatorio, pero que es importante para la propagación y generalización de la actividad epiléptica.

Serotonina:

Se han hecho lesiones en los núcleos del Rafé para conocer los cambios en la concentración de serotonina, así como para determinar de que forma afectan el desarrollo del Kindling amigdalino. Se sabe que la concentración de serotonina se puede disminuir lesionando los núcleos del Rafé o por la aplicación de un inhibidor de la síntesis de serotonina y cuando se han lesionado estos núcleos lo que se ha encontrado en algunos casos, es que, no se modifica el número de estimulaciones necesarias para producir la primera crisis generalizada (Wilkinson 1979; Akari 1983). La inyección diaria de un precursor de serotonina, el 5HT-triptofano está reportado que facilita el Kindling amigdalino en ratas (Munkebek y cols., 1982), pero no en conejos (Stch y cols., 1981).

Dopamina:

Los experimentos sobre el sistema dopaminérgico son un ejemplo. Stock y cols. (1983) reportaron que no hallaron cambios significativos en el contenido de dopamina en la amígdala, neocórtex, neocórtex, hipocampo e hipotálamo de gatos, los cuales presentaron 14 crisis tónico-clónico generalizadas, ni que el uso de haloperidol y apomorfina sobre los receptores de la DA modificaron el desarrollo del kindling, por lo que sugirieron que la DA no parecía ejercer ningún control en la evolución del kindling amigdalino. De manera similar, Albala y cols. (1986) reportaron que al lesionar la vía dopaminérgica nigroestriatal no se observó ni facilitación, ni inhibición en el desarrollo del kindling amigdalino en ratas adultas. Ellos sugirieron que esta vía específica no es necesaria para el desarrollo o inhibición de las crisis generalizadas.

Por otro lado, (Csernansky y cols., 1988) hallaron un incremento significativo en la densidad de los receptores de dopamina en el núcleo accumbens ipsilateral, al estimular eléctricamente la capa CA1 del hipocampo. Mientras que Suppes y cols. (1985) al observar in vitro que la administración de DA en neuronas de la capa CA1 del hipocampo de cobayos producía hiperpolarización, así como un incremento de la conductividad. Sugirieron que la DA parecía ejercer control en la disminución de las descargas epilépticas.

Walker y cols., (1985), estudiaron si los mecanismos colinérgicos que subyacen al fenómeno kindling se ven alterados al hacer lesiones en el área

preóptica lateral, esto partiendo de la hipótesis de que tales lesiones pudieran retardar el proceso del kindling. Los resultados no mostraron alteraciones en el proceso del kindling, a pesar de que hubo una disminución significativa de la acetilcolina en la amígdala.

Ácido Gamma aminobutírico:

El ácido gama amino butírico (GABA) es probablemente el principal neurotransmisor inhibitorio en la corteza de los mamíferos. La habilidad de sus agonistas para producir crisis convulsivas han permitido proponer la hipótesis de que la disfunción en GABA puede estar relacionada con la presentación de crisis epilépticas (Melbrum 1975; McNamara 1987)

Las evidencias farmacológicas indicaron que la manipulación de la neurotransmisión GABAérgica sináptica a diversos niveles, puede modificar el proceso del kindling así como la duración y severidad de las crisis. Las inyecciones de los agonistas del receptor gaba como el pentobarbital y las benzodiazepinas suprimen totalmente las crisis convulsivas generalizadas producidas por el kindling (Wise y cols. 1974). El análisis bioquímico del contenido de GABA en el tejido y la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo del GABA no mostraron alteraciones. Sin embargo, estudios inmunocitoquímicos y algunos en el ámbito de sinaptosomas, mostraron que los niveles de GABA y la actividad de GABA disminuyeron y que estos pueden estar implicados en el kindling. Los estudios de

receptores al GABA indicaron que en la fascia dentada hubo un incremento transitorio en la unión del GABA con las benzodiazepinas; en otras regiones no hubo disminución. Un problema que se presentó en la interpretación de muchos de estos resultados es que los cambios observados pudieron ser secundarios a la presencia de las crisis y no son esenciales para el desarrollo del kindling. No obstante, hay evidencias suficientes para implicar una alteración en la inhibición mediada por el GABA en la epileptogénesis inducida por el kindling.

Ácido Glutámico

Este aminoácido está ampliamente distribuido en el cerebro y tiene efectos predominantemente excitatorios. Hayashi (1952) encontró que la aplicación focal de este neurotransmisor en la corteza o en los núcleos subcorticales induce crisis. La posibilidad de que un metabolismo anormal pueda contribuir a la epilepsia se originó por las observaciones de que los niveles de glutamato en plasma son más altos en pacientes con epilepsia generalizada (Janjua y cols., 1992)

Varios estudios han confirmado que las crisis pueden ser inducidas por medio de la inyección repetida de Glutamato en la amígdala. Las crisis muestran muchas características en común con el Kindling eléctrico, como son manifestaciones electroencefalográficas, conductuales y un rango de desarrollo, durabilidad y transferencia (Leach y cols., 1985; Croucher y cols., 1989; Cain, 1989).

El hecho de que el kindling provoque la aparición de crisis secundariamente generalizadas del tipo clínico, tónico-cónico, y probablemente también crisis clónicas primariamente generalizadas (Schmutz, y cols., 1987) permite considerarlo como un modelo de epilepsia experimental (Adamec y cols., 1990). Este tipo de epilepsia es progresiva durante su desarrollo, presenta crisis recurrentes espontáneas y puede ser influenciada por diversas drogas antiepilépticas. El hecho de que estos aspectos se observen también en el kindling demuestra la importancia al área cínica de este modelo (Schmutz, 1987) en estudios de epilepsia.

5. CEREBELO

5.1 ANATOMÍA

El cerebelo es el órgano regulador no sólo de las actividades motoras; coordina la acción de los músculos durante los movimientos voluntarios, regula su tono e interviene en el mantenimiento del equilibrio. Es comprensible por tanto, que las diferentes zonas del cerebelo deben recibir dichas informaciones de las diversas regiones implicadas en la postura y el movimiento: los receptores y las vías propioceptivas le informan acerca de la postura corporal y el juego de las extremidades; el aparato vestibular da la posición y desplazamiento de la cabeza en el espacio; y por último, la corteza cerebral le transmite información referente a los movimientos proyectados en ejecución.

El cerebelo no responde directamente a estas informaciones propioceptivas o vestibulares mediante una vía refleja cerebeloespinal o cerebelonuclear, sino a través de estructuras inespecíficas del tronco cerebral que pertenecen al sistema extrapiramidal y ejercen, sobre los núcleos motores de los nervios craneales o de la médula una función facilitadora o inhibidora. Cuando la información cerebelosa procede de un evocación de la corteza cerebral, el cerebelo actúa de la misma manera sobre los centros inespecíficos del tronco cerebral o sobre la corteza cerebral para controlar su actividad.

5.2 MORFOLOGÍA

El cerebelo en la rata al igual que en el Humano es una excrescencia voluminosa, situada detrás del bulbo y de la protuberancia. El cerebelo esta formado por una porción impar y media, el vermis y dos lóbulos laterales situados a cada lado de éste. En la rata los lóbulos del cerebelo fueron descritos por (Larsell, y cols. 1952)

El cerebelo presenta 3 caras: una anterior, encima del IV ventrículo, que constituye la parte más culminante de su techo; una cara superior en relación con los hemisferios cerebrales, a través de la tienda del cerebelo; y otra inferior que descansa en las fosas cerebelosas del occipital, el vermis y los dos lóbulos laterales están recorridos por una serie de surcos concéntricos transversales que según su profundidad delimitan en la masa cerebelosa lóbulos, lobulillos, láminas y laminillas.

El cerebelo, lo mismo que los hemisferios cerebrales está envuelto en una corteza gris y, como ellos, también presenta masas grises centrales o núcleos cerebelosos: el núcleo del techo para el vermis o núcleos dentados para los lóbulos laterales. Del centro de la cara anterior salen, desde una masa única y a cada lado de la línea media, unos cordones de sustancia blanca que pronto se separan constituyendo por sí mismos un pedúnculo el denominado cerebeloso superior que sigue un trayecto ascendente destinado a los pedúnculos cerebrales y un pedúnculo cerebeloso medio transversal, que se dirige hacia el bulbo. El espacio de forma triangular y vértice superior que separa los dos pedúnculos cerebelosos superiores

está ocupado por una lámina nerviosa llamada válvula, la cual constituye la porción anterosuperior del techo del cuarto ventrículo. La porción posteroinferior de este mismo techo se forma por una lámina también triangular pero de vértice inferior extendida de uno a otro pedúnculo cerebeloso inferior, al contrario de la porción tectal precedente la vertiente posteroinferior es de constitución heterogénea. Presenta, tanto a lo largo de su borde superior (medullare posterius) como a lo largo de sus bordes laterales (língula) y también a nivel de su vértice (obex), unos finos espesamientos de sustancia blanca atrófica y sin valor funcional. El resto de su superficie está formado por una lámina constituida también por una sola capa de células que representa a este nivel el único revestimiento ependimario que tapiza por todas partes la cavidad central intraaxial del Sistema Nervioso Central.

La distinción puramente macroscópica entre el vermis mediano y los lóbulos laterales del cerebelo, distinción, por cierto, también funcional, pues en ella el vermis mediano representa el paleocerebelo, se ha sostenido durante mucho tiempo, pero hoy día no puede ser aceptada. Ahora, siguiendo a Larsell y conforme con las localizaciones funcionales más precisas, es necesario dividir el cerebelo en lóbulos superpuestos, de delante hacia atrás. Tales lóbulos están separados entre sí por surcos transversales que interesan tanto a los lóbulos laterales como al vermis. 1) En la parte inferior de la cara anterior se encuentra el lóbulo floculonodular formado por el nódulo en el medio y el flóculo o lobulillo del neumogástrico a los lados. 2) El Lóbulo Anterior, que comprende la mayor parte de la porción rostral de

la masa cerebelosa, está integrado a nivel de la cara superior del vermis por la língula, el lobulillo central y el culmen, y en los hemisferios por el lobulillo anterior y la amígdala. 3) El Lóbulo Posterior situado completamente por detrás del surco primario está constituido en su mayor parte por el lóbulo ansiforme y el lobulillo digástrico.

Estos tres territorios representan, basándose en su orden de aparición filogenética y en su valor sistemático, el lóbulo floculonodular, el Arquicerebelo o centro del equilibrio vestibular, el lóbulo anterior, el Paleocerebelo, que rige el tono muscular postural, incluso el de los músculos extrínsecos del ojo e interviene en las funciones vegetativas, y finalmente, el lóbulo posterior representa el neocerebelo, que realiza el control automático de la motilidad voluntaria y semivoluntaria. A cada territorio cerebeloso cortical corresponde un núcleo central situado en plena sustancia blanca. Estos son: el núcleo del techo (núcleos fastigi) para el arquicerebelo, los núcleos globulosos (nucleus globosus) y emboliforme (nucleus emboliformis) o paleodentados para el paleocerebelo y, por último el núcleo dentado (nucleus dentatus o neodentado) para el neocerebelo, que en la rata el emboliforme y el globoso forman el interpósitus.

5.3 ESTRUCTURA

En tanto que la corteza cerebral muestra diferencias estructurales en relación con las actividades diferentes de cada una de sus partes, la corteza cerebelosa posee la misma constitución en toda su extensión.

La corteza cerebelosa es responsable de los mecanismos cerebelosos. La corteza cerebelosa se divide en tres capas: una profunda, granulosa, formada por neuronas y glomérulos sinápticos y en la que terminan fibras aferentes al cerebelo; una capa central, piso de las células de Purkinje, cuyo cilindro eje representa la única vía eferente de la corteza y una capa superficial o molecular.

Las informaciones que llegan al cerebelo, sea cual fuera su naturaleza y origen (vestibulares, propioceptivas, corticales, etc), alcanzan ya a la capa profunda granular. El resto de su superficie está constituida también por una sola capa de célula la cual representa a este nivel el único revestimiento ependimario que tapiza por todas partes la cavidad central intraaxial del Sistema Nervioso Central. De esta manera se establece una comunicación permanente entre las cavidades ependimarias y los espacios subaracnoideos, ocupados unos y otros por el líquido cefalorraquídeo.

En definitiva, dos influjos ascendentes llegan a la corteza cerebelosa: uno excita la célula de Purkinje por la vía de las fibras trepadoras y el otro provoca un mecanismo rítmico inhibitorio por la vía de las fibras musgosas. La célula de Purkinje sometida a estos influjos opuestos excitadores e inhibitorios realiza con las otras capas de la corteza un verdadero servomecanismo modificando sus influjos

eferentes en función tanto de la intensidad de las informaciones recibidas como de su origen.

1. Arquicerebelo

Está constituido por el lóbulo floculonodular y representa el centro funcional de las vías de control del equilibrio y de la posición de la cabeza en el espacio y el factor del equilibrio. La vía Aferente de este circuito, enteramente subcortical, tiene su origen en las manchas del utrículo y del sáculo y en las crestas acústicas de los conductos semicirculares. La reunión de los cuerpos celulares de estas neuronas sensoriales constituye el ganglio de Scarpa, sus cilindroejes por la porción vestibular del nervio acústico alcanzan los núcleos vestibulares bulboprotuberanciales en donde terminan. Desde aquí, una segunda neurona, por la vía del pedúnculo cerebeloso inferior, conduce el impulso nervioso hasta la corteza del nódulo y del flóculo, ambos del cerebelo. Sin embargo, algunos cilindroejes que surgen de los cuerpos neuronales situados en el ganglio de Scarpa pueden alcanzar directamente y sin relevo esta misma corteza cerebelosa o La vía aferente tiene su punto de partida en la corteza y, obedeciendo a la regla que exige una estación en los núcleos grises centrales, se detiene en el núcleo del techo. Es el núcleo arquicerebeloso situado en la parte más dorsal del techo del IV ventrículo. Así, tendrá sucesivamente y desde la corteza, una primera neurona floculofastigial y una-segunda fastigiovestibular (fascículo fastigial), cuyo axón vuelve hacia los núcleos vestibulares bulboprotuberanciales siguiendo el pedúnculo cerebeloso

inferior. De estos núcleos, por último, sale una tercera neurona efectora que, por la vía vestibuloespinal directa o cruzada, se articula con la neurona periférica del asta anterior medular

II. Paleocerebelo

Ejerce el control del tono postural de los músculos somáticos encargados de contrarrestar los efectos de la gravedad. Está constituido por la lóbullo central y el culmen a nivel del vermis superior por la úvula y la pirámide en el vermis inferior, y por el lobulillo anterior y la amígdala en los hemisferios.

Sus vías aferentes conducen las sensaciones propioceptivas inconscientes, estando, por tanto, constituidas por los dos fascículos cerebelosos, directo o posterior y cruzado o anterior, originados en la médula. Estas dos vías terminan en su mayoría en el lobulillo central para las fibras procedentes del miembro inferior y en el culmen para las del miembro superior, que alcanzan los núcleos vestibulares bulbotuberanciales en donde terminan. Desde aquí, una segunda neurona, por la vía del pedúnculo cerebeloso inferior, conduce el impulso nervioso hasta la corteza del nódulo y del flóculo, ambos del cerebelo. Sin embargo, algunos cilindroejes que surgen de los cuerpos neuronales situados en el ganglio de Scarpa pueden alcanzar directamente y sin relevo esta misma corteza cerebelosa.

La vía eferente tiene su punto de partida en la corteza y, obedeciendo a la regla que exige una estación en los núcleos grises centrales, se detiene en el núcleo del techo: es el núcleo arquicerebeloso. Situado en la parte más dorsal del techo del

IV ventrículo. Así, tendrá sucesivamente y, desde la corteza, una primera neurona floculofastigial y una segunda fastigiovestibular (fascículo fastigial), cuyo axón vuelve hacia los núcleos vestibulares bulboprotuberanciales siguiendo el pedúnculo cerebeloso inferior. De estos núcleos por último, sale una tercera neurona efectora que, por la vía vestibuloespinal directa o cruzada, se articula con la neurona periférica del asta anterior medular.

A este contingente medular principal hay que sumar otros elementos procedentes del bulbo. 1) Las fibras que salen de los núcleos bulbares de empalme pertenecientes a la gran vía sensitiva y cuneiforme lateral o de los núcleos sensitivos bulboprotuberanciales (Núcleo del trigémino).

2) Fibras que provienen del sistema reticular, núcleo lateral del bulbo, paramediano y, sobre todo de la oliva bulbar que, constituye una importante estación de enlace para el fascículo central de la calota. La vía eferente, después de efectuar también un primer relevo en los núcleos emboliformes y globiformes, cruza la línea media y alcanza la porción magnocelular del núcleo, es decir la más antigua, para formar finalmente el fascículo rubrospinal cruzado, que hará la correspondiente sinapsis con la neurona motora periférica. Sin embargo, parte de sus fibras suben hacia el tálamo. Las conexiones del fascículo rubrospinal con los núcleos motores de los músculos extrínsecos del ojo explican la acción del paleocerebelo sobre el tono de estos músculos. De la misma manera, la acción del

lóbulo anterior sobre el tono vasomotor presupone la existencia de fibras cerebelodiencefálicas.

Es preciso advertir que el conjunto de los circuitos paleocerebelosos, lo mismo que los del arquicerebelo, por escapar a la acción de la conciencia, son estrictamente subcorticales.

III. Neocerebelo

El Neocerebelo, última formación en el desarrollo filogenético del cerebelo, está encargado del control de la motilidad voluntaria. Se halla, pues de modo obligatorio en relación estrecha con la corteza hemisférica, a diferencia del arquicerebelo y el paleocerebelo, que carecen de ella. De aquí se deduce que hay un circuito largo, relativamente complicado representado por una vía así mismo larga, corticocerebelocortical y encargada de llevar a la corteza cerebral motora la regulación cerebelosa.

La vía aferente de este circuito cerrado tiene dos neuronas. La primera es corticopontina, su cuerpo celular se sitúa en la corteza cerebral en la segunda circunvolución temporal y entonces forma el fascículo temporopontino; en las circunvoluciones frontales, constituyendo el fascículo frontopontico. A estas condiciones se les puede añadir otros fascículos, como los parietopónticos y occipitopónticos. Todos después de atravesar el pie del pedúnculo cerebral terminan en medio de las fibras transversales de la protuberancia. Allí, la motoneurona corticopontica se articula en los núcleos del puente con la segunda neurona

pontocerebelosa, la cual, después de cruzar la línea media, termina en la cortezaneocerebelosa, situada completamente por detrás del surco primario. Alcanzan preferentemente la parte posterior de los hemisferios, (lobulillo ansiforme y semilunar)

La vía aferente está en relación a este nivel no con las células motoras de la vía piramidal propiamente dicha, sino más exactamente con las células de las fibras del fascículo parapiramidal, las cuales están encargadas de asegurar la coordinación de los movimientos semiautomáticos y semivoluntarios, eliminando los voluntarios. Además de este gran circuito corticocerebelocortical, existe un circuito más corto cuya parte efectora terminal va solamente por las vías extrapiramidales subcorticales dedicadas a la regulación de los movimientos automáticos involuntarios. Estas conducciones abandonan el gran circuito descrito más arriba a la altura del tálamo óptico y se continúan en una neurona optostriada en una última neurona que saliendo de la porción neorrubrica del núcleo rojo alcanzará la médula pasando a través de la sustancia reticular.

Por último el cerebelo se hace énfasis en que los núcleos del techo, dentado, y rojo que sirven de estación de enlace a las distintas vías cerebelosas obedecen a las mismas leyes embriológicas y funcionales que han regido la sistematización del cerebelo. Cada uno de estos núcleos contiene una porción antigua y una reciente de estructura histológica distinta: las porciones antiguas son magnocelulares, y las más recientes, parvocelulares.

5.4 CEREBELO Y EPILEPSIA

Si bien, se conoce que el cerebelo incide sobre las crisis epilépticas, ya sea con un efecto inhibitorio (Myers y cols., 1975; Dow y cols., 1961; Halbitz 1975, Shandra y cols. 1990; Cooper y cols., 1974; Davis y cols., 1991; Min y cols., 1998) o facilitatorio (Mutan y cols., 1969; Reimer y cols., 1967; Babb y cols., 1974).

La controversia existente en los resultados reportados por algunos trabajos en cuanto al efecto del Kindling amigdalino relacionado con la estimulación del cerebelo y la participación en la inhibición de la epilepsia, probablemente se haya debido a que en estos trabajos se involucran los diferentes núcleos del cerebelo y/o las diferentes zonas del sistema cerebeloso: los núcleos del cerebelo llegan tanto a fibras de entrada como de salida.

Así también, el cerebelo está relacionado con el resto del SNC por medio de fibras aferentes y eferentes, como se describió anteriormente, por tres grandes haces de fibras llamados pedúnculos cerebelosos, superior, medio e inferior. El superior es la vía de salida de información cerebelosa al cerebro anterior. El pedúnculo cerebeloso medio está unido al puente y forma principalmente la vía corticoponto cerebelosa. El pedúnculo cerebeloso inferior une al cerebelo con bulbo raquídeo y médula espinal.

Paz y cols., (1991) estudiaron el efecto de la lesión del pedúnculo cerebeloso superior en el desarrollo del kindling. Estos autores encontraron que la lesión contralateral a la estimulación del núcleo amigdalino presentó un retardo significativo en la aparición de las crisis generalizadas, mientras que las ratas con lesión ipsilateral presentaron una disminución en la duración de crisis generalizadas, sugiriendo que el cerebelo ejerce un efecto tónico sobre los circuitos anatómicos involucrados en el kindling.

Estudios experimentales han demostrado que el cerebelo tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad epiléptica. Dow y cols., (1962) aplicaron estimulaciones en los diferentes lóbulos de cerebelo, previo establecimiento de un modelo de epilepsia, encontrando que en los animales con estimulación cerebelosa había generalmente una inhibición de la actividad epiléptica. Cooper y cols., (1976) realizaron estimulaciones en el lóbulo anterior del cerebelo en 15 pacientes con diferentes tipos de epilepsia intratable y confirmaron que, con la estimulación cerebelosa, hay una reducción hasta de un 50% de las crisis epilépticas, aunque los mecanismos intrínsecos que intervienen en este efecto no se conocen con precisión en la actualidad. Jasón y cols. (1998) examinaron el efecto de la lesión de los núcleos del cerebelo (dentado, fastigial e interpositos) en ratas a las que se les estableció el kindling amigdalino. Observaron los cambios conductuales hasta el momento de tener una crisis tónico clónica generalizada, (estado 5 de Racini). Se inició la estimulación amigdalina contralateral a la lesión de los núcleos, observando

que se requería de un menor número de estimulaciones para llegar al estado conductual 5 descrito por Racine, pero, cuando sólo lesionaron el núcleo fastigial o bien el dentado, requirieron de más estimulaciones en la amígdala para llegar a un estado 5, mientras que la duración de la postdescarga fue más prolongada. En la lesión del núcleo interpositus, el efecto de la estimulación no presentó efecto significativo, por lo que los autores sugieren que el núcleo dentado y el fastigial podrían retardar el patrón epiletogénico normal e inhibir la fase clónica, al tiempo que la actividad paroxística podría facilitarse, aunque esto no sucedió con el núcleo interpositus. Nokiro y cols.. (1992) investigaron la participación de la lesión contralateral del núcleo dentado y la duración de las postdescargas durante el desarrollo del kindling amigdalino. Estos autores encontraron que la lesión del núcleo dentado facilita el desarrollo del comportamiento del kindling amigdalino, aumentando la duración de la posdescarga. Se concluyó que la lesión del núcleo dentado juega un papel importante en el control de la generación de mecanismos en las crisis epilépticas. Sin embargo, Shandra y cols.. (1990) describen que la estimulación del núcleo dentado suprime la actividad epiléptica.

Durante mucho tiempo se ha tratado por medios farmacológicos de inhibir o controlar las descargas neuronales anormales. A medida que las neurociencias avanzan se ha logrado hacer resección a los grupos de neuronas que descargan anormalmente en las epilepsias que son intratables, pero cuando los focos epilépticos se encuentran en áreas funcionales y no es posible su extirpación se han

sugerido modelos de estimulación en el nervio vago cerebelosas (Fernández Guardiola y cols. 1962)

5.4 ESPECTROS DE POTENCIA

La corriente eléctrica cerebral tiene diversas características, tales como la forma la frecuencia la amplitud la duración. En electroencefalografía las bandas de frecuencia cubren de entre .5 a 30 Hz.

La idea original de identificar diversas señales procedentes del cerebro nació de Berger al realizar los primeros registros en el ser humano. A partir de entonces se ha hecho múltiples intentos en el procesamiento de esta información, desde los más empíricos hasta los más sofisticados en base a los múltiples parámetros a estudiar, como las frecuencias y voltajes.

El proceso de cuantificación o digitalización del electroencefalograma parte del principio de que todo fenómeno aleatorio o periódico de carácter rítmico se puede representar por medio de sinusoides. Esto se basa en las teorías matemáticas de Fourier (1768-1839) conocidas como función Transformada de Fourier.

El análisis de frecuencias de basa en que una señal cualquiera puede descomponerse en ondas sinusoidales. Para cada sinusoidal corresponde un determinado valor de amplitud y de fase dependiendo de las características de la señal que se analice. Estas fueron adoptadas por Dietch en 1932 y llevadas a la práctica por (Walter, y cols. 1963) quien uso la computadora para medir la potencia

de cada senoide en base a los Hertz obteniendo un espectro de potencias que las representó por medio de histogramas. El muestreo sucesivo de estos últimos permitió seguir su evolución, creando así un sistema de monitoreo cerebral, cuya aplicación clínica fue iniciada por Lopes da Silva y ampliada por (Matousek y cols., 1975; Duffy y cols., 1979).

La representación gráfica en forma de mapas fue introducida por Veno en 1975 y desarrollada posteriormente en lo Estados Unidos de America por Duffy . En 1983 se estableció en Japón la conferencia de la topografía electroencefalográfica en la que se establecieron los lineamientos generales sobre la nueva técnica de diagnóstico (Duffy y cols. 1987)

6. HIPÓTESIS

Si las crisis tónico clónicas generalizadas, son consecuencia de una descarga sincrónica de toda la corteza cerebral y el kindling es una forma de producir dichas crisis; mientras que el cerebelo actúa como un sistema modulador sobre los sistemas motores cerebrales, Esperamos que al estimular el PCS, principal vía eferente del cerebelo, podrían producirse modificaciones en el desarrollo de las crisis epilépticas provocadas por el kindling amigdalino de las ratas.

7.OBJETIVO

General

Evaluar los cambios electroencefalográficos y conductuales inducidos por el kindling amigdalino y estimulación simultánea del pedúnculo cerebeloso superior.

Específico

Evaluar la propagación de la postdescarga amigdalina a la corteza cerebral

Evaluar los cambios electrográficos que dependen de la estimulación del pedúnculo cerebeloso superior

8. MATERIAL Y MÉTODO

8.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Las ratas estuvieron divididas en 3 grupos: el grupo control se formó, por 10 ratas estimuladas en la amígdala izquierda para establecer el modelo de epilepsia kindling,. A los otros 2 grupos se les agregó también un electrodo en el PCS, el cual se utilizó de la siguiente manera: a) 10 ratas con estimulación en el PCS contralateral a la amígdala estimulada b) 10 ratas con presencia de un electrodo en el PCS contralateral sin estimulación (SEC) de esta manera podemos saber si la lesión por la presencia del electrodo interfiere en el desarrollo del modelo epileptogénico.

8.2. VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

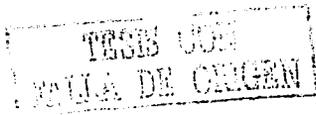
Estimulación eléctrica en el pedúnculo cerebeloso superior

VARIABLES DEPENDIENTES:

Desarrollo del kindling:

Duración de la posdescarga (seg).

Estados conductuales



8.3 SUJETOS

Para este estudio se utilizaron 30 ratas macho de la cepa Wistar con un peso promedio de 250 a 300 gr. Se mantuvieron en cajas estándares de bioterio (26x 36 x 16 cm.) con comida y agua ad libitum, y un periodo de luz oscuridad de 12 x 12 horas que estaba comprendido entre las 8:00 y las 20:00 para el periodo de luz y de las 20:00 a las 8:00 horas para el periodo de oscuridad.

8.4 EQUIPO

Para las cirugías se utilizó un aparato estereotaxico David Kopf para ratas, electrodos bipolares de acero inoxidable, material quirúrgico y farmacéutico convencional. Para los registros electrofisiológicos se usaron cajas individuales sonomortiguadas provistas de cables flexibles que permiten conectar a la rata, un estimulador Grass S88, unidad de aislamiento (PSI) un polígrafo Grass 78D. Y Computadora pc486 provista de un software Harmonie de Stellate System el cual permite discriminar las diferentes bandas electroencefalográficas por medio de la transformada rápida de Fourier.

8.5 CIRUGÍAS

Cada una de las ratas se anestesió con ketamina (100 mg/kg ip), se le rasuro la cabeza y se montó en el aparato estereotaxico, se hizo una incisión antero posterior y se expusieron las cisuras craneanas. Las cirugías se realizaron en condiciones de asepsia. Se hicieron trepanaciones para la implantación de electrodos bipolares en la corteza motora derecha para obtener registro electrocorticográfico. Para la estimulación del PCS se implantaron electrodos bipolares con referencia en la línea interaural (anterior -1.8 lateral 2.0 altura de 3.5). (Fig. 5) Para la estimulación del núcleo amigdalino basolateral izquierdo, se implantaron electrodos bipolares con referencia en la línea interaural, (anterior 6.2 lateral 5.0 altura 1.5), de acuerdo con el atlas de coordenadas descritas por Paxinos y Watson (1982) se colocó un electrodo como referencia 5mm posterior y 4mm lateral a bregma. Una vez terminada la implantación de electrodos, se soldaron a miniconectores y se fijaron al cráneo con cemento acrílico, se suturó la incisión con catgut, posteriormente se traslado al bioterio para su recuperación postoperatoria además se inyectó intramuscularmente una dosis única de antibiótico de amplio espectro.

8.6 REGISTRO ELECTROFISIOLÓGICO

Los registros electroencefalográficos se realizaron de la siguiente manera: el miniconector de la rata se unió mediante cables flexibles al polígrafo y mediante un interruptor al estimulador. Las condiciones del polígrafo utilizadas fueron $50 \mu V$ de amplificación, un ancho de banda de los filtros de 3 a 30 Hz y una velocidad del papel de 10 mm/seg.

8.7 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Los electrodos trenzados bipolares fueron hechos de alambre de .005 mm de diámetro y separadas las puntas .05 mm. Las ratas se colocaron en cajas transparentes de acrílico (22.5X30X30), dejándose recuperar por siete días. Posteriormente las ratas fueron colocaron en cajas individuales sonomortiguadas provistas de cables flexibles que permiten conectar a la rata al polígrafo Grass 78D y a un estimulador Grass 588. El primer paso consistió en determinar el umbral de respuesta del animal, que en el caso de la estimulación del PCS consistió en tomar diferentes parámetros de estimulación, nosotros empezamos con 10Hz $15 \mu A$ y no obtuvimos respuesta significativa en el análisis de espectro de potencias, entonces incrementamos la frecuencia y dimos estímulos a 100Hz $15 \mu A$ y observamos que había una diferencia significativa en la banda alpha, entonces bajamos la estimulación a una menor intensidad 100Hz $10 \mu A$ y no se modificaron las

frecuencias de la corteza motora. Por ultimo lo se estimularon a la ratas con 100Hz 20 μ A, con este parámetro de estimulación no solo se modificaron las frecuencias sino también se modificó la conducta de los animales, presentando temblor movimientos de miembros anteriores.

Se hizo un análisis para determinar de que manera se modifican las diferentes frecuencias de la corteza cerebral, con la estimulación de PCS. Se analizó el registro del registro electroencefalográfico en sus componentes considerando a Alfa entre 8 y 12 ciclos por segundo (cps) a Beta entre 12 y 30 cps a Theta de entre 3 y 7 cps. El análisis se realizó por medio de la transformada rápida de Furier se tomaron segmentos fomados por 2 segundos.

Se iniciaron las estimulaciones las cuales fueron registradas en la corteza motora contralateral a la amígdala estimulada, se hicieron una vez al día, entre las 11:00 y 12:00 hrs. y en el caso de la estimulación amígdalina se utilizaron pulsos cuadrados con duración de 1 seg. y una frecuencia de 60 hz. La primera estimulación se hizo con 5 volts. Una vez obtenida la respuesta electrográfica y conductual característicos de la estimulación amígdalina, las ratas fueron estimuladas con esta intensidad hasta obtener 10 crisis tónico clónicas generalizadas. Las estimulaciones en el PCS se hicieron simultáneamente a la estimulación al núcleo amígdalino basolateral. Diez segundos previos a la estimulación amígdalina se inició la estimulación del PCS y se continuo durante 50 segundos más con pulsos cuadrados de 1 ms con frecuencia de 100 Hz y 20 μ A.

Una vez obtenidas las 10 crisis generalizadas, las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (.4/kg) y sacrificadas a través del sistema de perfusión intracardiaca con solución de formol al 10%. Los cerebros fueron removidos y conservados en formol para hacer proceso histológico con los métodos utilizados por Kluver-barrera con la finalidad de comprobar la localización de los electrodos

Los registros electroencefalográficos fueron evaluados, analizados y cuantificadas las duraciones de las postdescarga amigdalina expresada en segundos de la amígdala caracterizada por espigas agudas de 3 cps. Se midió la latencia a presentar cada uno de los estados conductuales de acuerdo con los criterios planteados por Racine (1972) 1) mioclonias faciales, 2) movimientos de la cabeza, 3) sacudidas clónicas de las patas anteriores, 4) la rata se para y se sostiene con sus patas posteriores y 5) caída con crisis generalizada sin control de la postura. Así mismo se midió la evolución de las primeras 10 crisis generalizadas. Los resultados fueron analizados con la prueba estadística ANOVA de 1 vía y prueba pos-hoc de Tukey para conocer las condiciones en las que ocurrieron las diferencias.

9. RESULTADOS

9.1 RESULTADOS KINDLING

Una vez concluida la fase experimental y cuantificados tanto el tiempo que tardan las ratas en llegar a cada uno de los estados conductuales como la duración de las posdescargas, antes y después de la generalización, se obtuvieron los siguientes resultados:

Antes de la generalización la duración de la PD mostró diferencias estadísticamente significativas ente el grupo de ratas con estimulación en el PCS y las ratas con la presencia del electrodo y aquellas a las que únicamente se les realizó Kindling amigdalino. Los resultados del grupo control no difieren de los de lo reportado anteriormente en la literatura. Sin embargo, las ratas con estimulación en el PCS registraron una latencia menor para llegar a la primer descarga generalizada, ($P=0.01$) (Figura 5) así como a cada uno de los estados conductuales, mientras para las ratas que solo tuvieron la presencia del electrodo así como para las ratas a las que únicamente se les produjo Kindling, fue necesario un mayor número de estímulos para llegar a cada uno de los estados conductuales. ($P=0.01$) (Fig. 6)

Una vez que los animales llegaron a la primer crisis tónica clónica generalizada, se cuantificaron las siguientes 10 crisis generalizadas, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($P=0.01$) en las ratas estimuladas en el

PCS Los grupos con estimulación presentaron una menor PD que los grupos de ratas que solo tuvieron la presencia del electrodo sin estimulación así como el grupo de ratas control ($P=0.01$) (Fig. 7)

9.2 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE FRECUENCIAS

En los resultados de las frecuencias encontramos que cuando las ratas son estimuladas en el PCS las frecuencias se modifican. En la (Fig.4) se muestra el cambio en la actividad electroencefalográfica así como la modificación de las frecuencias con la estimulación del PCS. El análisis de bandas mostró diferencias significativas ($P=0.01$) incrementando las bandas Beta y Theta

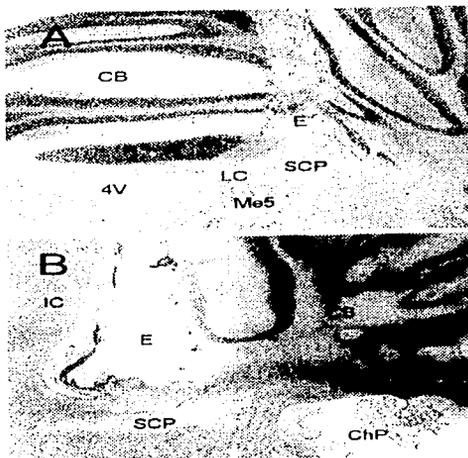


Figura. 2

Esquema Histológico que muestra la localización del electrodo en el cerebelo de rata. Del análisis Histológico se confirmó que el electrodo estuviera por encima del PCS.

Corte coronal (A) y sagital (B) del cerebelo de rata teñido con la técnica Kluber Barrera, la cual muestra la trayectoria del electrodo hasta tocar el PCS. (4V cuarto ventrículo, LC locus ceruleus, SCP pedúnculo cerebelosos superior, Me5 mecenefalo, IC coliculus inferiores, E huella del electrodo, CB cerebelo CHP plexos coroides)



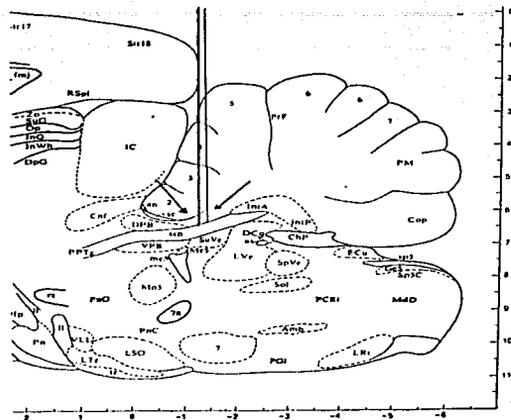


Figura. 3

En esta figura se muestra un esquema del atlas eterotaxico Paxinos y Watson, con un corte sagital de cerebro de rata, ubicando el área por donde se introdujo el electrodo.

LIBRERIA
 FACULTAD DE CIENCIAS
 UNIV. DE CORDOBA

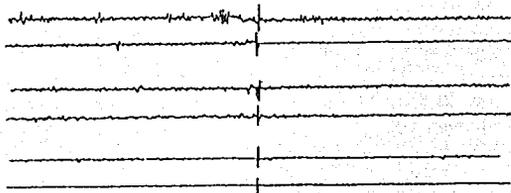
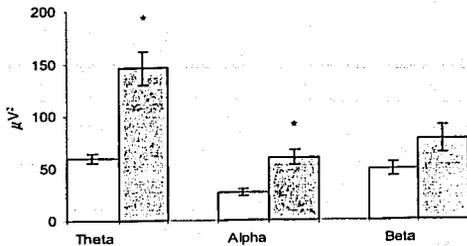


Fig. 4 Espectros de potencia

Barras grises grupo control; barras blancas, grupo con estimulación en el PCS. En esta grafica se muestra la modificación en las bandas de frecuencia \pm el error estándar ($P=0.01$) observándose un incremento significativo en las frecuencias Theta y Beta.



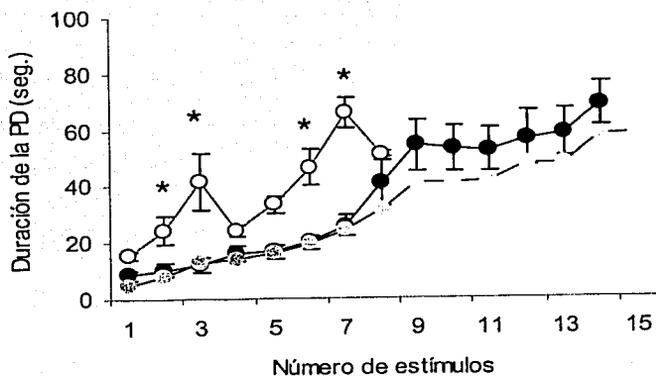
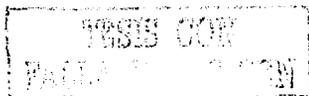


Figura 5 Duración de la postdescarga antes de la generalización.

Círculos negros grupo control, círculos grises grupo con la presencia del electrodo sin estimulación, círculos vacíos grupo con estimulación 100 Hz. Y 20 uA

Duración promedio de la postdescarga antes de la generalización \pm el error estándar ($P=0.01$). Existe un incremento en la duración de la postdescarga del grupo con estimulación en el PCS. Todos los grupos presentaron un incremento progresivo, en la duración de la postdescarga amigdalina.



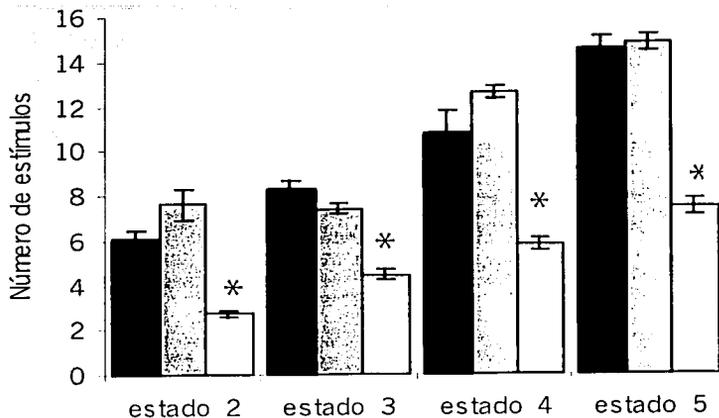


Figura 6 Estados conductuales

Barras negras, grupo control; Barras gris grupo de ratas sin estimulación, pero con la presencia de electrodo; Barras blancas, grupo de ratas con estimulación en el pedúnculo cerebeloso con 100hz y 20 μ A.

Latencia a presentar cada uno de los estados conductuales \pm el error estándar, ($P=0.01$) observando que el grupo con estimulación en PCS superior necesita un menor número de estímulos para presentar los estados conductuales característicos del modelo kindling amigdalino.

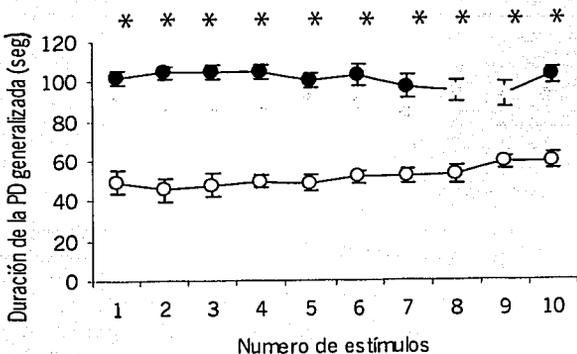


Figura 7. Duración promedio de las crisis generalizadas.

Círculos negros, grupo control; círculos grises, grupo de ratas con la presencia del electrodo sin estimulación; círculos vacíos grupo con estimulación en el PCS en el pedúnculo cerebeloso con 100hz y 20 μ A,

Duración promedio de las 10 primeras crisis generalizadas \pm el error estándar ($P=0.01$), observando que el grupo con estimulación ipsilateral y contralateral a frecuencias lentas hay una reducción estadísticamente significativa en la duración de la PD amigdalina

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El kindling es un modelo de epilepsia crónica que permite estudiar la propagación electroencefalográfica y conductual de las crisis epilépticas hacia otras estructuras subcorticales a la amígdala contralateral y su propagación a la corteza motora (Goddard y cols. 1969).

El kindling ha sido referido como el desarrollo progresivo de crisis electroencefalográficas y conductuales que son el resultado de la aplicación repetida de un estímulo eléctrico de baja intensidad en estructuras límbicas. Mas allá de sus mecanismos intrínsecos implicados en el desarrollo y expresión de las crisis producidas por el kindling amigdalino, también otras estructuras cerebrales han sido implicadas en la actividad convulsiva.

En el presente trabajo se empleó el kindling como modelo de generación de crisis epilépticas. Este modelo ha sido ampliamente utilizado por que simulan la actividad de las crisis parciales complejas secundariamente generalizadas que se manifiestan en el hombre (Fitz y cols.1979; McNamara y cols., 1984)

Este modelo tiene entre sus ventajas el poder caracterizar las epilepsias parciales y generalizadas, o bien el proceso de su desarrollo. Para este estudio se eligieron todos aquellos animales que presentaron 10 crisis tónico clónica generalizada y que además, de acuerdo con el análisis histológico las puntas del

electrodo, estuvieron por encima del PCS, sólo fueron consideradas todas las ratas que tuvieron una respuesta conductual en el momento de la estimulación en el PCS y que además tuvieron una respuesta electroencefalográfica de cambio de frecuencias (Fig.4). Con este control en las variables, podemos obtener una respuesta objetiva acerca de la participación del PCS en el desarrollo del modelo de epilepsia durante el tiempo que tarda en establecerse y una vez que se ha establecido el Kindling.

En este estudio se descartó la posibilidad de que la presencia del electrodo en el PCS estuviera causando alteraciones en el desarrollo y una vez establecido el modelo epileptogénico kindling.

Cuando las ratas se recuperaron de la cirugía no presentaron ninguna alteración de tipo motor lo que indica que no se lesionó la vía hacia la corteza motora. Todas las ratas necesitaron 5 volts para el establecimiento del kindling amigdalino. Estos hallazgos muestran que la evolución electrográfica y conductual del grupo control no difiere de lo reportado por otros autores (Goddard y cols., 1969; Racine y cols., 1972; Paz y cols., 1985)

Con el presente estudio se está demostrando que, con la estimulación del PCS, existe un decremento en la duración de las PD en el desarrollo de la generalización y una facilitación en presentar los estados conductuales. Estos resultados no pueden ser comparados con los reportados por otros autores ya que no existe, hasta el momento, ninguna investigación que haya estudiado el efecto de

la estimulación del PCS en el desarrollo del modelo de epilepsia del Kindling amigdalino. Cuando las ratas fueron estimuladas en el PCS presentaron alteraciones de tipo motor, principalmente temblor, movimiento de vibrisa,s así como movimientos de tipo olfatorio y de tipo masticatorio, movimientos de temblor en los miembros anteriores, conducta que no ha sido reportada antes por ningunos autores lo cual evidencia que con la estimulación del PCS se está incidiendo sobre la vía que va hacia la corteza motora.

En los 3 grupos se observa una tendencia progresiva a incrementar el tamaño de la posdescarga. Esto es observado antes de la primera crisis tónico clónica generalizada.

En el presente estudio se analizó el fenómeno del kindling durante la estimulación simultanea de del PCS izquierdo con la finalidad de incidir tanto en la proyecciones fastigiales ipsilaterales como la vía contralateral dentotálamica

Antes de la generalización, la duración de la PD muestra diferencias significativas, lo cual indica que antes de que las ratas lleguen a la generalización la estimulación del PCS incrementa la duración de la posdescarga amigdalina, afectando al parecer las crisis límbicas. Está reportado que un pequeño grupo de fibras del núcleo fastigial asciende por el PCS para hacer sinapsis con la amígdala ipsilateral a pesar de sus eferencias más importantes que forman la vía fastigio bulbar y que viajan a lo largo del PCS para alcanzar la formación reticular pontina y medular (Angaut y cols. 1982), se ha demostrado por medio de potenciales evocados

una vía directa del núcleo fastigial a la amígdala basolateral (Heath y cols., 1974). Este diseño experimental puede suponer que la estimulación del PCS izquierdo podría ejercer tanto una influencia directa a vía fastigio amigdalina sobre la amígdala estimulada, como una influencia importante del núcleo dentado en el tálamo contralateral y la corteza motora (Heath y cols., 1974) posiblemente existiendo una sumación de la estimulación del PCS con la estimulación amigdalina y, por lo tanto, se incremente la posdescarga amigdalina

Esta reportado que con la lesión de los núcleos profundos del cerebelo que originan parte de las fibras del PCS se requiere de un menor número de estímulos para alcanzar la generalización (Tsuru y cols., 1992).

En la presente investigación se aplicó estimulación eléctrica simultánea en el PCS y la amígdala ipsilateral, encontrando que la duración de la posdescarga amigdalina tiene una gran facilidad en presentar cada uno de los estadios conductuales. El grupo de ratas estimuladas en el PCS ipsilateral a la amígdala estimulada muestra una latencia menor a presentar los característicos de este modelo.

Un estudio previo en donde se seccionó el PCS ipsilateral a la amígdala estimula, muestra que una semana después el kindling amigdalino no tiene efecto en el desarrollo electrocorticográfico ni conductual. Sin embargo, las comparaciones entre la estimulación simultánea y las lesiones realizadas una semana antes no pueden realizarse debido a que durante el periodo post-sección ocurren cambios anatómicos

y fisiológicos. Por otro lado, las secciones del PCS contralateral incluyen la vía fastigio amigdalina y retardan significativamente el típico estadio progresivo y un aumento en el número de estímulos para alcanzar la primer crisis generalizada, mientras que las lesiones electrolíticas del núcleo fastigiado contralateral a la amígdala del kindling facilitan significativamente la aparición de cada uno de los estados conductuales así como la aparición de la crin generalizada.

En el análisis de las 10 crisis generalizadas, cabe señalar que nuestros hallazgos indican que una vez establecida la actividad epiléptica generalizada, la duración de las crisis no sufre prácticamente modificación, habiendo una menor posdescarga en aquellas ratas con estimulación en el PSC.

También tendríamos que considerar que el cerebelo esta relacionado con diferentes áreas anatómicas y puede participar indistintamente con diferentes componentes durante las crisis epiléptica. La cerebelectomía total produce un acortamiento de la PD amigdalina e incremento progresivo en la duración de la crisis generalizada. La sección de la vía cortico cerebelosa produce un acortamiento en de la duración en la PD amigdalina.

En este estudio se encontró que la mejor manera de estimulación del PCS, es decir, los mejores parámetros para estimulación del PCS, la frecuencia e intensidad, capaces de producir una respuesta electrocorticográfica, usando el análisis de espectros de potencia una vez que pudimos manipular la actividad

electrocorticografica y relacionarla con la actividad motora cerebelosa en el desarrollo del modelo kindling.

En este estudio se establece que la estimulación del PCS produce un aumento significativo en el rito Theta de la corteza sensoriomotora contralateral y bajo estas condiciones la convulsión generalizada es significativamente más corta cuando se compara con ratas con manipulación electrocorticografica. Sorpresivamente la lesión contralateral del núcleo dentado, en donde se originan principalmente las fibras del PCS, muestra una rápida progresión al estadio típico de crisis generalizadas.

También se eliminó la posibilidad de estar estimulando otras estructuras relacionadas estrechamente con el PCS como puede ser el locus cerúleos, porque la estimulación en esta estructura retrasa significativamente la aparición de crisis generalizadas lo cual es contrario a los hallazgos encontrados en este estudio. El núcleo parabraquial localizado ventromedial al PCS proyecta rostralmente a la amígdala. Aunque los núcleos parabraquiales han sido relacionados con regulación de la conducta autónoma más que con actividad epiléptica. Toda esta información sugiere fuertemente que la vía fastifio amigdalina tiene un efecto facilitador sobre el kindling amigdalino focal, mientras que la vía dento tálamo cotal podría ejercer un efecto inhibitorio sobre la convulsión generalizada.

11. REFERENCIAS

Angaut P, Cicirata F. (1982) Cerebello-olivary projections in the rat. Brain Beva. Evol. 21:24-33

Akari H., Aihara H., Watanabe S., Ohta, Yamamoto T. Y Usej S. (1983b): The roll one noradrenergic Y serotonergic system in hippocampal Kindling effects. Jpn. J Pharmacol. 33:1177-1182

Dauth G., Carr D. Y Gilman S. (1972): Cerebellar cortical stimulation effects on EEG activity. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol. 14: 229-244

Babb T., Mitchell A. Y CrYall P. (1977): Cerebellar influences on the hippocampus. Epilepsy Y Behavior, Plenum Press, New York, London. 37-56

Blackwood D., Martin M. Y Howe J. (1982) A study of the role of the cholinergic system in amygdaloidal Kindling in rats. Psychopharmacology. 76:66-69

Brajlowsky S., Silva-Barrat C. Y Naquet R. (1989): Elementos fisiopatologicos de las epilepsias Aportaciones recientes de la investigación experimental. Salud Mental 12(1):53-62

Cain, D.P. (1989a). Excitatory neurotransmitters in kindling: excitatory amino acid, cholinergic, Y opiate mechanisms. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 13:269-276.

Commission on Classification Y Terminology of de International League Against Proposal the revised classification of epilepsies Y epileptic seizures. Epilepsy. (1989): Epilepsia. 22: 489-501

Cooper S., PHD.; Ismail M.D.; Riklan PHD; Watz J., MD; Tung P., MD. (1976): Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. Arch Neurol. 33: 559-570

Corcan M., Wada J. Y Wake A. (1976): A failure of atropine to retard amygdaloid Kindling. Exp. Neurol. 51:271-275

Croucher, M.J. & Bradford, H.F. (1989). Kindling of full limbic seizures by repeated microinjections of excitatory amino acids into the rat amygdala. Brain Res. 501:58-65.

Csernansky, J.G., Kerr, S., Pruthi, R. & Prosser, E.S. (1988): Mesolimbic dopamine receptor increases two weeks following hippocampal kindling. Brain Res. 449(1-2):357-360.

Dailey J.W., Jobe P.C. (1986): Indices of noradrenergic function in the central nervous system of seizures wave genetically epilepsy-prone rats. Epilepsia 27:665-670

Dasheiff R., Savagr D. Y MacNamara J., (1982): Seizure downregulate muscarinic cholinergic receptors in hippocampal formation. Brain Res. 235: 327-334

Davis R. (1992): Cerebellar stimulation for seizure control 17 years study Sterotaxic Func Neurosurg. 58: 200- 208

Dietrichs E. (1985): Divergent axon collaterals to cerebellum Y amygdala from neurons in the parabrachial nucleus, the nucleus locus coeruleus Y some adjacent nuclei. Ant embryol. 172:375-382

Dow R., FernYez-Guardiola A. Y Manni E., (1962): The influence of the cerebellum on experimental epilepsy. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol. 14: 383-398

FernYez-Guardiola A. (1986): Modelos experimentales de epilepsia. Psiquiatria. 2 (2) 59-68)

Ehlers C., Clifton D. Y Samyer C., (1980): Facilitation of the amygdala kindling in the rat by transcending noradrenergic pathways. Brain Res. 189:274-279

Elwes R.D.S. Johnson A.I; Shorvon A.D. Reynolds E.H. (1984) The prognosis for seizures control in newly diagnosed epilepsy N Engl. J. med. 311:944-947.

Fitz J. Y Mcnamara J., (1979): Spontaneous interictal spiking in the awake kindling rat. Electroencepal Clin. Neurophysiology. 47: 592-595

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

Goddard G. Y Douglas R. (1975): Does the engram kindling model, the engram of neural long-term daily memory. Can J. Neurol Sci. 28: 421-430

Hablitz J., Mcsherry W. Y Kellaway P. (1975): Cortical seizure folling cerebellar stimulation in primates. Electroencepal Clin. Neurophiliology. 38: 423-426

Hablitz J. (1976): Intramuscular penicillin epilepsy in the cat, effects of chronic cerbellar stimulation. Exp. Neurol. 25: 505-514

Hauser w.a., Hesdorffer d.c. Eds, Epilepsy: frecuency causes Y cones cuences. (1990): Demos New York

Hayashi T. (1952): A physiological study of epileptic seizures folowin cortical stimulation in animals Y its application to human clinic. Jap. J Physiol. 3:46-64

Heath G., Dempsey C., Fontana C. Y Myers W. (1978): Cerebellar stimulation. Effects on septal region hippocampus Y rats. 13(5): 501-529

Hiyoshi T., Wada J. (1988): Midline thalamic lesion Y feline amigdaloid KindlingI. Effects of lesion placent prior to Kindling. Electroencph Clin Neurophysiol. 70:325-338

Hutton J., FrostJ. Y Jewel Jr. (1972): The influence of the cerebellum in cat penicillin epilepsy. Epilepsia. 13: 401-408

Jackson J.H. Selected writings of j. huhling Jachson (1931): on epilepsy an epileptiform convulsions Tylor J.A. (Ed) vol. 1

Janjua N., Itano T., Kugoh T., Hosokawua K., Nacano M., Matsui H. Y Hatase O. (1992^a): Familial increase in plasma glutamic acid epilepsy. Epilepsy Res. 11:37-44

Joy R.M. (1985) Fundamental Y Applied Toxicology. The effects of neurotoxicants on kindlingY Kinlingd seizures. 5: 54-65

Julien M. Y Laurence M. (1976): Effects of diphenhydantoin Y other antiepileptic drugs on epileptiform activity Y Purkinje cell discharge rates. Epilepsia. 13: 387-400

Leach, M.J., Marden, C.M., Miller, A.A., O'Donnell, R.A. & Weston, S.B. (1985): Changes in cortical amino acids during electrical kindlingin rats. Neuropharmacology. 24(10):937-940.

Löschner Wolfgang Y Dagmar Hönack. (1990): the effect of interstimulation interval on the assessment of anticonvulsant drug potency in fully kindled rats. Epilepsy Res. (7): 182-196

Lewis J. Westerberg V. (1987) Monoaminergic correlates of Kindling. Brain Res. 139:219-231

Loiseau P. Y Dartigues J. (1981): Formes electrocliniques et evolutives des epilepsies de l'Adolescence. Rev. Eeg Neurophysio. 11: 493-501

Lupica, C.R. & Berman, R.F. (1988): Atropine slows olfactory bulb kindling while diminished cholinergic innervation does not. Brain Res. Bull. 20:203-209.

McIntyre D. Y Godard G. (1973): Transfer interference Y spontaneous recovery of convulsions kindling from the rat amygdala. Electroenceph Clin Neurophysiol 35:533-543

McNamara J. (1994): Cellular Y molecular basis of epilepsy. J. Neurosci 14:3413-25

McNamara J. (1984): Kindling animal model of complex partial seizures. Ann. Neurol. suppl. 572-576

McNamara J., Dsheiff R. Y Fitz G. (1980): The kindling model of epilepsy A review. Exp. Neurol. 78:91-98

McNamara J., Bonhaus D., Crain B., Gellman R. Y Shin Ch. (1987): Biochemical Y Pharmacological Studies of Neurotransmitters in the kindling model. In Neurotransmitters Y epilepsy 115-1160

Melbrum b.s.(1975): Epilepsy Y GABA -mediated inhibition. Int. Rev. Neurobiol. 17:1-36

Mody I. (1993): The molecular basis of kindling. Brain Pathology 3:395-403

Joy R., Stark L., Gordon L., Peterson S. Y Albertson T. (1981): Chronic cholinesterase inhibitor does not modify amygdaloid kindling. Exp. Neurol 73: 588-594

Myers R., Burchiel K., Stockard J. Y Bickford R. (1975): Effects of acute Y chronic paleocerebellar stimulation on experimental models of epilepsy in the cats; Epilepsia. 16: 257-267

Miller W., Gray C. Y Turner M. (1993): Role of fastigial nucleus in generalized seizures as demonstrated by gaba agonist microinjections. Epilepsia Ravenn Press. 36:(6) 973-978

Min K., Valentine A. Y Capbell T. (1998): Effects of complete Y partial bilateral lesions of the deep cerebellar nuclei on amygdaloid kindling in rats Epilepsia. 7: 692-699

Munkebek K., Y Schwark W. (1982): .Serotonergic mechanisms in amygdaloid-kindled seizure in rats. Experimental Neurol. 76:246-253

Mutani R. Y Bergamini J., (1969): Experimental evidence for the existence Y control of the activity of the cobalt. effects of the paleocerebellar stimulation. Epilepsia. 10: 351-362

Nokiro T., Kawasaki H., Genda S., Hara K., Hashiguchi H., Y Hueda Y. (1992): Effect of unilateral dentate nucleus lesion on amigdaloid kindling rats. Epilepsia. 2: 213-221

Paxinos G. Y Watson CH. (1982): The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic press New York

Paz C., Gutierrez-Baeza F. Y Bazán B., (1991): Transection of the superior cerebellar peduncle interferes with the onset an duration of generalized seizures induced by amigdaloid kindling. Brahón Research. 558: 90-92

Paz C., Reygadas E. Y Fernández-Guardiola A. (1985): Amygdala kindling in totally cerebellectomized cats. Experimental Neurol. 88: 418-424

Racine R. (1972): Modification of seizure activity by electrical stimulation :11 motor seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 32: 281

Rubio Donadiu F; Garcia-Pedroza F; Velasco -FernVez R; (1991). Prevalence of epilepsy in elementary school children in México. Epilepsia. Vol. 32 (1) 111

Rutecky P. Alkahi K. A. (1993) Zeisures Y epilepsy. Secrets of Neurology Rolak L.A. (Ed): 275-288

ShYra A. Y Goldlevsky I. (1990): Antiepileptic effects of cerebellar nucleus dentatus electrical stimulation under different conditions of brain epileptisation. Indian J. Exp. Biol. 28:158-161

Shin C., Leggs S. Y McNamara J. (1984): The epileptogenic spectrum of opiat e agonist. Neuropharmacol. 21:1137-1144

Stach R., Lazarova M. Y Kacz D. (1981): serotonergic mechanism in seizures kindled from rabbit amygdala Arch. Pharmacol. 316:56-58

Sutherland J., Tait H. Y Eadie M. (1982) Epilepsia diagnóstico y tratamiento Editorial el Manual Moderno, S.A. México 161pp

Testa G., Pellegrini A. Y Giarretta. (1979): Effects of electrical stimulation Y removal of cerebellar structures in an experimental model of generalized epilepsy. Epilepsia Raven Press. 20: 447-454

Vercelletto P., Y Cler Jj. Place de l' EEG dans la detection des tumeurscerebrales aucours des epilepsies tardives cliniquement isolees rev eeg Neophphysiol (1976) 6, 362-366

Vosu H. Y Wise R. (1975): Colinergic seizure kindlingin the rat

Wada J. (1975): Progressive seizure recruitment in subhuman primates Y effect of cerebellar stimulation upon developed vs. developing amygdaloid seizures. Biol. Estud. Med. Bio. 172: 385-401

Wasterlind C. Y Jonc V. (1983): Chencial kindlingby muscarinic amigdaloïd simulation in the rat. Brain res. 271: 311-323

Wilkinson D. Y Halpern I. (1979): The rol of the biogenic amines in amygdalar kindling:local amygdalar afterdischarge. J. Pharmacol. Exp Ther. 211:151-158

Wise Y Chinerman J. (1974): Effects of diazepam end pentobarbital on electrical-induced amigdaloyd seizures Y seizures development. Exp. Neurol. Ase 45:355-363.