



3 11281
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“EFECTOS DE LA EPILEPSIA EXPERIMENTAL EN
EL NUCLEO CAUDADO SOBRE CONDICIONAMIENTOS
INSTRUMENTALES”**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS

P R E S E N T A

JORGE ISLAS MARROQUIN

México, D. F.

Agosto 1992

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

T E M A S	P A G S .
Introducción	1
Métodos	5
Resultados	15
Discusión	38
Resumen	56
Referencias	58
Anexo I. Epilepsia	72
Anexo II. Aprendizaje y Condicionamiento	92

INTRODUCCION

El Núcleo Caudado [NC] es una parte del sistema extrapiramidal [SEP] que, junto con el Putamen, forma el conjunto llamado Neoestriado [1,30,59] y que tiene una notable participación en las funciones reguladoras del tono muscular, de la postura dinámica, y del movimiento voluntario [37,41,89]. Además de estas funciones, ampliamente conocidas y aceptadas de las neuronas del NC, éstas son activadas por señales sensoriales como lo comprueban diversos trabajos que muestran respuestas provocadas (RP) tanto de campo, (2,40,61,95,99) como unitarias (3,73,99,129,141), dichas señales activan a las neuronas del NC a través de aferencias provenientes de la corteza cerebral (CC), de los núcleos del complejo intralaminar del tálamo (IT) y del. rafé dorsal (RD) (9,28,36,58,79,89).

El hecho de que el NC reciba información sensorial, sugiere que participa en otras funciones no exclusivamente motoras, es decir, que es posible que en este núcleo se "integre" la información sensorial la cual "determine" qué respuesta motora deberá efectuarse en cada caso, o cuando menos, que esta información autorregule la calidad y extensión del movimiento. Dicha función integradora se manifestaría en las respuestas condicionadas motoras (RCM). A la fecha, varios trabajos muestran que, efectivamente, el NC interviene en la adquisición y el

mantenimiento de las RCM (17,18,19,20,61,122,123,124,133,151). Sin embargo, falta por definir cómo lo efectúa.

Se acepta que sus funciones están estrechamente relacionadas con fenómenos eléctricos (22,23,24,25,26) por lo cual, alteraciones de su actividad eléctrica modificarían sus acciones reguladoras. Un tipo de alteración de esos eventos eléctricos es la epilepsia (120).

En este sentido, algunos trabajos han relacionado la modificación en la adquisición y el mantenimiento de respuestas condicionadas con la producción de focos epileptogénicos en áreas corticales y estructuras límbicas. Woodruff y cols. mencionan que las lesiones epileptogénicas con crema de alúmina en el hipocampo de la rata, facilitan la adquisición de respuestas de prevención activa, al igual que las lesiones del hipocampo por aspiración (161).

La explicación de este hecho, observado ya previamente por otros autores (109,140,164), es que las espigas epilépticas, o bien los fenómenos electrofisiológicos concomitantes, como son los cambios despolarizantes que se observan en las "neuronas epilépticas" o en las que se conectan con éstas, son los

responsables de los cambios en la adquisición de nuevas conductas.

En términos generales, resumiendo las observaciones de los autores citados y de otros (8, 53, 66, 87, 110, 115, 118, 133, 138, 148, 151, 160, 164,) es posible colegir que las lesiones de algunas estructuras o la producción de focos epileptogénicos en las mismas, coinciden con alteraciones de respuestas aprendidas del tipo del condicionamiento. Este sería el caso de las lesiones o focos en la CC y en la amígdala (Am), por ejemplo. En otras estructuras, como el hipocampo, la epilepsia provocada experimentalmente, parece mejorar dichos procesos de aprendizaje (161).

En relación con el NC, cuyo papel funcional en la integración de respuestas condicionadas está cada vez mejor descrito y demostrado, resulta extraño que únicamente haya reportes de los efectos de lesiones o de bloqueo químico del núcleo sobre las respuestas condicionadas instrumentales (RCI), no habiendo encontrado en la literatura revisada, estudios que relacionen la epilepsia experimental (EE) originada en el NC con RCIs. Probablemente esto sea debido a que se considera difícil generar epilepsia en el NC (131).

En el aspecto de la relación entre el NC y diferentes modelos de EE, Wada y Cornelius describieron la aparición de descargas de espigas en el NC, consecutivas a la aplicación tópica de penicilina en la corteza motora del

gato (156). Tarsy produjo crisis epilépticas mioclónicas contralaterales por la inyección de penicilina benzatínica (PB) en el NC de la rata (146). Sin embargo, Gloor y cols. no lograron producir signos electrográficos de epilepsia al aplicar penicilina en el NC de gatos curarizados (55). Mas recientemente Goddard y su grupo describen que el NC es una estructura especialmente difícil para generar un foco epileptogénico por el método de "atizar neuronas" que se conoce como "Kindling". Ellos aceptan que el NC se encuentra entre las estructuras que no presentan la reacción de Kindling después de 200 días de estimulación (56). Racine y Burnham confirmaron en parte los hallazgos de Goddard y cols. pero encontraron que sí era posible lograr que las estructuras "resistentes" manifestaran finalmente un foco de Kindling al utilizar mayores intensidades de estimulación, capaces de producir post-descargas desde los primeros estímulos (131).

Estos hechos son los que motivaron a emprender el presente trabajo, cuya hipótesis planteada supone que la EE originada en el NC puede modificar la adquisición y/o la ejecución de diferentes respuestas condicionadas instrumentales.

METODOS

La fase experimental se realizó en 16 gatos adultos sin distinción de sexo, con peso corporal que varió entre 2500 y 4200 g. Los gatos fueron sometidos a las siguientes etapas de estudio experimental:

a) **Condicionamiento de presionar una palanca.**

Como primera maniobra, fueron condicionados a presionar una palanca para obtener 0.5 ml. de leche por respuesta. Este condicionamiento fué llevado a cabo en una cámara tipo Skinner en sesiones diarias de 10 minutos de duración, hasta que el número de presiones de palanca se estabilizó alrededor de una determinada cifra y se mantuvo casi igual en 3 sesiones consecutivas (criterio de aprendizaje).

b) **Implantación**

Una vez que los animales habían logrado alcanzar el criterio de aprendizaje, fueron sometidos a la implantación de cánulas y electrodos, utilizándose el método estereotáxico.

Les fueron implantadas cánulas de acero inoxidable, de 0.9 mm. de calibre interior, en la porción rostral de la cabeza o en el cuerpo del NC. Las coordenadas utilizadas se tomaron del Atlas de Jasper y Ajmone-Marsan (74) y se muestran en la tabla I. Además se implantaron a

permanencia electrodos bipolares de alambre de acero inoxidable aislados en toda su extensión excepto en la punta, para registro en la Corteza sensitivo-motora (CSM), en el Núcleo Centralis Medialis del Tálamo (NCM), en el Núcleo Amigdalóideo Lateral (AL), y en el NC, 3 milímetros hacia adelante o hacia atrás de las cánulas.

TABLA I
COORDENADAS DE LAS ESTRUCTURAS EN ESTUDIO [mm.]

ESTRUCTURA	ANTERIOR	LATERAL	VERTICAL
CSM	22	8	---
AL	10	10	-6.5
NC (cabeza)	19	4.5	+4.5
NC (cuerpo)	13.5	4.5	+4.5
NCM	9.5	0.5	+0.5

Fuente: Referencia No.74.

Las cánulas fueron implantadas bilateral y simétricamente, mientras que los electrodos fueron colocados sólo en el hemisferio cerebral izquierdo. En el NC se ubicaron 3 mm. atrás de la cánula cuando ésta fué implantada en la cabeza del núcleo, ó 3 mm. adelante cuando estaba en el cuerpo.

Se dejó a los animales en reposo durante 48 horas, para permitir su recuperación post-quirúrgica.

c) Sesiones de Registro Basal.

Desde las 48 horas después de la implantación, se realizó una sesión diaria de 10 minutos de duración, en la que se registraron simultáneamente las presiones de palanca y la actividad eléctrica espontánea de la CSM, del NCM, del AL y del NC. Los registros se realizaron mediante un polígrafo Grass Modelo 4 estando el animal dentro de una cámara tipo Skinner.

Las sesiones se repitieron entre 5 y 10 veces, hasta que se constató que el animal realizaba nuevamente una

frecuencia estable de presiones de palanca en 3 sesiones consecutivas.

d) Producción de un Foco Epileptogénico.

Cumplida la condición anterior, se procedió a inyectar 25 ul (6000 UI) de suspensión de penicilina benzatínica (PB) en solución salina isotónica, a través de las cánulas implantadas en ambos NC. Para este efecto se utilizó un microinyector que se desplazaba dentro de la cánula y estaba conectado a una microjeringa.

En esta sesión se registró simultáneamente la actividad eléctrica cerebral y el número de presiones de palanca, durante los 10 minutos previos y los 10 minutos siguientes a la inyección de PB. Posteriormente sólo se registró durante 10 minutos cada media hora hasta que transcurrieron 2 horas posteriores a la inyección.

e) Registros Post-epilepsia.

A las 24 horas de la inyección de PB se reanudaron las sesiones cotidianas de registro, en todo similares a las que se efectuaron en el periodo basal de control. Estas sesiones post-epilepsia se repitieron entre 5 y 10 veces para cada animal.

f) Condicionamiento de Prevención Pasiva.

i) Grupo con Epilepsia.

En este grupo, el día anterior a la inyección de PB en los NC, se realizó una sesión de prueba para lo cual se colocaron los gatos en el compartimiento de seguridad de una cámara para estudio de la respuesta de prevención

pasiva (PP). Después de 3 minutos de espera, se abrió la puerta que daba acceso al compartimiento de condicionamiento, y se midió la latencia en segundos para que el animal pasara a dicho compartimiento, se consideró que el animal había pasado cuando apoyaba sus 4 extremidades en la rejilla del compartimiento de condicionamiento o de castigo. El día de la inyección de PB una hora después de esta inyección, se llevó a cabo la sesión de adquisición, para esto se volvió a colocar al gato en el compartimiento de seguridad, y 3 minutos después se le franqueó el paso hacia el compartimiento de castigo. Se midió la latencia para pasar, y cuando hubo pasado, se le aplicaron 3 choques de 3-4 mA en las patas.

Al día siguiente de la inyección de PB y de la sesión de adquisición, y posteriormente cada 24 horas, hasta el 10/o día post-epilepsia, se repitieron otras tantas sesiones de prueba con medición de la latencia para pasar al compartimiento de castigo, sin aplicar nuevos choques eléctricos.

Las sesiones de registro de la actividad eléctrica cerebral y de las presiones de palanca se realizaron siempre inmediatamente antes de las sesiones de PP.

ii) Grupo sin Epilepsia.

En los 6 animales de este grupo, se procedió a realizar la primera sesión de prueba y la sesión de adquisición durante el período en el cual se estaban llevando a cabo las sesiones de registro basal, de manera

que estos gatos adquirieron el condicionamiento antes de que se les produjera su foco epileptogénico, siendo estudiados durante igual número de sesiones que los del grupo anterior con epilepsia.

g) **Observaciones Etológicas.**

Durante todo el período de experimentación se realizaron en todos los animales, sesiones diarias de observación etológica de 10 minutos de duración, durante los cuales se evaluaron semicuantitativamente según su frecuencia e intensidad de aparición, en una escala de 1 a 3, los 36 parámetros conductuales que se enlistan en la tabla II la cual corresponde al método de evaluación etológica propuesto por Cools (34) y cuyo listado y agrupamiento de items fué modificado por el autor de esta tesis, con la finalidad de facilitar el tratamiento estadístico de las observaciones.

Los resultados numéricos de las observaciones previas a la inyección de PB en el NC fueron considerados como controles y se compararon estadísticamente con los resultados durante el período ictal y los del período post-ictal, con el fin de detectar eventuales cambios conductuales. La prueba estadística aplicada en este caso fué el cálculo de F en la prueba de Distancia Normalizada.

h) **Perfusión del Cerebro y Comprobación Histológica**

Una vez terminadas las maniobras experimentales descritas, los animales fueron profundamente anestesiados con pentobarbital sódico 40 mg/Kg intraperitoneal, se

perfundió por el ventrículo izquierdo solución salina isotónica y posteriormente solución de formol al 10 % cuidando de ligar la aorta descendente y de seccionar la pared de la vena cava superior. Se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco con solución de formol. Después, en cortes frontales de 100 um de espesor, realizados por el método de congelación, se comprobó la posición de los electrodos y de las cánulas (Figs 9 y 10).

j) Grupo control con Epilepsia.

Con fines de comparación se agregó un grupo con EE en una estructura diferente al NC. Se utilizaron 4 gatos adultos en los cuales se realizaron todas las maniobras y etapas anteriormente descritas, con la única diferencia de que las cánulas de inyección de PB fueron implantadas en los núcleos AL de cada hemisferio cerebral.

k) Grupo control sin Epilepsia

Dos animales que se encontraban al final de las sesiones de registro basal, recibieron una microinyección de 25 ul de solución de NaCl 0.145 M. con pH de 7.2, en ambos NC, habiéndose realizado observación etológica inmediata, registro de la actividad eléctrica cerebral y de las presiones de palanca, antes y después de la inyección. Tres días después, se inyectaron a estos animales 25 ul de suspensión de PB a través de las mismas

cánulas implantadas en ambos NC, prosiguiéndose con las demás etapas de estudio ya descritas.

1) Tratamiento Estadístico y Representación Gráfica de los datos.

Los datos obtenidos en el CPP individualmente para cada animal, fueron promediados por grupo y por sesión. La significación estadística de las variaciones se estimó mediante análisis de varianza (cálculo de F), considerando significación cuando la probabilidad era del 5 % o menor para prueba de dos colas. Con fines de una representación gráfica más demostrativa de estos resultados, en las figuras 1 y 2 se muestra en las ordenadas una escala logarítmica adicionada de una constante ($1 + \log$ de las presiones de palanca en 10 minutos), con lo cual se logró reducir las dimensiones de las gráficas en sentido vertical mejorando en estética, y en las absisas, las sesiones sucesivas de experimentación en escala lineal.

Con el CPP, las latencias, expresadas en segundos, para pasar al compartimiento de castigo, fueron también promediadas por sesión y por grupo, dando cada media un punto experimental de la gráfica (ver fig. 8). La variación entre grupos fué también calculada por análisis de varianza (cálculo de F, con el mismo nivel de significación del 5 %) Se graficaron los datos expresando

las latencias en las ordenadas y las sesiones en las abscisas, ambas en escala lineal.

El estudio etológico se llevó a cabo agrupando las observaciones en conjuntos de 4 a 7 parámetros que tuvieran similitudes entre sí (ver Tabla II). Los parámetros de un mismo conjunto fueron analizados simultáneamente y comparados antes, durante, y después del período ictal, mediante la prueba de estimación de la Distancia Normalizada $DN = (\text{diferencia entre medias} / \text{desviación estándar})$. Posteriormente la significación estadística fué estimada mediante el cálculo de F:

$$F = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) / (n_1 \cdot n_2 / n_1 + n_2)$$

Los parámetros que variaron significativamente entre el período ictal y los períodos pre y post-ictales son los que configuran las tablas IV y V y son mostrados en las figuras 6 y 7.

TABLA II

PARAMETROS DE EVALUACION ETOLOGICA

I. MOTILIDAD EXTRINSECA

- 1.- Estar de pié
- 2.- Sentarse
- 3.- Acostarse
- 4.- Caminar
- 5.- Pisar fuerte

II. MOTILIDAD INTRINSECA

- 6.- Mover todo el cuerpo
- 7.- Mover la cabeza
- 8.- Mover la cola
- 9.- Mover las orejas
- 10.- Balancearse
- 11.- Extender miembros
anteriores
- 12.- Extender miembros
posteriores
- 13.- Postura constante

III. UNIDADES SENSORIALES

- 14.- Abrir los ojos
- 15.- Nictitar o parpadear
- 16.- Ptosis palpebral
- 17.- Midriasis
- 18.- Miosis
- 19.- Mirada fija
- 20.- Olfatear
- 21.- Saborearse

IV. UNIDADES VISCERALES

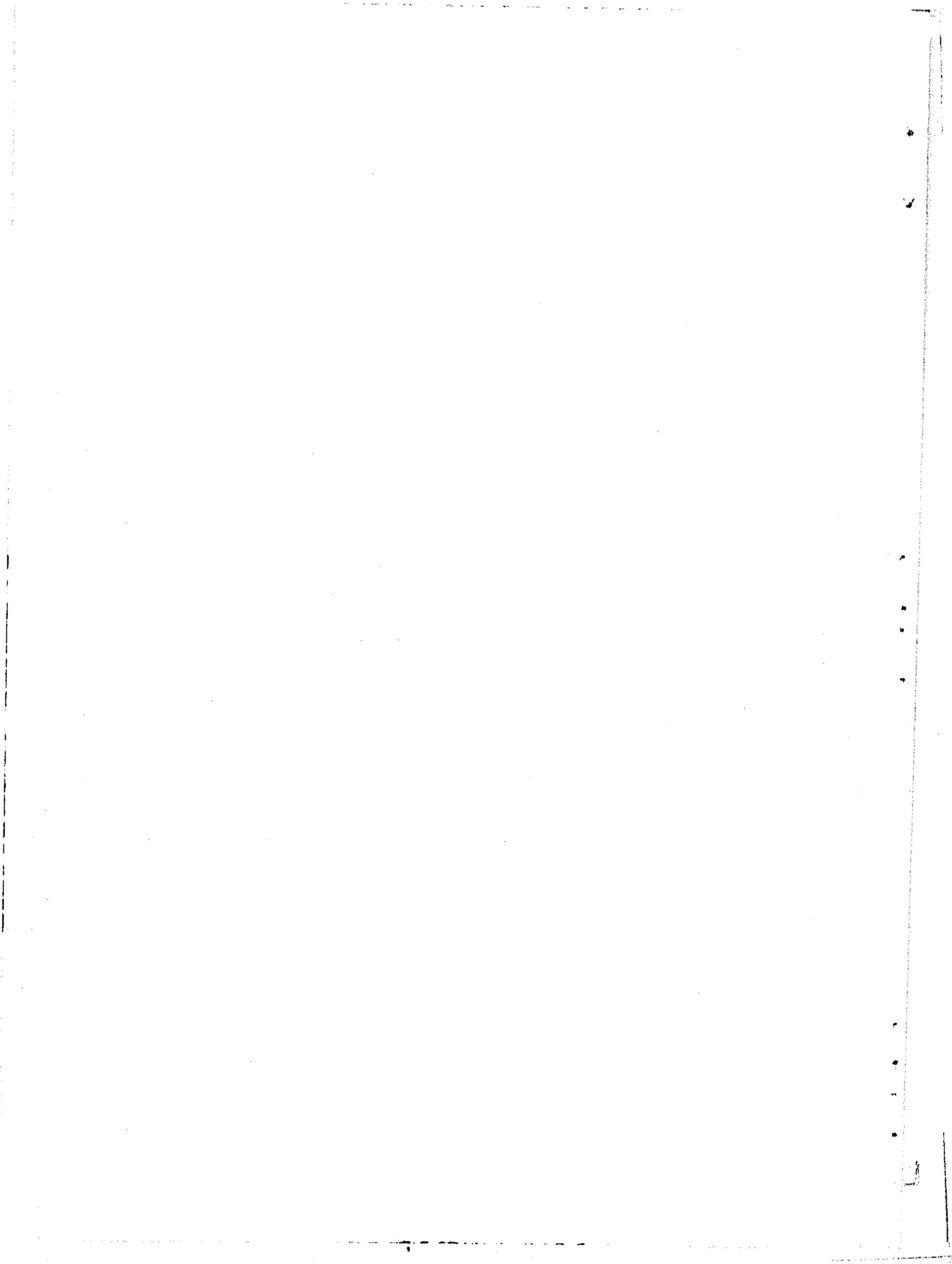
- 22.- Rumiar
- 23.- Deglutir
- 24.- Orinar
- 25.- Defecar

V. UNIDADES CONDUCTUALES

- 26.- Arañar
- 27.- Lamer
- 28.- Maullar
- 29.- Abrir la boca
- 30.- Sacar la lengua
- 31.- Convulsionar
- 32.- Tensar la nuca

VI. UNIDADES NEUROVEGETATIVAS

- 33.- Piloerección
- 34.- Taquipnea
- 35.- Vomitar
- 36.- Hipersalivación



RESULTADOS :

Atendiendo a los momentos en los que se realizaron las maniobras experimentales y al comportamiento de los animales durante la fase experimental, y con fines de ordenar y ubicar en el tiempo los hallazgos, facilitando así su discusión ulterior, se divide el tiempo de observación en los períodos siguientes:

Período I de adquisición del condicionamiento de presionar una palanca.- Incluyendo desde el momento en que se iniciaron las sesiones de entrenamiento hasta que se constataron menos del 10 % de variación en presiones de palanca en 3 sesiones consecutivas.

Período II, post-implantación de electrodos y cánulas.- Desde que se terminó la operación de implantación, incluye la recuperación post-operatoria, y hasta que los animales alcanzaron una frecuencia de presiones de palanca aproximadamente igual a la del final del período I durante 3 sesiones consecutivas.

Período III, el período ictal.- Se considera desde el momento en que se realizó la microinyección de PB en el NC o en el AL, e incluye todo el tiempo en el cual los animales presentaron espigas (*) en el NC, el AL y/o descargas generalizadas paroxísticas en el registro EEG, se acompañaran o no de crisis clínicas.

Período IV, post-ictal.- Desde el momento en que los animales dejaron de presentar crisis clínicas y ya no se observaron descargas paroxísticas y/o espigas en el EEG, hasta que se dió por terminado el tiempo de experimentación.

* Se define como espiga a toda onda electrográfica cerebral, de aspecto puntiagudo, con un voltaje del doble o mayor del de la actividad de base, y duración menor de 80 mseg.

Observaciones en el período I.- En general, después de 9-24 sesiones (\bar{x} = 20.1), los animales mostraron niveles de presión de palanca de 85 a 182 presiones/10 minutos. (\bar{x} = 118.3). La comparación de estos promedios de todos los gatos, indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Observaciones en el período II. Esta frecuencia, ya estable, de presiones de palanca, disminuyó considerablemente después de la implantación de las cánulas y de los electrodos, recuperándose posteriormente en las siguientes 4 a 7 sesiones (fig 1). Como puede observarse en esta figura, en efecto fué más importante cuando la implantación se realizó en la cabeza del NC.

Durante este período de registros basales, desde las 48 horas después de la implantación hasta la inyección de PB en los NC, la actividad eléctrica espontánea en la corteza cerebral estuvo formada por ondas de 6 a 10 Hz mezcladas con ondas más rápidas de 13 a 24 Hz, las cuales ocupaban un 70 % del registro. En ocasiones se presentaban ondas de 2.5 a 3 Hz que ocupaban el resto del tiempo. Se observaron, por lo tanto, ondas de la banda delta, theta, alfa y beta mezcladas.

En el NC, la actividad más constante estuvo dentro de la banda theta y las bandas alfa y beta (4 a 18 Hz), con

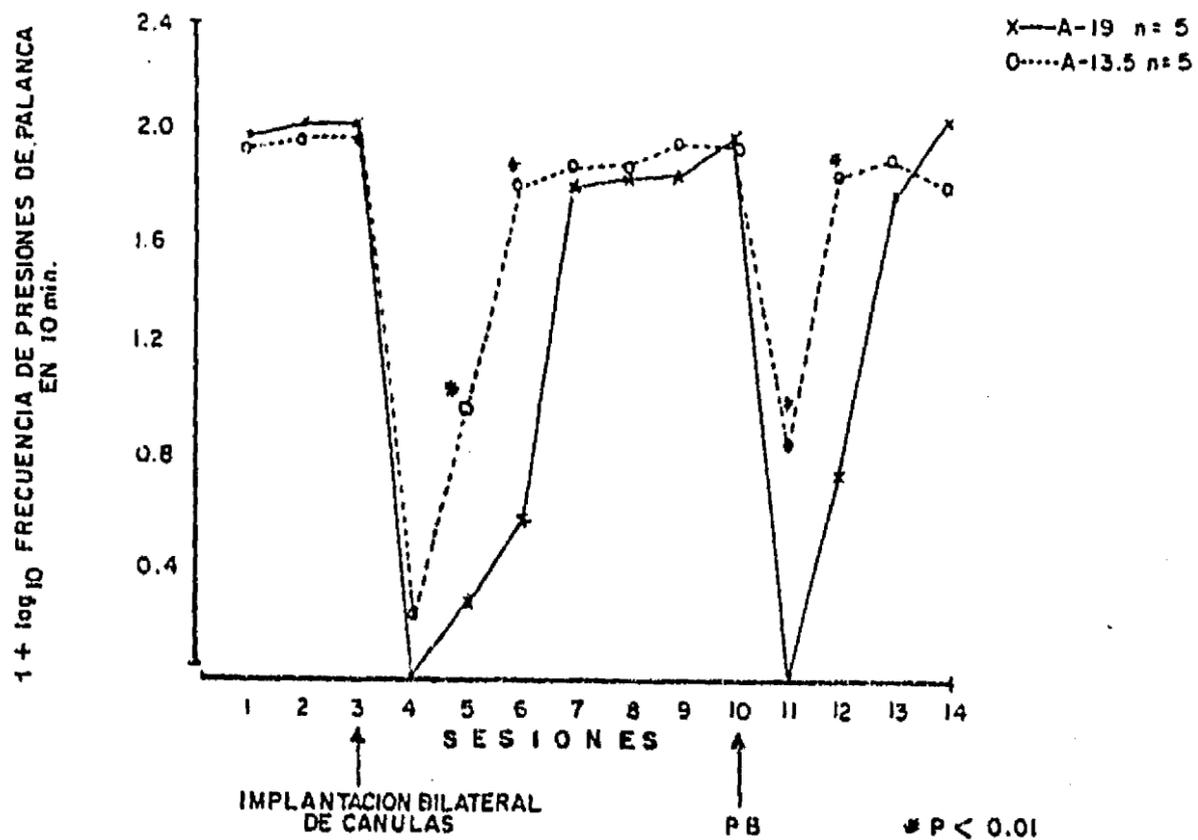


Fig. 1.- Efectos de la implantación de electrodos y cánulas, y de la inyección de PB en la cabeza (A=19) o en el cuerpo (A=13.5) del NC, sobre las presiones de palanca. En ordenadas: $1 + \log$ del # de presiones en 10 minutos. En abscisas: sesiones cotidianas durante todo el período de experimentación. Cada punto experimental representa la media de 5 gatos. Los asteriscos indican diferencias significativas.

voltajes de 10 a 40 uV, apareciendo en ocasiones algunas ondas de mayor voltaje (fig 4-A)

La actividad eléctrica fué muy similar en el NC, en el NCM y en la AL, En este período I, de registros basales, se registraron siempre en forma simultánea la actividad eléctrica y las presiones de palanca, no observándose modificaciones importantes y/o sistemáticas en la frecuencia o el voltaje de dicha actividad en los momentos en que el animal presionaba la palanca (fig 4-A)

La observación de los 36 parámetros etológicos (ver Tabla II) los cuales incluyen diferentes aspectos de motilidad extrínseca, motilidad intrínseca, observaciones de los órganos de los sentidos, fenómenos viscerales, conductuales y neurovegetativos, en este período, se considera como basal.

Observaciones en el período III, Ictal.- Con una latencia de 10 a 30 minutos de la microinyección de PB en ambos NC, los animales manifestaron los siguientes cambios etológicos que se expresan en las tablas IV y V. Al compararlos con las observaciones basales y aplicarles cálculos de distancia normalizada con análisis de varianza, se encuentran las diferencias que se resumen en las mismas Tablas IV y V, y en las figuras 6 y 7. Simultáneamente con esos cambios conductuales aparecen descargas de espigas, las cuales aparecieron inicialmente en el NC, primero en forma aislada y gradualmente se fueron haciendo continuas, generalizándose a la CSM, AL y

NcM, configurando también complejos punta-onda y polipunta-onda de frecuencias variables (ver fig 3-B, 3-C, 4-B y 4-C).

Desde el momento en que aparecieron las espigas en forma aislada en el NC los animales dejaron de presionar la palanca para obtener leche. Este efecto persistió durante todo el tiempo en que se presentaban dichas espigas y/o los complejos punta-onda o polipunta-onda en el registro EEG, que fué de 12 a 72 horas, y además fué significativamente más acentuado en los animales que recibieron inyección de PB en la porción anterior del NC (A=19) que en los que la recibieron más dorsalmente (A=13.5) (ver figs 1 y 2). La presencia simultánea de crisis clínicas, cambios conductuales y espigas u ondas paroxísticas en el EEG, fué considerada la característica más distintiva del período ictal, el cual duró también en todos los animales entre 24 y 72 horas.

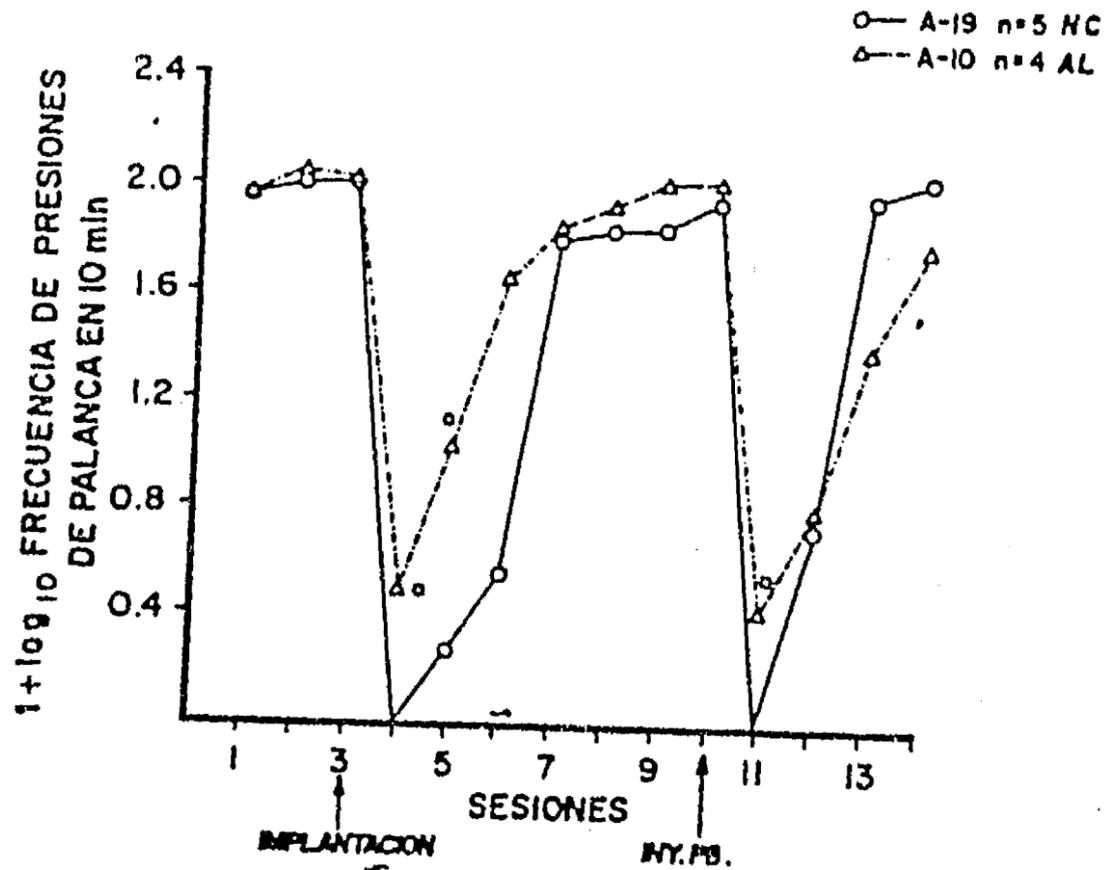


Fig 2.- Efectos de la implantación de electrodos y cánulas, y de la inyección de PB en los núcleos AL, comparados con el efecto de las mismas maniobras sobre la cabeza del NC. Escalas de ordenadas y absisas como en la figura 1. Los asteriscos también señalan diferencias estadísticamente significativas en los dos efectos.

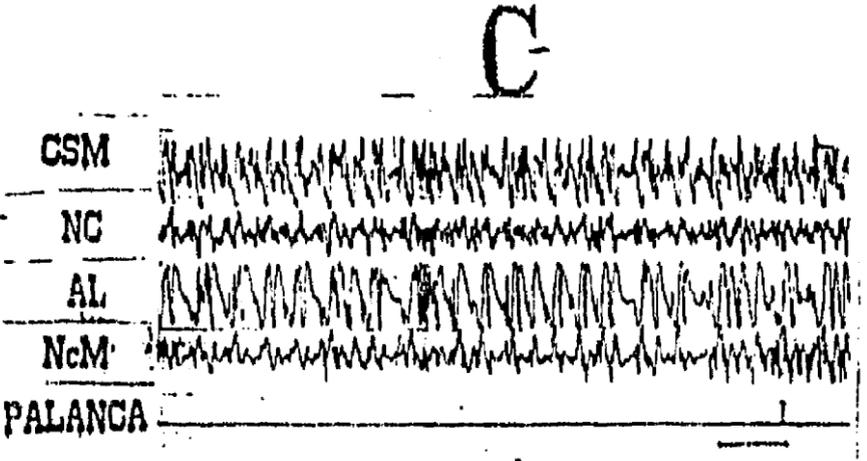
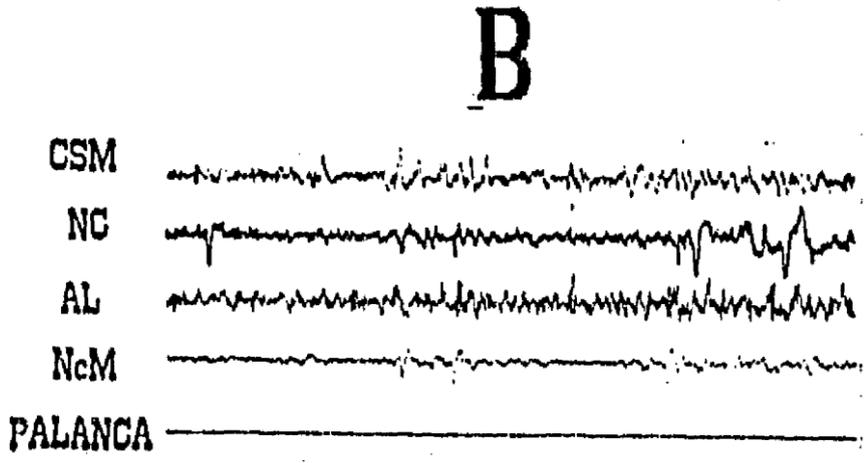
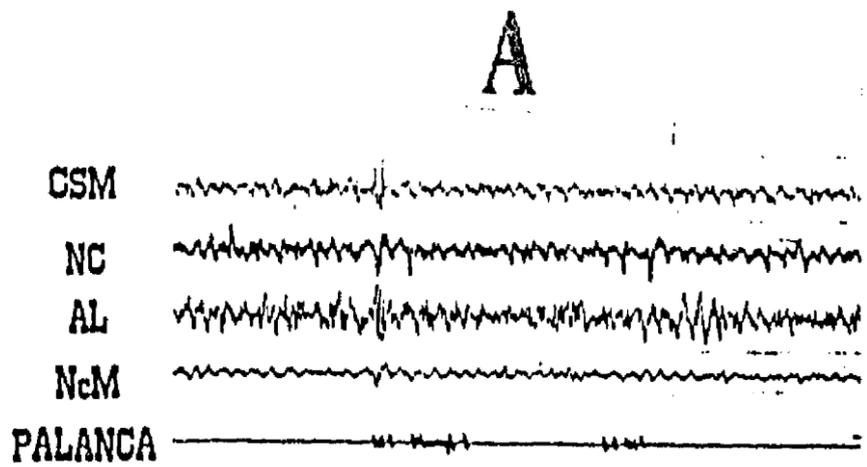


Fig 3.- A) Registro basal de la actividad EEG de un gato que recibió una microinyección de PB en ambos NCs. Nótese en el trazado inferior el registro de las presiones de palanca. B) Registro que muestra el inicio de las espigas en el NC, 10 min. después de la inyección de PB. Nótese la ausencia de presiones de palanca. C) Descargas generalizadas de espigas y de complejos paroxísticos que se observaban durante las crisis clínicas. Es obvio que tampoco aquí hay presiones de palanca.
 CSM=Corteza Sensitivo-motora, NcM=N. Centralis-Medialis talámico, AL=N. Amigdalóideo lateral, NC=N. Caudado, PALANCA=Presiones de palanca,

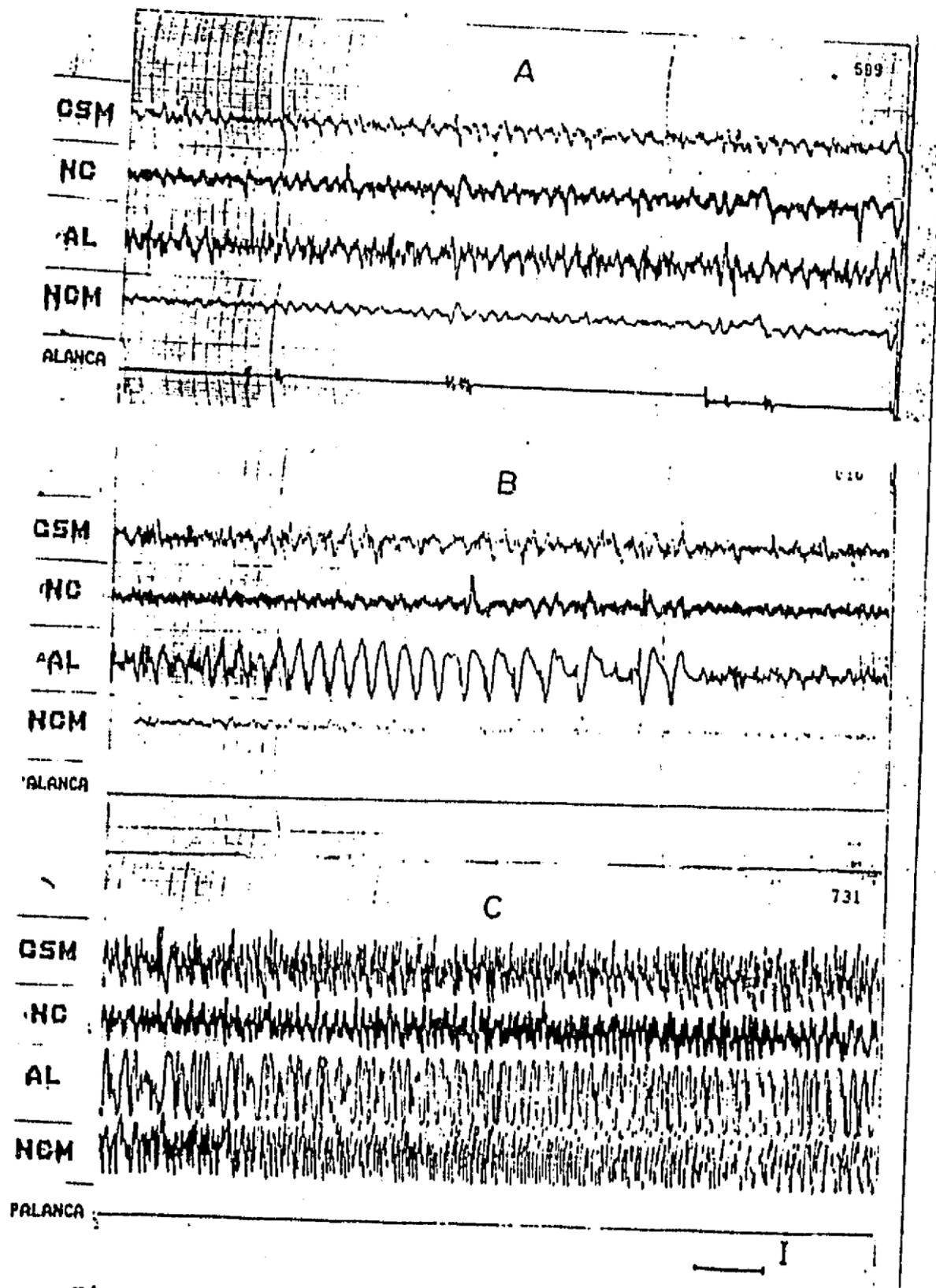


Fig. 4.- Registros EEG de un gato que recibió 25 ul. de PB en ambos núcleos AL: De control (A), 15 minutos después de la inyección (B), y 30 minutos post-inyección (C). Siglas y leyendas como en la figura 3. Nótese las similitudes con la propia figura 3.

TABLA IV
 RESUMEN DE DATOS SIGNIFICATIVOS DE EVALUACION ETOLOGICA
 FOCO EPILEPTOGENICO EN NUCLEOS CAUDADOS

BASAL	EN FASE ICTAL	POST-ICTAL
I. MOTILIDAD EXTRINSECA		
ESTAR DE PIE		ESTAR DE PIE
	SENTARSE	
CAMINAR		CAMINAR
II. MOTILIDAD INTRINSECA		
MOVER LA CABEZA		MOVER LA CABEZA
	BALANCEARSE	
MOVER LA COLA		MOVER LA COLA
	POSTURA CONSTANTE	
EXTENDER LOS MIEMBROS ANTERIORES		
EXTENDER LOS MIEMBROS POSTERIORES		
III. UNIDADES SENSORIALES		
OLFATEAR		OLFATEAR
	MIDRIASIS	
	MIRADA FIJA	
		PTOSIS
		SABOREAR
IV. UNIDADES VISCERALES		
	DEGLUTIR	
	ORINAR	
	DEFECAR	

V. UNIDADES CONDUCTUALES

LAMER

LAMER

SACAR LENGUA

MAULLAR

CONVULSIONAR

VI. UNIDADES NEURO-VEGETATIVAS

PILOERRECCION

TAQUIPNEA

VOMITO

SIALORREA

Nota: Ver fig 6

TABLA V.

RESUMEN DE DATOS SIGNIFICATIVOS DE EVALUACION ETOLOGICA
FOCO EPILEPTOGENICO EN NUCLEOS AMIGDALOIDEOS LATERALES

B A S A L	EN FASE ICTAL	POST-ICTAL
I. MOTILIDAD EXTRINSECA		
CAMINAR		CAMINAR
	SENTARSE	
PISAR FUERTE		PISAR FUERTE
II. MOTILIDAD INTRINSECA		
MOVERSE		MOVERSE
MOVER OREJAS		MOVER OREJAS
	BALANCEARSE	
EXTENDER LOS MIEMBROS ANT.		EXTENDER LOS MIEMBROS ANTS.
	POSTURA CONSTANTE	
III. UNIDADES SENSORIALES		
	PTOSIS	
	MIDRIASIS	
	MIRADA FIJA	
OLFATEAR		OLFATEAR
IV. UNIDADES VISCERALES		
	DEGLUTIR	
	ORINAR	
	DEFECAR	

V. UNIDADES CONDUCTUALES

ARAÑAR

ARAÑAR

ABRIR LA BOCA

ABRIR LA BOCA

CONVULSIONAR

VI. UNIDADES NEURO-VEGETATIVAS

TAQUIPNEA

VOMITO

SIALORREA.

Nota: Ver la figura No.7.

ETOLOGIA FOCO EN NC

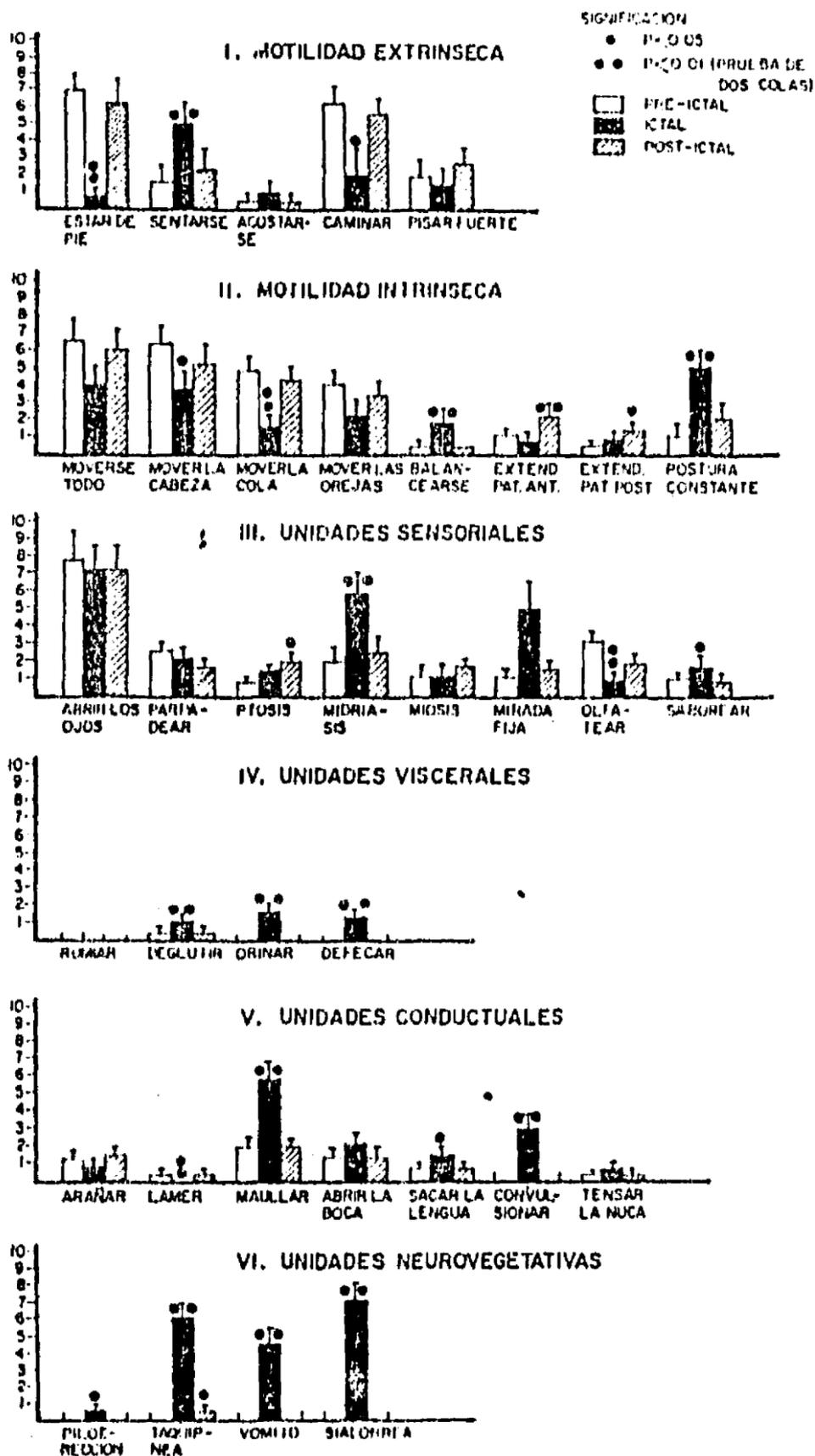


Fig 6. Resultados de la evaluación etológica en 6 gatos con foco epileptogénico en ambos NCs.

ETOLOGIA FOCO EN AL

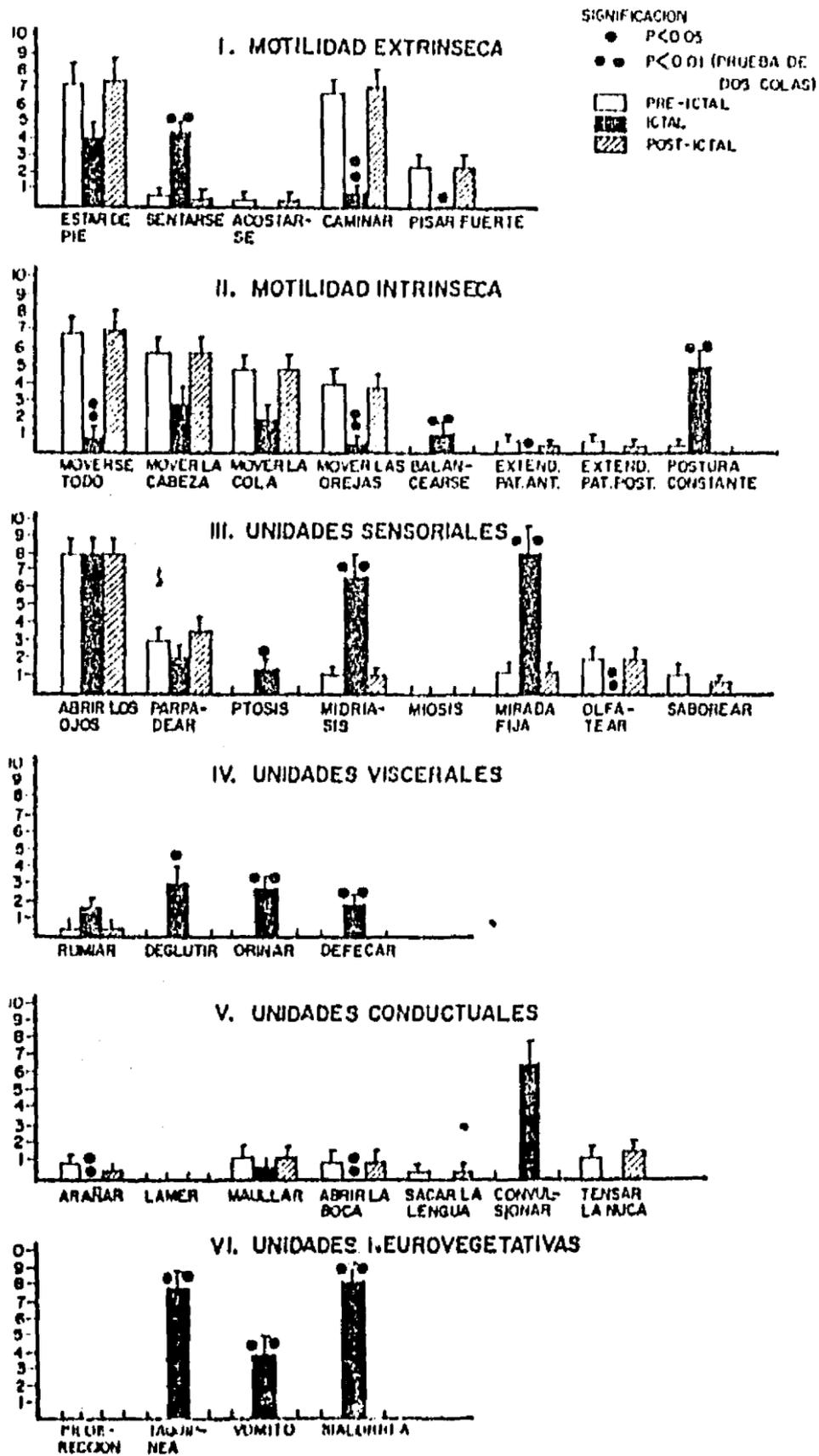


Fig 7. Resultados de la evaluación etológica de 4 gatos con foco epileptogénico en ambos AL.

Observaciones en el período IV, post-ictal.- En un lapso de 24 a 72 horas, los animales evolucionaron gradualmente hacia las condiciones basales, tanto electrográficas como de presiones de palanca (ver figs 1, y 2). Se nota que las descargas paroxísticas fueron presentándose con intervalos progresivamente mayores y su duración era cada vez menor hasta desaparecer totalmente. Pasado este tiempo, en ningún caso volvieron a observarse espigas aisladas o localizadas al NC.

Condicionamiento de Provención Pasiva.- En la figura 8 se muestra la evolución de las latencias para pasar al compartimiento de castigo, de los animales del grupo condicionado sin epilepsia, y de los que fueron condicionados en el período ictal por inyección de PB en los NC o los AL. Aquí se puede observar que virtualmente no hay diferencia para los grupos en la sesión de prueba y en la primera sesión de prueba de retención. A partir de esa sesión se observa una extinción más rápida del condicionamiento, marcada por una disminución progresiva de las latencias, en el grupo sin epilepsia, y la extinción es notablemente más lenta en los animales con inyección de PB en los NC.

Aplicando la prueba del cálculo de F de análisis de varianza los promedios de latencias, para cada sesión y cada grupo, encontramos alta significación estadística entre el grupo con PB en los NC y el grupo sin epilepsia a

partir de la 3/a sesión de prueba de retención. De este modo, la diferencia esencial observada en este tipo de condicionamiento, fué la extinción, marcadamente más lenta en los animales con inyección de PB en los NC.

Grupos Controles.- Uno de los gatos a los que se aplicó una inyección de 25 ul de solución isotónica de NaCl en ambos NC, maulló en 3 ocasiones en períodos de 10 a 15 segundos, durante los 15 primeros minutos post-inyección. El otro animal no presentó cambio alguno, ya sea conductual, electrográfico, o en las respuestas condicionadas.

Las observaciones en los 4 gatos a los cuales se les inyectó 25 ul. (6000 UI) de PB en ambos núcleos AL, se incluyen en las figuras 4, 7 y 8, y en la tabla V.

Resumiendo las diferencias encontradas entre estos gatos y los que recibieron PB en los NC, mencionaremos:

a) En el aspecto etológico en general, y en especial en el tipo de crisis epilépticas originadas hay marcadas similitudes entre los 2 grupos. Las pequeñas diferencias existentes fueron tan particulares que no fué posible detectarlas con nuestro método de evaluación.

b) El efecto sobre el condicionamiento de presiones de palanca fué también inhibitorio, un poco menos intenso que el observado en los animales con PB en la cabeza del

NC (A=19), pero mayor que el del grupo con inyección de PB en una porción menos rostral del NC (A=13.5) (ver figs. 1, 2 y 5).

c) Desde el punto de vista electrográfico hay también marcadas similitudes entre los animales con PB en los AL y los que recibieron la inyección de esta sustancia en la cabeza y en el cuerpo de los NC, sobre todo cuando se presentan las descargas generalizadas. Estas similitudes incluyen tipos de grafoelementos y secuencias de su aparición, duración y aspecto de sus descargas, curso temporal y tipo de crisis (ver figs. 3 y 4, 6 y 7 y Tablas IV y V)

d) Sobre el condicionamiento de prevención pasiva, se observa que la inyección de PB en los núcleos AL no produce efectos significativamente diferentes en la primera sesión de prueba en comparación con los controles sin epilepsia, y posteriormente la pendiente de extinción del condicionamiento es un poco menor que en los animales sin epilepsia, pero ligeramente mayor que en los animales con PB en la cabeza de los NC (ver fig 8).

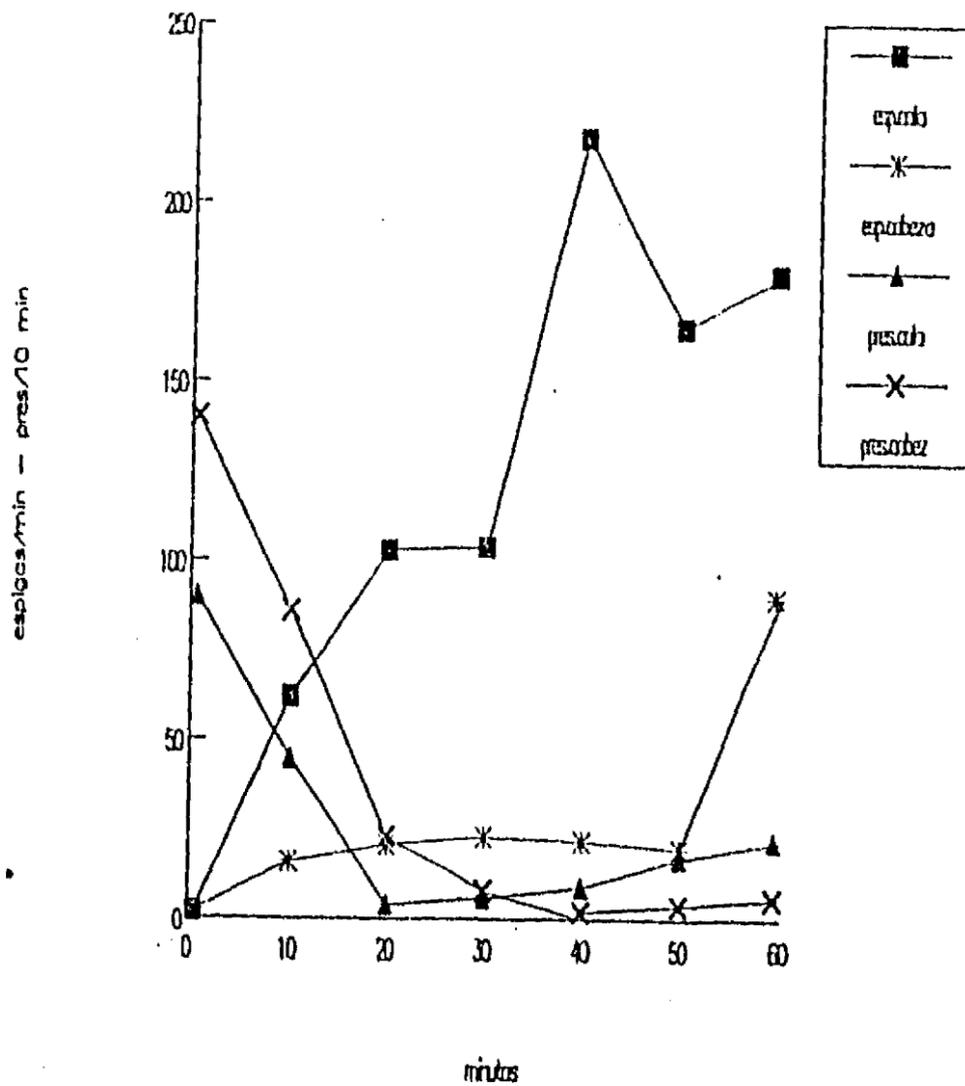


Fig 5.- Gráfica de la relación entre la frecuencia de presiones de palanca (ordenadas) y la frecuencia de espigas epilépticas (absisas) en un gato que recibió 25 ul. de PB en la cabeza del NC (A=19), y otro que recibió una inyección igual en el cuerpo del mismo NC (A=13.5), los datos fueron tomados durante el período ictal.

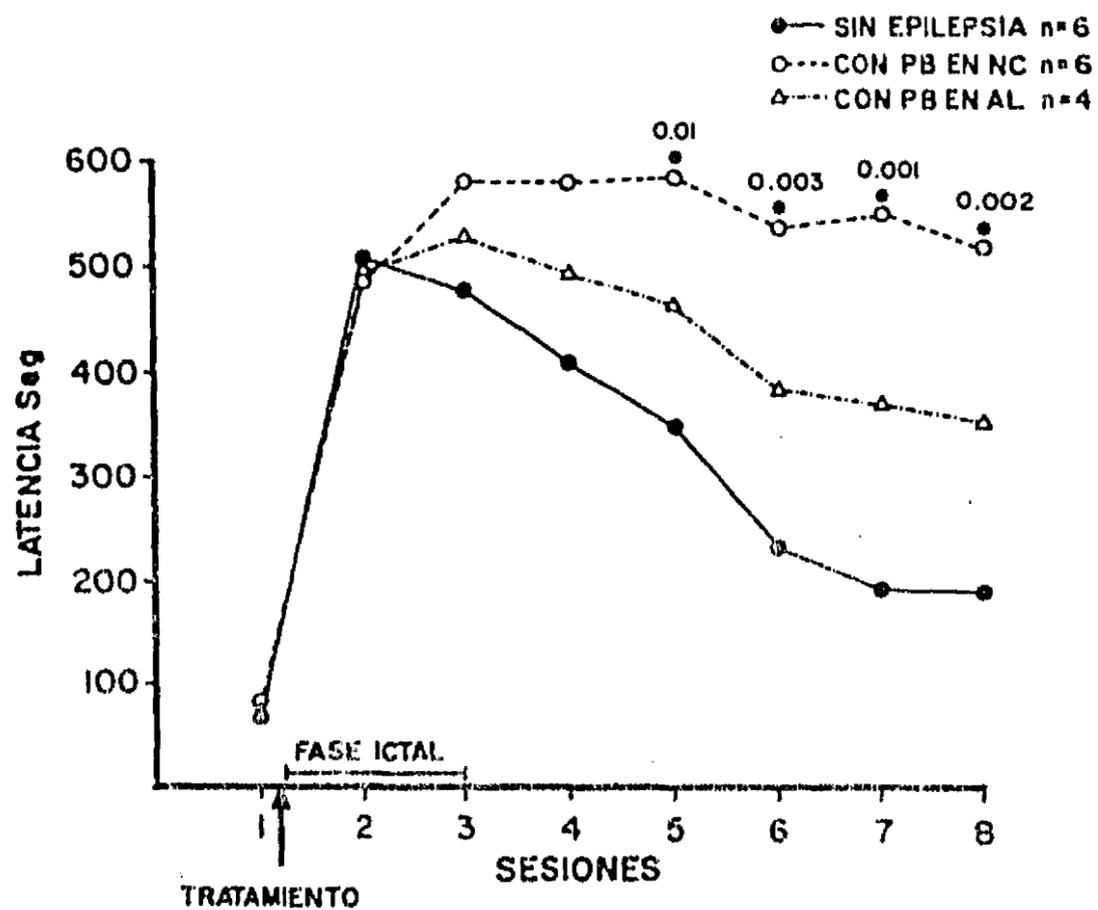
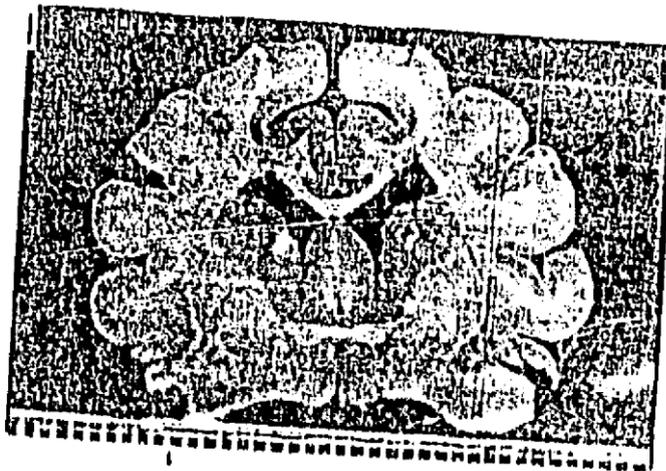


Fig. 8.- Gráfica del curso temporal de las latencias para pasar al compartimiento de castigo en 3 grupos de gatos: sin epilepsia, con PB en la cabeza de los NC y con PB en ambos AL. En ordenadas: latencias en segundos, en abscisas: sesiones consecutivas. Nótese la extinción más lenta en los animales con foco epileptogénico en los NC.

A



B

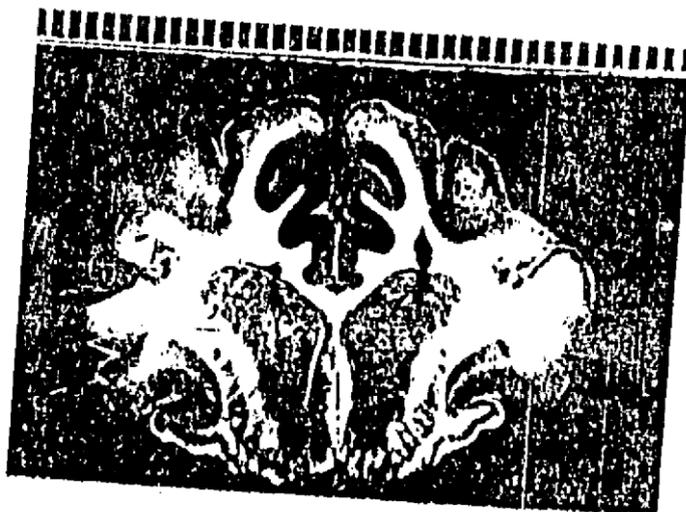


Fig 9.- Cortes histológicos mostrando los sitios de inyección de PB en ambos NCs. A) En el Cuerpo (A=13.5), B) En la Cabeza (A=19)

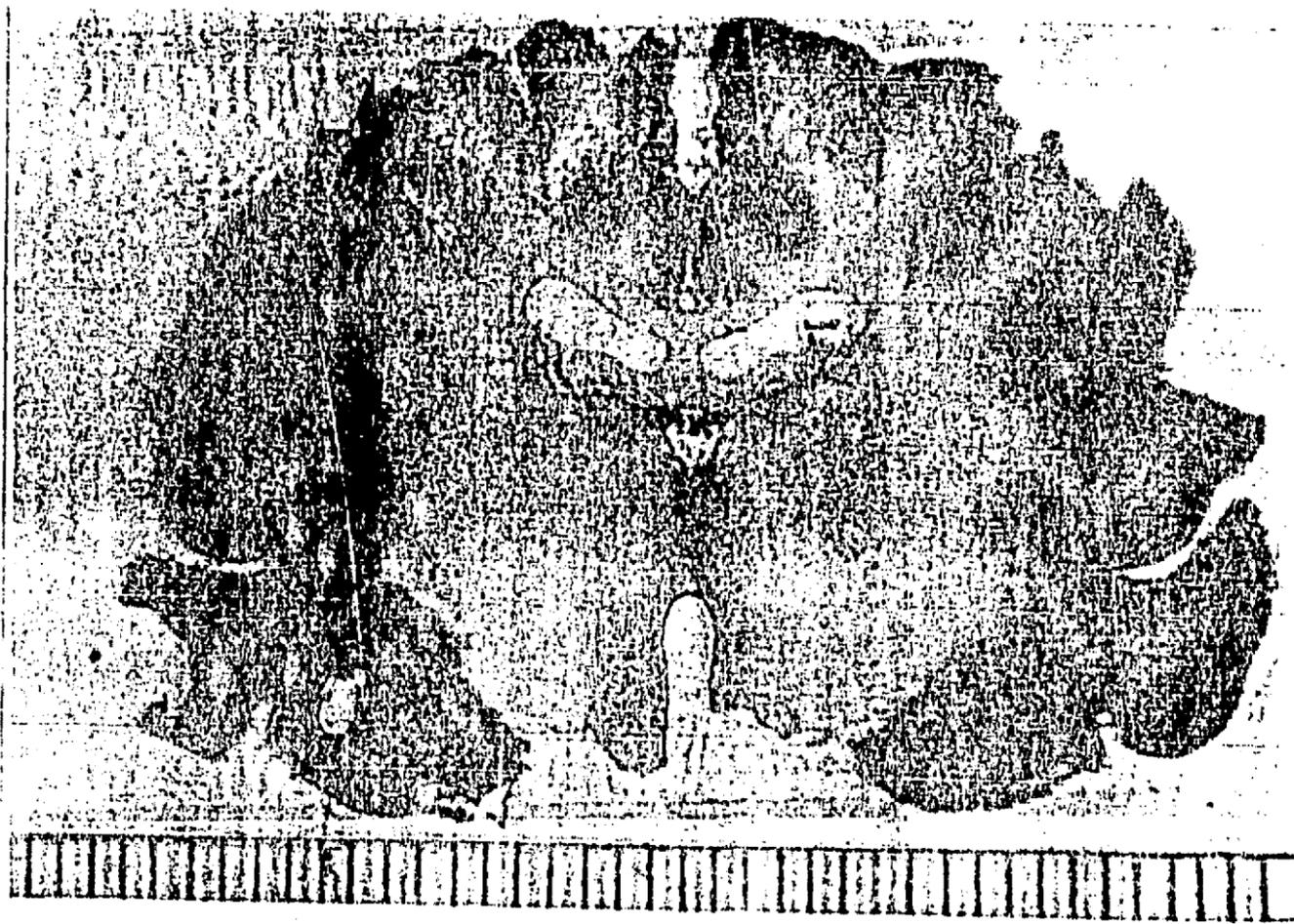


Fig 10.- Corte histológico mostrando el sitio de inyección de PB en el Nucleo Amigdaloides lateral (A=10)

DISCUSION

En primer lugar, el tipo de fenómenos clínicos, conductuales y electrográficos que se produjeron en los gatos como consecuencia de la inyección de PB en el NC o en la AL, cumplen los requisitos esenciales para que se considere el fenómeno como epiléptico (ver anexo I), esto es, se produjeron perturbaciones intermitentes del sistema nervioso, que se manifestaron por signos conductuales paroxísticos recurrentes y disritmias paroxísticas en el EEG. De este modo se puede afirmar que, efectivamente, se produjo Epilepsia en los animales del grupo experimental.

La producción de manifestaciones epilépticas por la generación de un foco epileptogénico experimental (FEE) en cualquier sitio del SNC, parece seguir un mecanismo genérico, esencialmente igual en todos los casos, matizado sólo por sus manifestaciones externas clínicas, por el tipo de conexiones aferentes y eferentes del conjunto neuronal donde se produce el FEE, la citoarquitectura y los circuitos locales, así como el tipo de neurotransmisores y neuroreguladores predominantes.

Dicho mecanismo genérico puede sintetizarse de la manera siguiente: las células epilépticas del FEE presentan unas intensas despolarizaciones lentas llamadas "cambios despolarizantes," las cuales parecen ser debidas a modificaciones intrínsecas transitorias en la

permeabilidad de la membrana del soma o de las dendritas de dichas células (128). Simultáneamente con esas despolarizaciones aparecen en los axones descargas de potenciales de acción repetitivos a muy alta frecuencia, entre 300 y 500 Hz, con voltaje decreciente en cada descarga.; estos trenes de potenciales de acción, según se ha observado, coinciden con las llamadas "espigas epilépticas" registradas en el electrograma de superficie (ya sea EEG, Electroencefalograma, o registro de profundidad con macroelectrodos)

Por otra parte, es evidente que estos trenes de potenciales de acción, los cuales se disparan con despolarizaciones aún por debajo del umbral de excitación celular, cambian el patrón de descarga eferente de las "células epilépticas", esto se menciona como un factor que propicia el hecho de que las células se estimulen recíprocamente por pares, sincronicen su actividad, liberen grandes cantidades de su neurotransmisor en las terminaciones axónicas, y posiblemente también generen otros caminos de activación hacia otras áreas del sistema nervioso (147).

Por último, las células epilépticas se comportan como "desinhibidas", ya que en ellas se pierde la secuencia normal de un PPSE seguido por un PPSI que limita en el tiempo la descarga de una célula al ser excitada. El PPSI probablemente resulta de la inhibición recurrente (GABAérgica en el encéfalo) la cual tiende a desaparecer

en las células epilépticas, posiblemente por el efecto anti-GABA del agente epileptogénico, en especial de la Penicilina.

El mecanismo por el cual la actividad epiléptica localizada a las células del FEE se transforma en un proceso ictal (propagado a distancia, autosostenido y acompañado de manifestaciones clínicas) es muy complejo; pero seguramente es causado por la concurrencia de varios fenómenos tales como la aparición de descargas prolongadas de potenciales de acción antidrómicos generados en las terminaciones axónicas de esas células. Esto posiblemente como consecuencia de la gran liberación de neurotransmisor excitador, así como por cambios en las concentraciones de K^+ y de Ca^{++} en el microambiente celular (128).

Otro factor es la posible generación de espigas en las dendritas, probablemente resultante de un aumento en la permeabilidad de la membrana al Ca^{++} (6,163), esas espigas mantienen en estado de excitación iterativa (despolarizando alternadamente al soma y al axón). En ocasiones, otro factor es la supresión, de intensidad creciente, de mecanismos inhibitorios difusos que, a medida que van cobrando importancia, se van manifestando en forma más ostensible, generando una oscilación entre el fenómeno excitatorio y el inhibitorio. Esta oscilación

termina dando fin a la crisis al predominar los mecanismos inhibitorios(48).

Un ejemplo de los fenómenos ictales se observa en las crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, las cuales se inician bruscamente con fenómenos eminentemente excitatorios manifestados en las polipuntas de voltaje creciente en el EEG y la convulsión tónica generalizada. Segundos después pueden aparecer signos de inhibición que alternan con los previos de excitación, caracterizando la fase clónica. En esta fase se observan, en efecto, contracciones y relajaciones musculares sucesivas que coinciden con manifestaciones EEG también sucesivas de polipuntas y de ondas lentas. Las ondas lentas van teniendo cada vez mayor duración y mayor frecuencia de aparición en relación con las polipuntas (51,52), y el final de la crisis es marcado por una relajación muscular brusca y generalizada y la desaparición de toda actividad paroxística en el EEG, además de otras manifestaciones como apnea pasajera, movimientos de los ojos, que configuran un estado similar al sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) según Fernández Guardiola y cols.(52). Estos fenómenos postcríticos inmediatos son probablemente signos del predominio de una inhibición generalizada actuando en diferentes puntos del SNC, inhibición que también probablemente fué desencadenada por

los fenómenos excitatorios iniciales que generaron la crisis.

La pérdida ictal de la conciencia, es otro aspecto muy importante a discutir en relación con la epilepsia tanto experimental como clínica. Se manifiesta esencialmente por una reactividad nula a los estímulos sensoriales externos con pérdida total de expresiones conductuales. En el ser humano se constata a posteriori que durante los episodios ictales no se memorizan las experiencias vividas en esos momentos. Debido a que los eventos electrofisiológicos ictales invaden grandes áreas corticales y subcorticales, incluyendo a la Formación Reticular Mesencefálica (Ver Figuras 3 y 4) se propone que de acuerdo al símil de la "línea ocupada" el conmutador centroencefálico y sus extensiones están "ocupadas" y por tanto no se puede analizar la información sensorial, ni tampoco generar conductas volitivas, y menos aún memorizar las experiencias. En los períodos ictales (y esto es importante para la discusión ulterior) el animal y el humano pierden sus funciones de la vida de relación, esenciales para la ejecución, por ejemplo, de una respuesta condicionada motora (RCM).

A continuación se discute el posible significado de las observaciones, siguiendo el orden de los períodos enumerados en el capítulo de resultados (ver pags 16 y 17). Una vez reconocido que sí se puede aceptar que la inyección intra-cerebral de PB en el NC o en el AL produce

focos epileptogénicos, se procede a discutir los efectos sobre el aprendizaje. A este respecto se debe de mencionar que el condicionamiento de presionar una palanca había sido establecido previamente a la generación del foco epileptogénico por lo que las observaciones realizadas en este trabajo no se refieren al período de adquisición de la respuesta condicionada. La implantación de cánulas y de electrodos fué realizada después de que se observó ya una frecuencia estable de presiones de palanca y la creación del foco epileptogénico se llevó a cabo después de otro período de entrenamiento ulterior. De este modo, el efecto de la epilepsia experimental producida por la inyección de PB en el NC que se analizó, es sobre la ejecución de la respuesta condicionada previamente adquirida y posiblemente con sobreentrenamiento. Por consiguiente los efectos son sobre los mecanismos de mantenimiento de respuestas condicionadas motoras.

Resulta un tanto problemático explicar la casi completa abolición de las repuestas de presionar la palanca en las 2 o 3 sesiones inmediatamente posteriores a la implantación de cánulas y electrodos (período II), lo que ha sido informado por otros autores (17,19,124). Sin embargo el efecto ocurrió tanto en los animales en los cuales se implantaron electrodos y/o cánulas en el NC y también se observa si la implantación se realiza en la Amígdala (Ver Figuras 1 y 2). Por lo anterior es difícil aceptar que la posible lesión del NC sea la principal

causa de esta abolición de respuestas condicionadas, tampoco el efecto anestésico, ya que los gatos no presionan la palanca días después que el animal ha recuperado su estado de vigilia, 48 horas después de la implantación, y cuando ya no se observan signos de actividad de barbitúricos en el registro EEG (133,151). La explicación que parece más aceptable es que en este período, el cerebro del animal recibe un influjo muy importante de estímulos somestésicos, tanto propioceptivos como cutáneos, algunos de los cuales pudieran llegar a ser nociceptivos, como consecuencia de la cicatrización aún incompleta, de las heridas quirúrgicas y de la presencia de una pieza extraña de acrílico sobre la bóveda craneana, además de la posible sensación de astenia y malestar general que frecuentemente se experimenta después de cualquier anestesia general o intervención quirúrgica. En estas condiciones, la integración polisensorial juzgada necesaria para llevar a cabo la ejecución de las RCMs (21) está siendo ocluida, inhibida o "distráida" por esta estimulación somestésica post-operatoria concomitante.

Sin embargo es importante mencionar que los animales con cánulas implantadas en la porción anterior del NC mostraron una mayor disminución de las respuestas, comparadas con los que las recibieron en la porción del cuerpo del NC (Ver Figura 1), diferencia que resultó ser estadísticamente significativa al nivel de $P < 0.01$. Esta persistencia de supresión de RCM puede ser la

manifestación de los efectos de inhibición interna originados por la estimulación local de neuronas de tamaño mediano GABAérgicas, las cuales, según Ribak, no son igualmente abundantes en todas las porciones del NC (134), o bien por la lesión predominante de células excitadoras cuya distribución también es desigual en la extensión total tri-dimensional del NC. Debemos aclarar, no obstante, que ésto no constituye una prueba directa de que la cabeza del NC sea principalmente inhibidora y el cuerpo principalmente excitador ya que estamos viendo el efecto de la introducción de cánulas en dos sitios muy localizados del núcleo solamente, y el efecto podría resultar tanto por incremento de inhibición o por menor excitación. Lo único que se puede afirmar en este sentido es que hay diferente proporción de neuronas inhibidoras en la región de las coordenadas A=19, L=4 y V=+4.5, en comparación con la región de las coordenadas: A=13.5, L=4 y V=+4.5. Además, extrañamente, estos efectos no pudieron ser detectados en la actividad eléctrica espontánea del NC o de otros núcleos en el análisis visual de los trazados durante este periodo. Por supuesto, la técnica puede ser no adecuada para registrar dichos cambios.

Durante el periodo II, (Ictal), se observó una supresión de la respuesta de presionar la palanca significativamente mayor en los animales con foco epileptogénico en la porción anterior del NC, supresión que persistió durante el periodo ictal, mientras los

animales presentaban descargas electrográficas y crisis clínicas (ver fig. 3), pero que se inició cuando aparecieron las primeras descargas electrogénicas en el NC, sin ninguna otra manifestación.

La supresión de RCs puede ser por el efecto irritante directo de la PB sobre las sinapsis, provocando los llamados "cambios despolarizantes" que se observan en los somas y dendritas, descritos anteriormente, así como por la descarga repetitiva de potenciales de acción a muy alta frecuencia observada en los axones que parten de las células del foco epileptogénico (128,162), a lo anterior se agrega el posible bloqueo de la inhibición recurrente GABAérgica que propicia la sincronización de la actividad de grandes conglomerados de neuronas, y la propagación de sus descargas a regiones distantes, originando el desarrollo de descargas generalizadas que se registran en el EEG y las crisis clínicas, eventos ambos que caracterizan la fase ictal de los fenómenos epilépticos. Por otra parte, los eventos electrofisiológicos epilépticos, al desorganizar la actividad eléctrica normal, de hecho, intensifican los impulsos eferentes del NC y posiblemente estos impulsos "desorganizados" sigan tanto las vías piramidales y extrapiramidales para producir convulsiones, como las vías al Hipotálamo o a la Formación Reticular del Tallo Cerebral, manifestándose en

intensas crisis viscerales con vómitos, hipersalivación, micción, defecación, etc.

La supresión de las RCIs de presionar una palanca puede obedecer a:

a) Bloqueo del ingreso de la información sensorial al NC o de su integración en el mismo, producido por los cambios despolarizantes sinápticos o las descargas axónicas repetitivas de alta frecuencia en el mismo núcleo.

b) Bloqueo de la ejecución de las respuestas por la intensificación de los impulsos eferentes y la invasión por los fenómenos epileptogénicos de otras vías de expresión motora o de control visceral.

El hecho de que en el período IV post-ictal, el animal recupere su nivel basal de frecuencia de presiones de palanca, indica que la interrupción de la actividad eléctrica del NC y los trastornos pasajeros en la integración de la información que ocurren durante el período ictal, no producen efecto definitivo alguno sobre los engramas ya establecidos (Ver Figs.1 y 2).

Aún más, durante la interrupción epileptogénica otro tipo de engrama parece establecerse con mayor fuerza, engrama que se establece en el Condicionamiento de Prevención Pasiva (CPP). En este caso es muy notorio el hecho de que los animales con epilepsia originada en el NC y que tuvieron la sesión de adquisición durante el período ictal, (fase III), muestran un comportamiento similar a

los controles, pero la extinción de ese CPP es significativamente más lenta comparada con los controles (ver Fig. 8). Para explicar este hecho, se menciona que es muy probable que todos los animales aún con el foco epileptogénico en el NC descargando, hayan percibido e integrado la información inducida por los choques eléctricos en las patas estando en un momento vigil, ya que todos manifestaron los maullidos característicos de la percepción nociceptiva. En este caso, las sensaciones y percepciones, muy posiblemente desagradables, que ocurren con las descargas epilepticas ictales, se asociaron actuando como señales intensamente reforzadoras. Se puede también suponer que el incremento de las descargas neuronales y los cambios despolarizantes lentos que ocurren en el NC, favorecieron el establecimiento más sólido de los mecanismos de inhibición conductal necesarios para la respuesta de inhibición pasiva condicionada. La observación de que los gatos con epilepsia en AL presenten aprendizaje y extinción no significativamente mayores que los controles, señala que en este tipo de condicionamiento, el NC tiene una acción específica más notoria que la amígdala cerebral (Ver Fig. 8).

Atendiendo a los resultados de las observaciones etológicas, descritos en el presente trabajo, se puede comentar que el tipo de crisis epilépticas observadas en los animales con foco epileptogénico generado por PB en el

NC, son similares al de las llamadas Crisis Parciales de Sintomatología Compleja del humano. ya que presentan manifestaciones motoras convulsivas a menudo localizadas en una hemicara, fenómeno de tipo conductual de miedo y huida, indiferencia a los estímulos sensoriales externos (pérdida de la conciencia?) e intensas manifestaciones viscerales como vómito, hipersalivación, micción y defecación. El hecho de que las crisis en los animales con foco en el NC sean muy similares a las que se observan en los animales con foco en AL (ver tablas IV y V y figuras 6 y 7) se propone que resulta de que las vías de expresión de la actividad epiléptica son similares en ambos casos, ya que, como se pudo observar en los registros electrográficos, la actividad epiléptica del NC se propaga fácilmente al complejo amigdalino y viceversa, muy posiblemente a través de las conexiones existentes entre la cola del NC y la Amígdala (144). Existe también la posibilidad de que las profusas conexiones recíprocas que se describen entre las diversas estructuras del Sistema Límbico, del Tálamo y de los Ganglios Basales (30,36,39,44,58,81,90,108,111), hagan posible que cualquiera de estos puntos donde se origine alguna actividad epiléptica, dé lugar a la activación en cadena de todas estas estructuras, produciendo manifestaciones

clínicas muy similares en todos los casos, lo que se describió como "Epilepsia del Lóbulo Temporal" (36).

Tanto en los cambios etológicos observados durante el período ictal como en la ejecución de la respuesta condicionada de presionar la palanca y en la adquisición y ejecución de la respuesta condicionada de prevención pasiva durante el mismo período se manifiesta en forma preponderante el fenómeno de Ausencia de Conducta Motora Dirigida (ACMD). Este fenómeno, que evidentemente trastorna la vida de relación de los animales y su conducta en general, merece ser explicado de manera especial por cuanto interviene en forma decisiva en los cambios observados en los animales de experimentación:

La Conducta Motora Dirigida (CMD) se compone en su mayor parte por movimientos rápidos balísticos y por movimientos más lentos regulados en su transcurso por retroinformación, integrados ambos en las áreas corticales motoras correspondientes.

Los movimientos balísticos son en general tan rápidos en su curso temporal y en su sucesión, que es difícil que puedan ser controlados por retroacción facilitadora o inhibidora en el SNC, y en efecto, los registros efectuados por Evarts, simultáneos en las motoneuronas corticales por medio de microelectrodos extracelulares con los EMG de los músculos efectores, confirman que las neuronas del área motora cortical, correspondientes a un determinado grupo de músculos, muestran descargas

repetitivas inmediatamente antes de iniciarse los movimientos(45,46). Esto indica que las descargas de estas motoneuronas se deben probablemente a una orden "fabricada" en los circuitos de alimentación de dichas motoneuronas, orden que surge como posible respuesta a uno o varios estímulos sensoriales que arriban a la corteza cerebral, y que pueden tener un control intermitente por los centros coordinadores si son repetidos o sucesivos . Al final, estas órdenes emanadas de las áreas motoras corticales no son más que series de impulsos nerviosos con una secuencia tal que las motoneuronas medulares puedan decodificar y traducir a su vez en órdenes para los músculos, ya sean agonistas, antagonistas, accesorios, fijadores de articulaciones, etc.

En los movimientos más lentos o prolongados sí intervienen fenómenos de retroinformación, en los que participan tanto las vías sensoriales correspondientes como el cerebelo y las áreas sensitivas y motoras de la corteza cerebral y también fenómenos de retroacción interna, en los que posiblemente intervienen centros cerebrales corticales y subcorticales como algunas áreas de la corteza, el tálamo, los ganglios basales, etc.

Los movimientos que resultan del establecimiento de una RCM son generalmente acciones motoras conductuales comunes, como movimientos de la cabeza, marcha, acción de una extremidad para presionar una palanca, detención de la marcha, salto, etc., pero desencadenadas por estímulos

sensoriales que no las desencadenaban antes del aprendizaje de estas RCMs. Funcionalmente se considera que el aprendizaje de las RCs es efecto del establecimiento de una nueva conexión entre los sitios llamados "Analizador Absoluto" y "Analizador Indiferente" respectivamente, en alguna estructura del SNC donde pueda desarrollarse una convergencia de impulsos aferentes. (Ver fig.11).

Por lo que atañe a las observaciones descritas, la ACMD es debida a que las descargas epilépticas trastornan la activación normal fisiológica, tanto de las áreas corticales motoras y sensitivas, como de estructuras subcorticales como los núcleos intralaminares del tálamo, el cuerpo estriado, etc., posiblemente responsables del control de los movimientos por retroinformación sensorial o interna, a tal grado que bloquean los mecanismos de "elaboración de órdenes", codificación y decodificación, interacción y retroacciones internas necesarias para integrar la CMD.

Por último es importante mencionar algo acerca de las implicaciones clínicas de nuestras observaciones:

Resulta evidente que durante una crisis o una sucesión de ellas, la ejecución de una respuesta condicionada se vió grandemente impedida por todas las razones que hasta aquí se han analizado; sin embargo, a pesar de que no se observó en los animales el curso de la adquisición del CPP, resultó muy significativo el hecho de que, pasado ya el período ictal, los gatos recuperaron por

completo el nivel de ejecución previo a la creación del foco epileptógeno, y aún más, en el CPP la respuesta aprendida durante el período ictal tarda más en extinguirse que la de los animales que la aprendieron sin tener crisis epilépticas. Lo anterior quiere decir que, en tratándose del aprendizaje de respuestas simples, la epilepsia, aún originada en estructuras tan estrechamente relacionadas con el aprendizaje como el NC, tiene un efecto perturbador muy escaso, si es que tiene alguno. Sólo en casos en verdad extremos de crisis extraordinariamente frecuentes, durante largos períodos, sobre todo si son crisis convulsivas generalizadas, la hipoxia cerebral resultante acumulada podría interferir con el desarrollo psicomotor de un niño. Ahora bien, como en el caso del Síndrome de West (Espasmo Infantil), del Síndrome de Lennox-Gastaut, o de la Panencefalitis Esclerosante Subaguda, el marcado deterioro psicomotor observado se debe a que la propia enfermedad está lesionando seriamente el encéfalo, siendo las crisis epilépticas una mera manifestación secundaria de la enfermedad.

Ahora bien, si atendemos al rendimiento escolar de un niño epiléptico, es muy cierto que se han reportado series de enfermos de este tipo que tienen un rendimiento global significativamente inferior al de los no epilépticos, y que necesitan con mayor frecuencia asistir a escuelas de educación especial o bien recibir alguna ayuda adicional de enseñanza en la vida escolar (135). En estos casos,

empero, las funciones principalmente afectadas son las cognitivas (4,35) y esto puede deberse a trastornos perceptuales agregados, a dificultades en el poder de concentración, a trastornos psicopatológicos asociados (como la inestabilidad emocional en casos de Epilepsia del Lóbulo Temporal), o muy especialmente al efecto prolongado de algunas drogas antiepilépticas, las cuales es sabido que disminuyen el estado de alerta y perturban las funciones cognitivas aún en sus expresiones más objetivas como la onda P300 de los Potenciales Provocados Auditivos Tardíos (65,148).

De esto último se deriva la gran cautela con la que el médico debe actuar al decidir si prescribe o no tratamiento con drogas antiepilépticas a un paciente en edad escolar que ha tenido una crisis epiléptica única o las presenta con períodos interictales de meses o años sin tener ningún otro problema neurológico. Si decide, a la ligera, instaurar este tratamiento para evitar a los familiares del enfermo las experiencias desagradables de presenciar algunas crisis, corre el riesgo de interferir con los procesos de aprendizaje en mayor grado que en el que lo haría la propia enfermedad.

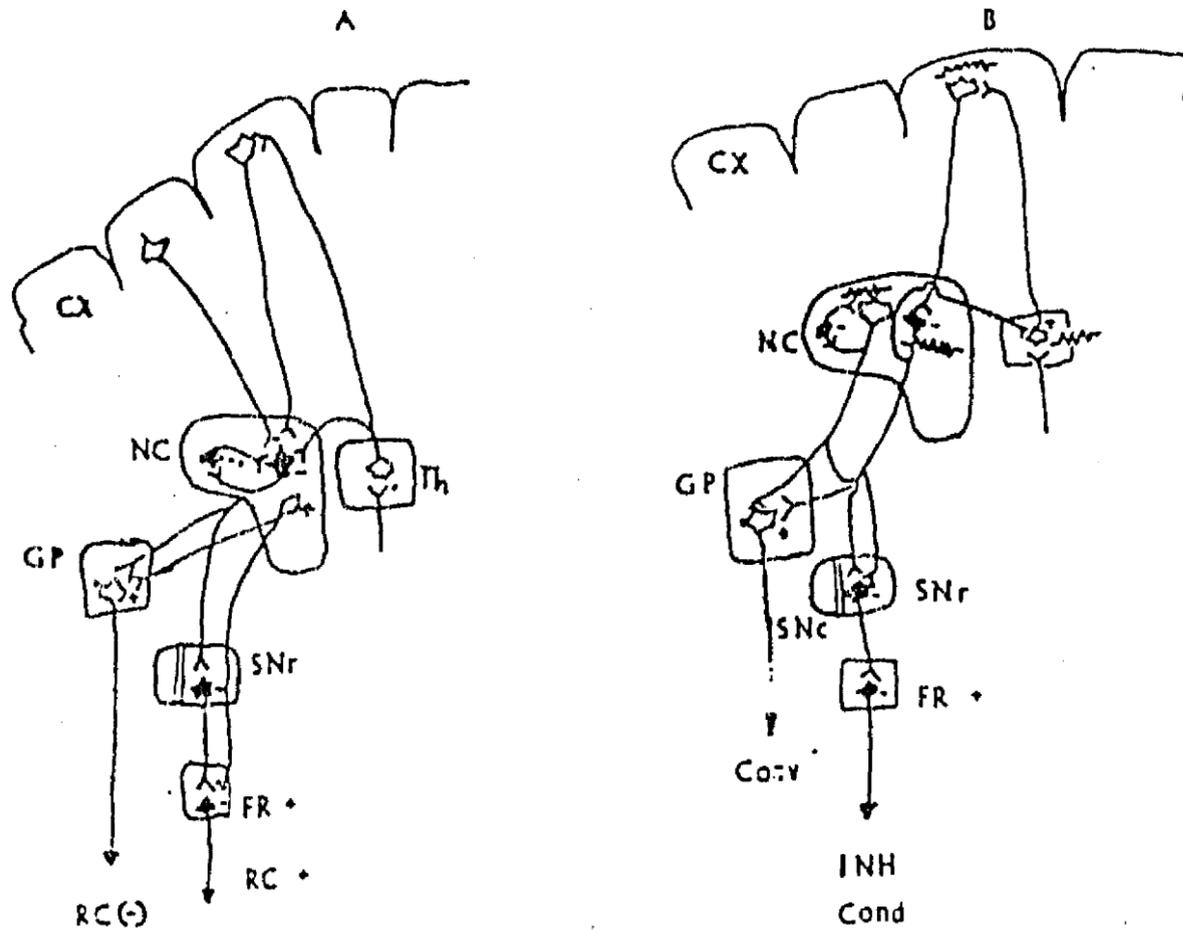


Fig 11.- A) Posible engrama de una Respuesta Condicionada Motora Positiva (RC+), y de una Respuesta Condicionada Inhibitoria. (RC-)

B) Posible mecanismo de la inhibición de estas Respuestas Condicionadas Motoras Positivas, y del reforzamiento de las Respuestas Condicionadas Inhibitorias por la epilepsia originada en el NC.

Las neuronas de soma claro serían excitadoras y las de soma oscuro inhibitorias. Cx=Corteza Cerebral, NC= Nucleo Caudado, Th=Tálamo, GP=Globus Pallidus, SNr= Substantia Nigra Reticulata, SNC= Substantia Nigra Compacta, FR= Formación Reticular, Conv=Convulsiones, INH.Cond= Inhibición Condicionada.

RESUMEN

En un grupo de gatos adultos se estudió el efecto de la Epilepsia Experimental producida por la microinyección de Penicilina Benzatínica (PB) en ambos Núcleos Caudados (NC) sobre la ejecución de las respuestas condicionadas motoras de presionar una palanca, y sobre la adquisición, ejecución y extinción de una respuesta de prevención pasiva. Para juzgar la presencia de epilepsia los parámetros utilizados fueron: el registro de la actividad eléctrica espontánea de la Corteza Sensitivo-Motora (CSM), del Núcleo Centralis-Medialis del Tálamo (NCM), del Núcleo Caudado (NC) y del Núcleo Amigdalóideo Lateral (AL) por medio de electrodos implantados a permanencia en dichas estructuras, y una serie de observaciones etológicas cuantitativas sucesivas en las cuales se evaluaban 36 parámetros conductuales. Para el estudio de la ejecución de las respuestas de presionar una palanca se contaron el número de presiones en periodos de 10 minutos, y como parámetro para el estudio de la respuesta de prevención pasiva se midió el tiempo en segundos de la latencia para pasar al compartimiento de prueba.

Todas las observaciones mencionadas se realizaron antes y después de la producción del Foco Epileptogénico Experimental (FEE), y se encontró que durante el período ictal inmediato a la creación del FEE se generaron crisis,

tanto electrográficas como clínicas, parecidas a las llamadas "Crisis Parciales de Sintomatología Compleja Secundariamente Generalizadas". Las respuestas de las presiones de palanca eran abolidas durante el periodo ictal, pero recuperaban su nivel inicial de ejecución pasado éste. El condicionamiento de Prevención Pasiva mostró un grado de aprendizaje igual en los gatos que lo adquirieron durante el período ictal, que en los controles, e incluso se observó que la extinción de esta respuesta condicionada era más lenta en los gatos que la adquirieron mientras estaban presentando crisis.

Se concluye que este tipo de Epilepsia Experimental, originada en una estructura tan relacionada con el aprendizaje como el NC, sólo interfiere en la ejecución de algún tipo de respuestas condicionadas y específicamente durante los periodos en los que se están presentando crisis muy frecuentes; sobre una respuesta de tipo inhibitorio de la actividad motora, la Epilepsia resulta con un efecto reforzador. Para explicar por qué algunos seres humanos epilépticos muestran bajo rendimiento escolar se supone que, posiblemente, éste sea debido a otras causas ajenas a la Epilepsia en sí.

REFERENCIAS

- 1.-Adinolfi, A.M. and Pappas, G.D., The fine structure of the caudate nucleus of the cat., *J. Comp. Neurol.* 133:167-184. (1968)
- 2.-Albé-Fessard, D., Oswaldo-Cruz et C. Rocha-Miranda., Activités évoquées dans le noyau caudé du chat en réponse a des types divers d'afférences I. Etude macrophysiologique., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 12:405-420. (1960)
- 3.-Albé-Fessard, D., C. Rocha-Miranda et E. Oswaldo-Cruz., Activités Evoquées dans le Noyau Caudé du chat en Réponse a des types divers d'afférences. II. Etudes Microphysiologiques., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 12:649-661. 1960
- 4.-Aldenkamp, A.P., Epilepsy and learning behaviour. En: *Advances in Epileptology: XIV Epilepsy Symposium*, Maurice Parsonage et al Eds. Raven Press. N.York. 1983.
- 5.-Anokhin, P.K., *Biology and Neurophysiology of Conditioned Reflex and its Role in Adaptive behavior*, Pergamon Press Inc. 190-254. 1974.
- 6.-Barken, F.M. and Gasteiger, E.L., Excitability of a Penicillin-Induced Cortical Epileptic Focus., *Exp. Neurol.* 70: 539-547. 1980.
- 7.-Bartholini, G., Scatton, B., Worms, P., Zivkovic, B., and Lloyd, K.G., Interactions between GABA, Dopamine, Ach and Glutamate-containing Neurons in the Extrapyramidal and Limbic Systems., En: *GABA and the Basal Ganglia*. G. Di Chiara and Gessa Eds. Raven Press. N.York. 1981.
- 8.-Batting, K., Rosvold, H.E. and Mishkin, M., Comparison of the Effects of Frontal and Caudate Nucleus Lesions on Discrimination learning in Monkeys., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 55:458-463. 1962
- 9.-Bédard, P., Larochelle, L., Parent, A., et Poirier, L.J., The Nigrostriatal Pathway: A Correlative Study Based on Neuroanatomical and Neurochemical Criteria in the Cat and Monkey., *Exp. Neurol.* 25: 365-377. 1969.
- 10.-Bermúdez-Rattoni, F., Mújica-González, M. and Prado-Alcalá, R.A., Is Cholinergic Activity of the Striatum Involved in the Acquisition of Positively-Motivated Behaviors?, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24: 715-719, 1986.
- 11.-Bernardi, G., Marciani, M.G., Stanzione, P., Cherubini, E. and Mercuri, N., Evidence in Favour of GABA as an Inhibitory Transmitter in the Rat Striatum., En: *GABA and the Basal Ganglia*. G. Di Chiara and G.L. Gessa Eds. Raven Press, N.York. 1981.

- 12.-Besson, M.J., Gauchy, C., Kemel, M.L. and Glowinsky, J., In Vivo Release of ³H-GABA Synthesized from ³H-Glutamine in the Substantia Nigra and the Pallido-entopeduncular nuclei in the cat., En: GABA and the Basal Ganglia. Eds. G. di Chiara and G.L. Gessa. Raven Press. N.York. 1981.
- 13.-Borst, A., Delacour, J. and Linbonban, S., Effects of lesions on the Caudate Nucleus on Conditioning of alternation response in rats., Neuropsychol. 8:89-101. 1970.
- 14.-Boyd, E.S., A Cortical Evoked Potential that Reflects the Conditioned, Positive Incentive Value of the Stimulus. I. The Evoked Potential., Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 42: 341-354. 1977
- 15.-Brust-Carmona, H. y García Muñoz, M., Bases Neurofisiológicas del Aprendizaje Instrumental. Sistemas de Reforzamiento Positivo y Negativo., Ciencia (Mex) XXVIII: 91-97. 1973
- 16.-Brust-Carmona, H., Islas-Marquez, A. y Mascher, I., Cambios Aferentes durante el Condicionamiento Pavloviano., Acta Physiol. Latinoamer. 17: 1-5. 1967
- 17.-Brust-Carmona, H., Peñaloza-Rojas, J.H., Chong, K.G., Gringberg-Zylberbaum, J., Prado-Alcalá, R.A. y Zimerman, A.R., Efectos de la Inyección Tópica de Adrenalina en el Núcleo Caudado sobre una Respuesta Condicionada., XII Congreso Intl. de Psicología. 1967.
- 18.-Brust-Carmona, H., Prado-Alcalá, R.A., Gringberg-Zylberbaum, J., Alvarez-Leefmans, J. and Zarco-Coronado, I., Modulatory Effects of Acetylcholine and Catecholamines in the Caudate Nucleus during Motor Conditioning., En: Neurohumoral Coding of Brain Function. pp. 171-187. Myers and Drucker-Colin, Eds. Plenum Publ. Co. N.York, 1974.
- 19.-Brust-Carmona, H., Prado-Alcalá, R.A. y Gringberg-Zylberbaum, J., Bloqueo Reversible de Respuestas Condicionadas motoras por la Aplicación de Anestésicos Locales en el Núcleo Caudado., Bol. Est. Med. Biol. Méx. 27:109-114. 1971.
- 20.-Brust-Carmona, H. and Zarco-Coronado, I., Instrumental and Inhibitory Conditioning in cats. II. Effects of Paleocortex and Caudate Nucleus Lesions., Bol. Est. Med. Biol. Méx. 27: 61-70. 1971.
- 21.-Brust-Carmona, H., Zarco-Coronado, I. y García-Muñoz, M., Integración de la Actividad Neuronal durante el Aprendizaje., En: Probl. Actuales en Cienc. Fisiol. S.M.C.F. Ed. pp. 289-297. 1974.
- 22.-Buchwald, N.A., Wyers, E.J., Okuma, T. and Heuser, G., The Caudate Spindle I. Electrophysiological Properties., Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 13: 509-513. 1961a.

23.-Buchwald, N.A., Heuser, G., Wyers, E.J. and Lauprecht, C.W., The Caudate Spindle II. Inhibition by High Frequency Stimulation of Subcortical Structures., Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 13: 525-530. 1961b.

24.-Buchwald, N.A. Wyers, E.J. Lauprecht, C.W. and Heuser, G., The Caudate Spindle IV. A behavioral Index of Caudate Induced Inhibition., Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 13: 531-537. 1961c.

25.-Buchwald, N.A., Hull, C.D., and Lavine, M.S., Neurophysiological and Anatomical Interrelationships of Basal Ganglia., En: Brain Mechanisms in Mental Retardation. Buchwald, N.A. and M.A.B. Brazier Eds. Academic Press. N.York. 1975.

26.-Buchwald, N.A., Price, D.D., Vernon, L. and Hull, C.D., Caudate Intracellular Responses to Thalamic Cortical Inputs., Exp. Neurol. 38: 311-323. 1973.

27.-Burchfiel, J.L., Duchowny, M.S. and Duffy, F.H., Neural Supersensitivity to Acetylcholine induced by Kindling in Rat Hippocampus., Science. 204: 1096-1098.. 1979.

28.-Carman, J.B., Cowan, W.M., Powell, T.P.S. and Webster, B., A Bilateral Cortico-striate Projection., J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28: 71-77. 1965.

29.-Carpenter, M.B. and Peter, P., Nigrostriatal and Nigrothalamic Fibers in the Rhesus Monkey., J. Comp. Neurol. 144: 93-116. 1972.

30.-Carpenter, M.B., Anatomical Organization of the Corpus Striatum and Related Nuclei., En: The Basal Ganglia. pp 1-35. Edited by Yahr, M.D. Raven Press. N.York. 1976.

31.-Carter Snead, O., III. Neuropeptides and Infantile Spasms: Search for an Animal Model., En: Adv. in Epileptology. XVth Epilepsy Intl Symp. Ed. by Porter, R.J. et al. Raven Press. N.York. pp. 193-196. 1984.

32.-Cervantes, U.G., Maldonado, M.G., Silva, R.M.E., Saldaña, L.M. y Prado-Alcalá, R.A., Núcleo Caudado. II. Efectos Diferenciales de la Localización y tamaño de las Lesiones Electrolíticas en el Núcleo Caudado., XVIII Congr. Nacl. de Ciencias Fisiológicas. Méx. 1975.

33.-Collins, R.C., Kennedy, Ch., Sokoloff, L. and Plum, F., Metabolic Anatomy of Focal Motor Seizures., Arch. Neurol. 33: 536-542. 1976.

- 34.-Cools, A.R., Chemical and Electrical Stimulation of the Caudate Nucleus on Freely moving cats: the Role of Dopamine., *Brain Res.* 58: 437-451. 1973.
- 35.-Corbett, J., Epilepsy and Mental Retardation. A Follow-up Study., En: *Adv. in Epileptol. XIVth Epilepsy Intl. Symp.* Ed. M. Parsonage et al. Raven Press. N. York. 1981.
- 36.-Cowan, W.M., and Powell, T.P.S., The Projection of the Midline and Intralaminar Nuclei of the Thalamus of the Rabbit., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 18: 266-279. 1955.
- 37.-Denny-Brown, D. and Yanagisawa, H., The Role of the Basal Ganglia in the Initiation of Movement., En: *The Basal Ganglia.* pp. 115-149. Yahr M. Ed. Raven Press. N. York. 1976.
- 38.-Di Chiara, G., Porceddu, M.L., Imperato, A. and Morelli, M., Role of GABA Neurons in the Expression of Striatal Motor Functions., En: *GABA and the Basal Ganglia.* Ed. Di Chiara, G. and Gessa, G.L.. Raven Press. N. York. 1981.
- 39.-Diez-Martinez, O., García-Muñoz, M., Prieto, G., Roig, J.A. and Brust-Carmona, H., Sensory Afferents to the Caudate Nucleus., *Physiol. and Behav.* 16: 727-733. 1976.
- 40.-Diez-Martinez, O., Roig, J.A., Vargas, J.E., Sepúlveda, J. and Brust-Carmona, H., Neural Pathway Mediating Somatic Evoked Responses in the Caudate Nucleus of Cats., *Physiol. and Behav.* 19: 269-276. 1977.
- 41.-Divac, I., Functions of the Caudate Nucleus., *Acta Biol. Exp. (Warsaw)* 28: 107-120. 1968.
- 42.-Dray, A., Gonye, T.J., and Oakley, N.R., Caudate Stimulation and Substantia Nigra Activity in the Rat., *J. Physiol. (London)* 259: 825-849. 1976.
- 43.-Engel, J. Jr., Caldecott-Hazard, S., Chugani, H.T., and Ackerman, R.F., Neuropeptides, Seizures and Epilepsy., En: *Adv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symposium* pp. 25-30. Porter, R.J. et al Eds. Raven Press. N. York. 1984.
- 44.-Ermolenko, S.F., Cortical Projections of the Caudal Part of the Head and Body of the Caudate Nucleus in Cats., *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.* 61: 24-32. 1971.
- 45.-Evarts, E.V., Pyramidal Tract Activity Associated with a Conditioned Hand Movement in the Monkey., *J. Neurophysiol.* 29: 1011-1013. 1966.
- 46.-Evarts, E.V., Activity of Pyramidal Tract Neurons During Postural Fixation., *J. Neurophysiol.* 32: 375-342. 1969.

- 47.-Evarts, E.V., Feedback and Corollary Discharge: a Merging of Concepts., *Neurosci. Res. Progr. Bull.* 9: 86:94. 1971.
- 48.-Fariello, R.G., The Role of GABAergic Mechanisms in the Epilepsies. ,En: *Adv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symp.* Porter, R.J. et al Eds. pp. 17-24. Raven Press. N.York. 1984.
- 49.-Feger, J., Electrophysiological Studies of GABAergic Neurons in the Basal Ganglia: Nigro-Collicular, Nigro-Thalamic and Pallido-Subthalamic Neurons., En: *GABA and the Basal Ganglia.* DiChiara, G. and Gessa, G.L. Eds. pp. 53-68. Raven Press. N.York. 1981.
- 50.-Feltz, P. and Albé-Fessard, D., A Study of an Ascending Nigro-Caudate Pathway., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 33: 179-193. 1972.
- 51.-Fernández-Guardiola, A., Algunos Aspectos Bioquímicos y Electrofisiológicos de la Epilepsia. III. Bases Electrofisiológicas de la Epilepsia: Sistema Límbico y Actividad Convulsiva., *Gaceta Med. Mex.* 12(1): 13-21. 1976.
- 52.-Fernández-Guardiola, A. and Ayala, F., Red Nucleus Fast Activity and Signs of Pradoxical Sleep Appearing During the Extinction of Experimental Seizures., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 30: 547-555. 1971.
- 53.-Fox, S.S., Kimble, D.F. and Lickey, M.V., Comparison of Caudate Nucleus and Septal Area Lesions on Two Types of Avoidance Behavior., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 58: 380-386. 1964.
- 54.-Giordano, M. and Prado-Alcalá, R., Retrograde Amnesia Induced by Post-Trial Injection of Atropine Into the Caudate-Putamen. Protective Effect of the Negative Reinforcer., *Pharmacol. Biochem & Behav.* 24: 905-909, 1986.
- 55.-Gloor, P., Quesney, L.F. and Zumstein, H., Pathophysiology of Generalized Penicillin Epilepsy in the Cat: The Role of Cortical and Subcortical Structures. II. Topical Application of Penicillin to the Cerebral Cortex and to Subcortical Structures., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 43: 79-94. 1977.
- 56.-Goddard, G.V et al. Citados por Racine R. ,en: *Kindling, the First Decade.*, *Neurosurgery* 3: 22, 234-252. 1978.
- 57.-Gorbachevskaya, A.I., Connections between the Anterior Caudate Nucleus and the Thalamic Nuclei., *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.* 57: 12-17. 1969.
- 58.-Gorbachevskaya, A.I., Projection of the Medial Dorsal Nucleus and the Medial Center of the Thalamus to different Parts of the Caudate Nucleus., *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.* 62: 15-22. 1972.

59.-Graybiel, A.M., and Hickey, T.L., Chemospecificity of Ontogenic Units in the Striatum: Demonstration by Combining (3H)Thymidine Neuronography and Histochemical Staining., Proc. Atl. Acad. Sci. U.S.A. 79: 198-202. 1982.

60.-Graybiel, A.M., Ragsdale, C.W. Jr. and Moon-Edley, S., Compartments in the Striatum of the Cat Observed by Retrograde Cell Labeling., Exp. Brain Res. 34: 189-195. 1979.

61.-Grinberg-Zylberbaum, J., Prado-Alcalá, R.A. and Brust-Carmona, H., Correlation of Evoked Potentials on the Caudate Nucleus and Conditioned Responses., Physiol. and Behav. 10: 1005-1009. 1973.

62.-Grinberg-Zylberbaum, J., Carranza, M.B., Cepeda, G.B., Vale, T.C. and Steinberg, N.N., Caudate Nucleus Stimulation Impairs the Processes of Perceptual Integration., Physiol and Behav. 12: 913-918. 1974.

63.-Guzmán-Flores, C., Alcaraz, V.M. and Fernández, A.G., Rapid Procedure to Localize Electrodes in Experimental Neurophysiology., Bol. Est. Med. Biol. Univ. Nac. Méx. 16: 29-31. 1958.

64.-Gybels, J., Mevlders, M. Collen, M. and Colle, J., Disturbances of Visuomotor Integration in Cats with Small Lesions in the Caudate Nucleus., Arch. Intl. Physiol. et Biochem. 75: 283-302. 1967.

65.-Hammond, E.J., and Wilder, B.J., Electrophysiological Index of Cognitive Function in Epileptic Patients., En: ASdv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symp. Porter, R.J. et al Eds. pp. 369-373. Raven Press. N.York. 1984.

66.-Hansing, R.A., Schwartzbaum, J.S. and Thompson, J.B., Operant Behavior Following Unilateral and Bilateral Caudate Lesions in the Rat., J. Comp. Physiol. Psychol. 66: 378-388. 1968.

67.-Hassler, R., Bak, I.J., Usunoff, K.L. and Choi, W.B., Synaptic Organization of the Striatum and the Substantia Nigra in the Cat., En.: Neuropsychopharmacology. pp. 397-411. Excerpta Med. Int. Congr. Paris. 1974.

68.-Hattori, T., Mc Geer, P.L. and Mc Geer, E.G., Analysis of the Fine Structure of Dopaminergic Nigrostriatal Projection Electron Microscopic Autoradiography., Exp. Neurol. 41: 599-611. 1973.

69.-Hauser, W.A., Anderson, V.E., and Loewenson, R.B., Seizure Recurrence after a First Unprovoked Seizure., N.Engl.J. Med. 307: 522-527. 1982.

70.-Hauser, W.A., Should People be Treated after a First Seizure?, Arch. Neurol. 43: 1287-1291. 1986.

- 71.-Heuser, G., Buchwald, N.A. and Wyers, E.J., The Caudate Spindle. II: Facilitation and Inhibition Caudato-Cortical Pathways., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 13: 519-524. 1961.
- 72.-Hull, C.D., Bernardi, G.A. and Buchwald, N.A., Intracellular Responses of Caudate Neurons to Brain Stem Stimulation., *Brain Res.* 22: 163-179. 1970.
- 73.-Hull, C.D., Buchwald, N.A., Price, D.D. and Bernardi, G.A., Intracellular Responses of Caudate Neurons to Temporally and Spatially Combined Inputs., *Exp. Neurol.* 38: 324-336. 1973.
- 74.-Jasper, H.H. and Ajmone-Marsan, C., A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat., Ed. Nat. Res. Council of Canada. Ottawa. 1954.
- 75.-John, E.R., and Prieto-Morgades, P., Neural Correlates of Conditioned Responses with Multiple Chronically Implanted Moving Microelectrodes., *Exp. Neurol.* 23: 412-425. 1969.
- 76.-John, E.R., Bartlett, F., Shimokochi, M. and Kleinman, D., Electrophysiological Signs of the Readout from Memory., *Behav. Biol.* 14: 247-282. 1975.
- 77.-Johnson, T.N., Rosvold, H.E., and Mishkin, M., Projection from Behaviorally-defined Sectors of the Prefrontal Cortex to the Basal Ganglia, Septum and Diencephalon of the Monkey., *Exp. Neurol.* 21: 20-34. 1968.
- 78.-Jones, E.G., Guyenet, P., Chéramy, D., Gauchy, C. and Glowinsky, J., The in Vivo Release of Acetylcholine from Caudate Nucleus after Pharmacological and Surgical Manipulation of Dopaminergic Nigrostriatal Neurons., *Brain Res.* 64: 355-369. 1973.
- 79.-Jones, E.G. and Leavitt, R.Y., Retrograde Axonal Transport and the Demonstration of Nonspecific Projections of the Cerebral Cortex and Striatum from Thalamic Intralaminar Nuclei in the Cat and Monkey., *J. Comp. Neurol.* 154: 349-378. 1974.
- 80.-Kebabian, J.W., Petzold, G.L. and Greengard, P., Dopamine-sensitive Adenylate Cyclase in the Caudate Nucleus of the Rat Brain and its Similarity to the Dopamine-receptor., *Proc. Nat. Acad. Sci. Washington.* 69: 2145-2149. 1972.
- 81.-Kemp, J.M., An Electronmicroscopic Study of Afferents in the Caudate Nucleus., *Brain Res.* 11: 464-467. 1968.
- 82.-Kemp, J.M. and Powell, T.P.S., The Corticostriate Projection in the Monkey., *Brain* 93: 525-546. 1970.
- 83.-Kemp, J.M. and Powell, T.P.S., The Structure of the Caudate Nucleus of the Cat: Light and Electron Microscopy., *Phil. Trans R.Soc. London.* (B) 262: 383-401. 1971a.

- 84.-Kemp, J.M. and Powell, T.P.S., The Synaptic Organization of the Caudate Nucleus., Phil. Trans. R.Soc. London. (B) 262: 403-412. 1971b.
- 85.-Kemp, J.M. and Powell, T.P.S., The Termination of Fibers from the Cerebral Cortex and Thalamus upon Dendritic Spines in the Caudate Nucleus: A Study with the Golgi Method., Phil. Trans. R. Soc. London. (B) 262: 429-439. 1971c.
- 86.-Kirby, R.J. and Kimble, D.F., Avoidance and Scape Behavior Following Striatal Lesions in the Rat., Exp. Neurol. 20: 215-227. 1968.
- 87.-Kirby, R.J., and Polgard, S., Active Avoidance in the Laboratory Rats Following Lesions of Dorsal and Ventral Caudate Nucleus., Physiol. Psychol. 2: 301-306. 1974.
- 88.-Kitai, S.T., Sugimori, M. and Kocsis, R.J., Excitatory Nature of Dopamine in the Nigro-caudate Pathway., Exp. Brain Res. 24: 351-363. 1976.
- 89.-Kitai, S.T., Wagner, A., Precht, W. and Ohno, T., Nigro-caudate and Caudato-nigral relationship, an Electrophysiological study., Brain Res. 85: 44-48 1975.
- 90.-Kitai, S.T., Anatomy and Physiology of the Neostriatum., En: GABA and the Basal Ganglia. Di Chiara, G. and Gessa, G.L. Eds. Raven Press. N.York. 1981.
- 91.-Korf, J., Van der Heyden, J.A.M., Venema, K, and Postema, F., Distribution and Release of GABA in the Basal Ganglia., En: GABA and the Basal Ganglia. Di Chiara, G. and Gessa, G.L. Eds. Raven Press. N.York. 1981.
- 92.-Krauthamer, G.M. and Albé-Fessard, D., Electrophysiologic Studies of the Basal Ganglia and Striopallidal Inhibition of Nonspecific Activity., Neuropsychol. 2: 73-83. 1964.
- 93.-La Grutta, V., Amato, G. and Avellone, S., Relationship Between the Caudate Nucleus and the Dorsal Hippocampus in the Cat., Arch. Intl. Physiol. Biochem. 80: 907-922. 1972.
- 94.-Ladinsky, H., Consolo, S., Bianchi, S. and Jori, A., Increase in Striatal Acetylcholine by Picrotoxin in the Rat: Evidence for a GABAergic Dopaminergic-cholinergic link., Brain Res. 108: 351-361. 1976.
- 95.-Liles, S.L., Cortico-striatal Evoked Potentials in Cats., Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 35: 277-285. 1973.
- 96.-Lloyd, K.G., Manari, C., Bossi, L. and Morselli, P.L., Neurochemical Evidence for the GABA Hypothesis of Human Epilepsy., En: Adv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symp. Porter, R.J. et al Eds. pp. 3-7. Raven Press. N.York. 1984.

- 97.-Lockard, J.S., Ojeman, G.A., Congdon, W.C. and Du Charme, L.L., Cerebellar Stimulation in Alumina-gel Monkey Model: Inverse Relationship Between Clinical Seizures and EEG Interictal Bursts., *Epilepsia (N. York)* 20: 223-234. 1979.
- 98.-Marco, L.A., Copak, P. and Edelson, A.M., Intrinsic Connections of Caudate Neurons: Locally Evoked Intracellular Response., *Exp. Neurol.* 40: 683-698, 1973a.
- 99.-Marco, L.A., Copak, P. and Edelson, A.M., Intrinsic Connections of Caudate Neurons: Locally Evoked Field Potential and Extracellular Unitary Activity., *Brain Res.* 53: 291-305. 1973b.
- 100.-Mason, S.T. and Corcoran, M.E., Forebrain Noradrenaline and Metrazol-induced seizures., *Life Sci.* 23: 167-172. 1978.
- 101.-Massieu, G., Algunos Aspectos Bioquímicos y Electrofisiológicos de la Epilepsia., *Gaceta Méd. de Mex.* 12:(1): 3-6. 1978.
- 102.-Master, D.R., Toone, B.K. and Scott, D.F., Interictal Behavior in Temporal Lobe Epilepsy., *En: Adv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symp. Porter, R.J. et al Eds. pp. 557-565. Raven Press. N.York. 1984.*
- 103.-Mc Geer, E.G., Mc Geer, P.L., Grewaal, D.S. and Singh, V.K., Electromicroscopic localization of Labeled Norepinephrine transported in Nigrostriatal Neurons., *Brain Res.* 86: 478-482. 1975.
- 104.-Mc Kenzie, J.S., and Rogers, D.K., Hippocampal Suppression of Intralaminar Thalamic Unit Responses in Cats and Comparison with Suppression Evoked from the Caudate Nucleus., *Brain Res.* 84: 1-15. 1973.
- 105.-Mc Lennan, H. and York, D.H., Cholinergic Mechanisms in the Caudate Nucleus., *J. Physiol.* 187: 163-175. 1966.
- 106.-Mc Lennan, H. and York, D.H., The Action of Dopamine on Neurons of the Caudate Nucleus., *J. Physiol.* 189: 393-402. 1967.
- 107.-Morselli, P.L., Neurotransmitters, Peptides and Epilepsy: an Introduction., *En: Adv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symp. Porter, R.J. et al Eds. pp. 1-2. Raven Press. N.York. 1984.*
- 108.-Nauta, W.J.H., and Lasker, R.J., Afferents to the Rat Caudatoputamen Studied with Horseradish Peroxidase: An Evaluation of Retrograde Neuroanatomical Research Method., *Brain Res.* 67: 219-238. 1974.

109.-Neafsey, E.J., Cheman, C.M. and Ward Jr. A.A., Propagation of the Focal Cortical Epileptiform Discharge to the Basal Ganglia., *Exp. Neurol.* 66: 97-108. 1979.

110.-Neill, D.B. and Grossman, S.P., Behavioural Effect of Lesions or Cholinergic Blockade of Dorsal and Ventral Caudate of Rats., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 71: 311-317. 1970.

111.-Niimi, K., Ikeda, T., Kawamura, S. and Inoshita, H., Efferent Projections of the Head of the Caudate Nucleus in the Cat., *Brain Res.* 21: 327-343. 1970.

112.-Obata, K. and Yoshida, M., Caudate Evoked Inhibition and Actions of GABA and other Substances on the Cat Pallidal Neurons., *Brain Res.* 64: 455-459. 1973.

113.-Obreg, G.E. and Divac, I., Dissociative Effects of Selective Lesions in the Caudate Nucleus of Cats and Rats., *Acta Neurobiol. Exp.* 35: 647-659. 1975.

114.-Olds, J. and Milner, P., Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of Septal Area and other Regions of Rat Brain., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47: 419-427. 1954.

115.-Olmstead, Ch. E., Villablanca, J.R., Marcus, R.J. and Avery, D.L., Effects of Caudate Nuclei or Frontal Cortex Ablations in Cats. IV. Bar Pressing, Maze Learning and Performance, *Exp. Neurol.* 53: 670-693. 1976.

116.-Pasik, P., Pasik, T. and Di Fliglia, M., Quantitative Aspects of Neuronal Organization in the Neostriatum of the Macaque Monkey., *En: The Basal Ganglia.* Yahr, M.D. Ed. Raven Press. N.York. 1976.

117.-Pavlov, I., *Conditioned Reflexes.*, Oxford University Press. London. 1927.

118.-Peek, H.V.S., and Herz, M.J., Caudate Nucleus Stimulation Retroactively Impairs Complex Maze Learning in the Rat., *Science* 173: 80-82. 1971.

119.-Pellegrini, A., Ermani, M., Giaretta, D., Zanotto, L, Pasqui, L. and Testa, G., Unitary Activity of Cortical Thalamic and Reticular Neurons During Spike and Wave in Feline Generalized Penicillin Epilepsy., *En: Adv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symp.* pp 59-62. Porter, R.J. et al Eds. Raven Press. N.York. 1984.

120.-Pérez-Ruiz, C. and Prado-Alcalá, R., Retrograde Amnesia Induced by Lidocaine Injection Into the Striatum: Protective Effect of the Negative Reinforcer., *Brain Res. Bull.* 22: 599-603, 1989.

- 121.-Post, R.M., Behavioral Effects of Kindling., En. Adv. in Epileptol.: XIVth Epilepsy Intl. Symp. M. Parsonage et al Eds. Raven Press. N. York. 1983.
- 122.-Prado-Alcalá, R.A., Is Cholinergic Activity of the Caudate Nucleus Involved in Memory?, Life Sciences 37: 23, 2135-2142, 1985.
- 123.-Prado-Alcalá, R.A., Grinberg-Zylberbaum, J., Alvarez-Leefmans, J. and Brust-Carmona, H., Suppression of Motor Conditioning by the Injection of 3 M KCl in the Caudate Nuclei of Cats., Physiol. and Behav. 10-59-64. 1973.
- 124.-Prado-Alcalá, R.A., Grinberg-Zylberbaum, J., Arditti, Z.L., García-Muñoz, M., Prieto, G.B. and Brust-Carmona, H., Learnig Deficits Produced by Chronic and Reversible Lesions of the Corpus Striatum in Rats. , Physiol. and Behav. 15: 283-287. 1975.
- 125.-Prado-Alcalá. R.A., Kent. E.W. and Reid, L.D., Intracranial Self-stimulation Effects along the Route of the Nigro-striatal Bundle. , Brain Res. 24: 531-540. 1975.
- 126.-Precht, W. and Yoshida, M., Blockage aof Caudate-evoked Inhibition of Neurons in the Substantia Nigra by Picrotoxin., Brain Res. 32: 229-233. 1971.
- 127.-Prieto-Huesca, G.J., Correlación de los Potenciales Provocados en el NC y Talámicos con una Respuesta Condicionada de Aproximación., Tesis Profesional. U.N.A.M. México. 1976.
- 128.-Prince, D.A., Neurophysiology of Epilepsy., Ann. Rev. Neurosci. 1:395-413. 1978.
- 129.-Purpura, D.P. and Malliani, A., Intracellular Studies of the Corpus Striatum. I. Synaptic Potentials and Discharge Characteristics of Caudate Neurons Activated by Thalamic Stimulation., Brain Res. 6: 325-340. 1967.
- 130.-Quesney, L.F., Gloor, P., Kratzenberg, E. and Zumstein, H., Pathophysiology of Generalized Penicillin Epilepsy in the Cat: The Role of Cortical and Subcortical Structures. Systemic Application of Penicillin., Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 42: 640-655. 1977.
- 131.-Racine, R., Kindling. The First Decade., Neurosurgery 3:234-252. 1978.
- 132.-Rebec, G.V. and Groves, P.M., Apparent Feedback from the Caudate Nucleus to the Substantia Nigra Following Amphetamine Administration., Neuropharmacology 14: 274-282. 1975.
- 133.-Reyes-Vazquez, C., Ibarra, T. and Brust-Carmona, H., Presistence of Classical Conditioned Heart Rate after Extensive Lesions of the Striatum in Rats., Physiol. and Behav. : 22: 1101-1105. 1979.

- 134.-Ribak, Ch.E., ,The GABAergic Neurons of the Extrapyramidal Sistem as Revealed by Immunocytochemistry.,En: GABA and the Basal Ganglia. Di Chaira, G. and Gessa, G.L. Eds. pp. 23-35. Raven Press. N.York. 1981.
- 135.-Ross, E.M. and Packham, C.S.,School Children with Epilepsy.,En: Adv. in Epileptology. XIVth Epilepsy Intl. Symp. Parsonage, M. et al. Eds. pp. 155-159. Raven Press. N.York. 1983.
- 136.-Rothman, A.H. and Glick, S.D.,Differential Effects of Unilateral and Bilateral Caudate Lesions on Side Preference and Passive Avoidance Behavior in Rats.,Brain Res. 118: 361-369. 1976.
- 137.-Rouger, A., Loiseau, H., Cohadon, F., Gloyd, K.G. and Morselli, P.L.,GABA and other Aminoacids in Cortical and Hippocampal Foci Removed Neurosurgically from Epileptic Patients.,En: Adv. in Epileptology: XVth Epilepsy Intl. Symp., Porter, R.J. et al Eds. pp. 43-48. Raven Press. N.York. 1984.
- 138.-Schaltz, L.W. and Isaacson, R.L.,Effects of Caudate and Frontal Lesions on Retention and Relearning of a DRL Schedule.,J. Comp. Physiol. Psychol. 65: 343-348. 1968.
- 139.-Scheel-Kruger, J., Magelund, G. and Olanas, M.C.,Role of GABA in the Striatal Output System: Globus Pallidus, Nucleus Entopeduncularis, Substantia Nigra and Nucleus Subthalamicus.,En: GABA and the Basal Ganglia. Di Chiara, G. and Gessa, G.L. Eds. pp. 165-185. Raven Press. N.York. 1981.
- 140.-Schwartzkroin, P.A. and Pedley, T.A.,Slow Depolarizing Potentials in Epileptic Neurons.,Epilepsia . 20: 267-277. 1979.
- 141.-Sedgwick, E.M. and Williams, T.D.,The Responses of Single Units in the Caudate Nucleus to Peripheral Stimulation.,J. Physiol. 189: 281-298. 1967.
- 142.-Solana-Figueroa, R. and Prado-Alcalá, R.A.,Retrograde Amnesia Produced by Intrastratial Atropine and its Reversal by Choline.,Life Sciences, 46:10, 679-686. 1990.
- 143.-Spehlmann, R., Norcross, K., and Grimmer, E.J.,GABA in the Caudate Nucleus: a Possible Synaptic Transmitter of Interneurons.,Experientia 33: 623-625. 1977.
- 144.-Szabo, J.,The Course and Distribution of Efferents from the Tail of the Caudate Nucleus in the Monkey.,Exp. Neurol. 37: 562-572. 1972.
- 145.-Tapia-Ibarguengoitia, R.,Algunos Aspectos Bioquímicos y Electrofisiológicos de la Epilepsia. II. Aspectos Bioquímicos.,Gaceta Méd. de Méx. 12(1): 6-13. 1976.

- 146.-Tarsy, E.R. Myoclonic Jerks Induced by Injection of Penicillin in the Caudate Nucleus in the Rat. *Epilepsia*. 20: 123-135, 1979.
- 147.-Taub, E. and Berman, A.J., Movement and Learning in the Absence of Sensory Feedback., En: *The Neuropsychol. of Spatially Oriented Behav.* Freedman, S.J. Ed. Homewood, III. Dorsey Press. 1968.
- 148.-Taub, R.D. and Wong, R.K.S., Cellular Mechanism of Neuronal Synchronization in Epilepsy., *Science*. 216: 745-747. 1982.
- 149.-Thompson, P.J. y Trimble, M.R. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia*. 23: 531-544, 1982.
- 150.-Thompson, R., Effects of Lesions in the Caudate Nuclei and Dorsofrontal Cortex on Conditioned Avoidance Behavior in Cats., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 52: 650-659. 1959.
- 151.-Thompson, R.L., Brightness Discrimination oss after Lesions of the Corpus Striatum in the White Rats., *Bull. Psychol. Soc.* 3: 293-295. 1974.
- 152.-Thompson, R.L., Localization of a Passive Avoidance Memory System in the White Rat., *Physiol. Psuchol.* 6: 262-274. 1978.
- 153.-Vázquez, E., Téllez, C., De la Mora, P. and Brust-Carmona, H., Modification of Motor Activity, Passive Avoidance Conditioning and Evoked Potentials by Microinjections of Picrotoxin in Both Caudate Nuclei in Cats., *Pharmac. Biochem. Behav.* 11: 499-503. 1979.
- 154.-Vázquez-Nin, G.H., Donatti, O., Roig, J.A. and Diez-Martinez, O., Estudio Morfológico Experimental de una Vía Aferente al Núcleo Caudado. ,Comunicación al XIX Congreso Nac. de Ciencias Fisiológicas. 1976.
- 155.-Velasco, M., Velasco, F., Lozoya, X., Feria, A. and Gonzalez-Licea, A., Alumina Cream-induced Focal Moto Epilepsy in Cats. Part 2. Thickness and Callularity of Cerebral Cortex Adjacent to Epileptogenic Lesions., *Epilepsia*. 14: 15-27. 1973.
- 156.-Wada, J. and Cornelius, L.R., Functional Alteration of Deep Structures in Chronic Focal Cortical Experimental Epilepsy., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 12: 243-249. 1960.
- 157.-Waszczak, B.L., Bergstrom, D.A. and Walters, J.R., Single Unit Responses of Substantia Nigra and Globus Pallidus Neurons to GABA agonist and Antagonist Drugs., En: *GABA and the Basal Ganglia.* pp. 79-93. Di Chiara, G. and Gessa, G.L. Eds. Raven Press. N.York. 1981.
- 158.-De Wied, D., ACTH effects on Learning Processes., En: *Neuropeptides and Learning.* Ed. D. de Wied. Elsevier Scientific Publ. pp 51-56. Amst. 1977.

- 159.-De Wied, D., Bohus, B., Gispen, W.H., Urban, I. and van Wimersma-Greidanus, T.B., Pituitary Peptides on Motivational Learning and Memory Processes., En: Neuropeptides and Learning. Ed. D. de Wied. pp. 19-30. Elsevier Scientific Publ. Amst. 1977.
- 160.-Wilmore, J.L., Sybert, G.W., Munson, J.B. and Hurd, R.W., Chronic Focal Epileptiform Discharges Induced by Injection of Iron into Rat and Cat Cortex., Science, 200: 1501-1502. 1978.
- 161.-Winocour, G., Functional Dissociation within the Caudate Nucleus of Rats., J. Comp. Physiol. Psychol. 86: 432-439. 1974.
- 162.-Winocour, G. and Mills, J.A., Effects of Caudate Nucleus lesions on Avoidance Behavior in Rats., J. Comp. Physiol. Psychol. 68: 552-557. 1969.
- 163.-Woodruff, M.L. Schneiderman-Fish, B. and Alderman, A.O., Epileptiform Lesions in Rat Hippocampus and Acquisition of Two-way Avoidance., Physiol. and Behav. 19(3): 401-410. 1977.
- 164.-Wong, B.Y. and Prince, D.A., The Lateral Spread of Ictal Discharges in Neocortical Brain Slices., Epilepsy Res. 7: 1, 29-39. 1990
- 165.-Wong, R.K.S. and Prince, D.A., Dendritic Mechanisms Underlying Penicillin-induced Epileptiform Activity., Science 204: 1228-1231. 1979.
- 166.-Wyler, A.R., Operant Conditioning of Epileptic Neurons in Monkeys and its Theoretical Application to EEG Operant Conditioning in Humans, Pavlovian Jour. 12(3): 130-144. 1977.
- 167.-Wyler, A.R., Robbins, C.A. and Dodrill, C.B., EEG Operant Conditioning for Control of Epilepsy., Epilepsia. 20: 279-286. 1979.
- 168.-Yoshida, M., The GABAergic System and the Role of Basal Ganglia in Motor Control., En: GABA and the Basal Ganglia. pp 37-52. Ed. G. Di Chiara and G.L. Gessa. Raven Press. N.York. 1981.
- 169.-Yoshida, M., Functional Aspects of and Role of Transmitter in the Basal Ganglia., Confin Neurol. 36: 282-291. 1974.

ANEXO I

EPILEPSIA

Página - 72

Definición.

La palabra Epilepsia se deriva del vocablo griego *ἐπιληψία*, participio pasado del verbo *ἐπιλαμβάνειν*, el cual tiene a su vez dos raíces: *ἐπι* = encima, y *λαμβάνειν* = prender o asir, vocablo éste último, derivado del sánscrito. Se puede pues traducir el término Epilepsia como "acción de prender o asir súbitamente por encima" o bien "sorpresa" (en su acepción francesa) (5).

Ambrosio Paré, atendiendo a esta última acepción elaboró en el siglo pasado su definición etimológica: "Epilepsia significa sorpresa o retención de todos los sentimientos" (5).

Hughlings Jackson, hace más de cien años, emite ya su definición con un admirable enfoque fisiopatológico: "Una crisis epiléptica es un estado producido por una descarga neuronal anormal y excesiva dentro del sistema nervioso central" (8). Esta definición descriptiva ha prevalecido hasta nuestros días, como se puede comprobar si la comparamos con una más actualizada definición que he configurado a partir de diferentes fuentes bibliográficas, resumiendo los conceptos básicos ahí vertidos (1,5,7,8):

"Epilepsia es un síndrome neurológico caracterizado por una perturbación intermitente en el funcionamiento del sistema nervioso, la cual consiste en la presentación de

descargas súbitas, excesivas, desordenadas e hipersincrónicas de grupos de neuronas cerebrales, y que se manifiesta por síntomas y signos paroxísticos recurrentes y disritmias paroxísticas en el electroencefalograma"

Manifestaciones clínicas y clasificación

Desde el punto de vista clínico, la Epilepsia o "las Epilepsias", como atinadamente las designa Jackson (8), tienen una sintomatología y signología muy variadas, yendo desde las Crisis Convulsivas Tónico-Clónicas Generalizadas (CCTCG), antiguamente llamadas de "Grand Mal", hasta las Crisis Parciales (CP) de sintomatología simple o compleja, las cuales semejan muchas veces a otros tipos de crisis no epilépticas.

En la moderna clasificación de las epilepsias han influido en forma determinante los avances en la investigación clínica y genética del síndrome epiléptico, así como los avances tecnológicos en la exploración del paciente epiléptico, como el de su observación permanente mediante un circuito cerrado de televisión con registro simultáneo del EEG por telemetría.

A continuación se presenta esta clasificación, surgida como resultado de las reuniones de 1969, 1975, 1977, 1979 y 1985 de las comisiones encomendadas ex-profeso por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE), con

algunas modificaciones recientes propuestas por Delgado-Escueta (3,7), y resumida en algunos puntos:

CUADRO I

Clasificación

Epilepsias Primariamente Generalizadas:

Ausencias:

Ausencias Clásicas de la Infancia con complejos punta-onda lenta 3 Hz, bilaterales, simétricos y sincrónicos.

Ausencias de la Epilepsia Mioclónica Juvenil, mirada fija con complejos polipunta-onda 3-6 Hz, durante la adolescencia.

Ausencias Juveniles con ritmos difusos de 8 a 12 Hz.

Ausencias mioclónicas con complejos de polipunta-onda 3-HZ difusos.

Mioclónicas-ausencias: mirada fija, mioclónicas fragmentarias, automatismos y ritmos difusos de 12 Hz.

Epilepsias Mioclónicas:

Crisis Mioclónicas de la niñez temprana, con complejos polipunta-onda 3-6 Hz, sin retardo mental (Síndrome de Doose)

Crisis Mioclónicas juveniles de Janz, o Crisis Mioclónicas Benignas de la Adolescencia y de la

Niñez Tardía, con complejos polipunta-onda 4-6 Hz difusos.

Crisis Clónico-tónico-clónicas (Grand Mal)

Crisis Tónico-clónicas (Grand Mal)

Epilepsias Parciales:

Parciales simples (Sin alteración del estado de alerta)

Parciales complejas:

Crisis Parciales Simples al principio, seguidas de alteración en el estado de alerta y automatismos.

Crisis con alteración inicial del estado de alerta:

Inmovilidad con mirada fija y trastorno del estado de alerta, seguida de automatismos (Epilepsia del lóbulo temporal)

Automatismos motores complejos al inicio de un trastorno del estado de alerta (epilepsia del lóbulo frontal, somato-sensorial, o del lóbulo occipital).

Ataque con caída, pérdida del estado de alerta y automatismos (Síncopa del lóbulo temporal).

Epilepsias Secundariamente Generalizadas:

Crisis Parciales Simples que evolucionan a tónico-clónicas (tónico-clónicas secundarias)

Espasmos Infantiles (petit mal propulsivo, encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia o Síndrome de West)

Epilepsias mioclónicas astáticas o atónicas

(ataques epilépticos con caída, de Lennox-Gastaut,
en niños con retardo mental)

Epilepsias mioclónicas progresivas en adolescentes y
adultos con demencia (Epilepsias mioclónicas de
Lafora, Lundborg, Hartung, Hunt o Kuf)

Epilepsias no clasificadas (generalmente por carencia
de información)

Como puede observarse, esta clasificación atiende
fundamentalmente a la asociación sindromática de las
manifestaciones de las crisis y su correlación electro-
clínica, pero aparentemente descuida el aspecto
etiológico. Pienso, por esta razón, que es también
importante intentar la presentación de una clasificación
basada en la información disponible acerca de la
etiología de los cuadros epilépticos (ver Cuadro II)

CUADRO II

Clasificación Etiológica

1.- Epilepsia Idiopática, esencial, primaria o constitucional:

Sin causa aparente

Relacionada en ocasiones con antecedentes heredo-familiares de epilepsia.

Caracterizada clínicamente por:

Crisis Convulsivas Generalizadas .

Crisis Menores : Ausencias.

Mioclónicas

Crisis Acinéticas

2.- Epilepsia Sintomática (secundaria o adquirida):

a) Debida a causas intracraneanas.

b) Debida a causas extracraneanas.

Caracterizada clínicamente por:

Manifestaciones focales corticales.

Manifestaciones focales corticales precediendo a una crisis convulsiva generalizada.

Crisis Mioclónicas

Crisis Parciales de Sintomatología simple o compleja.

A pesar de sus manifestaciones tan disímolas, las crisis epilépticas presentan rasgos comunes que las caracterizan como tales, estos rasgos son:

-Su curso temporal es paroxístico, es decir, de inicio y terminación generalmente bruscos.

-Son manifestaciones recurrentes, se repiten las crisis con mayor o menor regularidad, pero con síntomas y signos muy similares cada vez.

-Su sintomatología denota en la mayoría de las veces, su origen encefálico.

-A diferencia de otras crisis de origen cerebral no epiléptico, las crisis epilépticas resultan de una electrogénesis exagerada de algunos grupos neuronales dentro del encéfalo (véase más adelante)

-El tipo de crisis guarda una estrecha relación con la localización del llamado "foco epileptogénico" que es el sitio donde se encuentran las neuronas que manifiestan la electrogénesis exagerada a la que nos referimos antes

Efectivamente, con respecto a esta última característica, si se vuelve a observar las clasificaciones de los cuadros I y II, se verá que ha desaparecido esa antigua división entre la Epilepsia Cerebral Generalizada y la Epilepsia Focal. Actualmente, los estudios electrofisiológicos en epilepsias experimentales y los registros poligráficos durante las crisis en humanos, han dado resultados tan concluyentes,

que permiten afirmar que "todas las epilepsias son focales". (2,5,8,9), el problema es a veces, localizar el foco epileptogénico en los seres humanos con los medios convencionales de diagnóstico de que se dispone a la fecha.

A manera de ejemplo, se hará mención de que las crisis convulsivas mayores generalizadas, cuyo modelo experimental se encuentra en las convulsiones inducidas por Metrazol , se desarrollan casi seguramente a partir de un foco inicial localizado en la Formación Reticular Mesencefálica (5) sitio que proyecta su actividad hacia la Corteza Cerebral, pero que es casi inaccesible a la exploración del EEG clínico. En cambio, las crisis de tipo ausencia tienen muy probablemente su origen en o cerca de los núcleos intralaminares del tálamo, sitios que constituyen el llamado "centroencéfalo".(1).

De este modo, el tiempo ha venido a darle la razón a H. Jackson quien escribía hace mas de un siglo: "La primera pregunta que viene a mi mente ante un sujeto que presenta crisis, no es: Se trata de una epilepsia?, sino más bien: Cuál es el sitio de la descarga neuronal excesiva que la provoca?" (8).

De acuerdo con estos conceptos, el calificativo de "generalizada" ha dejado de aplicarse al sitio de origen de las crisis y ahora se aplica exclusivamente a la sintomatología de las mismas, la cual sí puede ser generalizada o parcial. Esta misma sintomatología, como se

perturbe o no, respectivamente, al estado de alerta del individuo.

Epilepsia Experimental

Los modelos experimentales de epilepsia datan desde hace unos 44 años, a raíz de las observaciones de Adrian y Moruzzi (1) de los efectos de la estriquina sobre la corteza cerebral del gato, habiendo proliferado y desarrollado notablemente en los últimos 30 años. Han resultado de gran utilidad, ya que han permitido esclarecer la mayoría de los fenómenos neurobiológicos relacionados con la epilepsia.

En general, se ha intentado reproducir epilepsia en animales haciendo actuar algún agente físico o químico sobre el sistema nervioso central, ya sea por vía sistémica o local, agente capaz de producir un foco epileptogénico experimental (FEE), es decir, un grupo más o menos numeroso de neuronas que se comporten en forma similar a como lo hacen aquellas neuronas que desencadenan los fenómenos clínicos y eléctricos en los enfermos epilépticos. En la tabla III, se muestra una lista de los diversos agentes, tanto físicos como químicos, que más frecuentemente se han utilizado en la producción de epilepsia experimental.

Entre todos estos agentes citados, merecen especial mención: la penicilina que produce focos que desencadenan manifestaciones epileptiformes en forma aguda, y que ha resultado muy útil para el estudio electrofisiológico de

resultado muy útil para el estudio electrofisiológico de los focos y las neuronas "epilépticas", la crema de alúmina que produce focos que se manifiestan crónicamente, el Metrazol y el electrochoque, que producen crisis convulsivas generalizadas y se han utilizado para evaluar la eficacia de los medicamentos anticonvulsivantes, y finalmente, el método de "atizar neuronas" o de "Kindling", que consiste en la estimulación eléctrica o química intermitente hasta producir crisis epiléptiformes, y que ha resultado el más "fisiológico" de los métodos conocidos a la fecha para producir epilepsia experimental.

CUADRO III
Agentes Químicos

- Estricnina
- Penicilina
- Sales de Fierro
- Cobalto
- Crema de Alúmina
- Acido Kaínico
- Acetilcolina
- Tolueno
- Di-isopropil-fluorofosfato
- Metrazol
- Mezcalina
- Cloruro de Etilo
- GABA (supresión)
- Alcohol Etilico (supresión)

Agentes Físicos

- Congelamiento local
- Estimulación Eléctrica
- Estimulación Electromagnética

El mecanismo genérico de todos estos agentes epileptogénicos es, según parece, el mismo para todos, o sea, el de crear un desbalanceo entre la excitación y la

inhibición aferente y recurrente en determinados grupos de neuronas.

Tanto la facilidad para producir un FEE activo, como las manifestaciones clínicas y electrográficas del mismo, dependen en gran parte del sitio del SNC en el cual se intenta producirlo. Esto, a su vez, depende muy probablemente de la citoarquitectura, de las conexiones aferentes y eferentes, y del tipo de neurotransmisores y neuroreguladores presentes en el núcleo en el que se trata de producir el comportamiento epiléptico. Este hecho ha permitido entender un poco mejor el mecanismo de desencadenamiento de diferentes tipos de crisis.

Neurobiología de la Epilepsia

La investigación acerca de los mecanismos básicos de la epilepsia es a tal grado compleja, que ha sido necesario abordarla con un enfoque neurobiológico en el que contribuyen todas las neurociencias en forma coordinada. Esto ha propiciado que podamos llegar a tener

una idea bastante completa acerca de los fenómenos epilépticos:

A. A nivel celular,

B. Acerca de cómo estos fenómenos repercuten en el funcionamiento cerebral general, en especial cuando entran en la fase ictal, y

C. Acerca de cuál es la reacción que se desencadena en el SNC para auto-limitar estos fenómenos en el tiempo y en el espacio:

A. En lo referente a los fenómenos celulares en el foco epileptogénico, se han encontrado procesos de gliosis y de degeneración neuronal en la vecindad de focos crónicos producidos por la inyección de crema de alúmina en diferentes áreas del cerebro de varios animales de experimentación (11) así como algunos cambios estructurales en las sinapsis de las neuronas del foco epileptogénico (10). También a nivel de microscopía electrónica se mencionan degeneraciones de los sinaptosomas vecinos y alejados de los sitios estimulados repetidamente para producir el efecto del Kindling, a pesar de que no hay cambios aparentes a la microscopía de luz en estos sitios de estimulación.

Por otra parte, los exhaustivos estudios electrofisiológicos de registro intra y extracelular en neuronas de focos producidos por penicilina, tanto en la

corteza cerebral in situ como en rebanadas de Hipocampo de gato, realizados por diversos grupos de investigadores han llevado al conocimiento de cómo se comportan las llamadas "neuronas epilépticas":

Se trata, en efecto, de neuronas que descargan espontáneamente potenciales de acción a frecuencias extraordinariamente altas y de manera simultánea, manifiestan lo que se ha dado en llamar cambios depolarizantes. Estas grandes y prolongadas depolarizaciones de las células epilépticas se pensó que eran potenciales post-sinápticos excitatorios gigantes debidos a la sincronización de la descarga de un gran número de fibras aferentes y recurrentes a la célula epiléptica.

Sin embargo, estudios realizados en rebanadas de Hipocampo por Prince y cols.(9,10) han llevado a concluir que estas depolarizaciones obedecen a factores intrínsecos de las neuronas del foco epileptogénico. En otras palabras, parece ser que las neuronas epilépticas han desarrollado la capacidad de despolarizarse espontáneamente, en forma similar a como lo hacen las células del marcapaso cardíaco. Además de esta tendencia endógena a depolarizarse, según Taub y Wong (10) muestran excitación recíproca entre pares de células, y este hecho puede deberse a que al volverse epilépticas, sufren cambios en sus intervalos interespigas y en su patrón general de descarga eferente. Al mismo tiempo que se

excitan mutuamente las células del foco epileptogénico muestran también desinhibición, es decir, el patrón normal de las neuronas al recibir estimulación aferente, de presentar en secuencia inmediata un PPSE seguido de un PPSI el cual viene a limitar la descarga eferente generada por el primero, se pierde en las células epilépticas generándose, como dijimos antes, descargas repetitivas y prolongadas como respuesta a los estímulos aferentes. Estas descargas se desencadenan aún sin que el potencial de reposo de las células epilépticas alcance el nivel de descarga.

Los estudios electrofisiológicos realizados por Prince y cols. en las células de relevo tálamo-cortical del gato, proyectándose a un foco cortical de penicilina, han evidenciado que en el foco epileptogénico ocurre una secuencia de fenómenos coincidentes con la epileptogénesis: (9)

a) Breves trenes de potenciales de acción, repetitivos a alta frecuencia, que son disparados aún por debajo del nivel de descarga de las células, y cuyas espigas se presentan con intervalos irregulares siendo de amplitud decreciente.

B. En el momento en que la actividad epiléptica se transforma en ictal (propagada a distancia) aparecen descargas prolongadas de espigas antidrómicas que se originan en las terminaciones axónicas de las mismas células y que se presentan con intervalos regulares, los

cuales posteriormente van incrementándose como múltiplos del intervalo interespiga original. En este instante se establece una actividad autosostenida cuyo mecanismo no está claro, pero que podría ser el siguiente: las depolarizaciones del soma originan trenes de espigas de alta frecuencia y de amplitud decreciente que se propagan ortodrómicamente hasta las terminaciones axónicas. Ahí se produce una intensa liberación de neurotransmisor excitador y hay también importantes cambios en las concentraciones iónicas del microambiente celular, específicamente una importante elevación en la concentración de K^+ extracelular hasta valores de 10-12 mM/lt. y una disminución en la concentración de Ca^{2+} extracelular hasta 0.5-0.9 mM/lt. (9,10). Estos cambios en el microambiente celular pueden ser los que originan la depolarización de las terminaciones axónicas y la generación de los trenes sostenidos de espigas antidrómicas. Propiciarían también por otra parte la transmisión sináptica de impulsos los cuales seguirían la vía eferente. Las espigas antidrómicas podrían integrar algún mecanismo de bloqueo axónico por colisión que tendería a frenar la actividad autosostenida, la cual es influenciada positivamente por el efecto depolarizante del agente epileptogénico y por el bloqueo de la inhibición

recurrente GABAérgica por la misma acción de la penicilina.

Las espigas dendríticas de Ca^{2+} ayudarían también a mantener la actividad epiléptica.

Con respecto a la inhibición GABAérgica se sabe ya muy claramente que los receptores al GABA se encuentran estrechamente asociados a los canales de Cl^- en las membranas de los somas y dendritas celulares, de manera que, tanto el GABA como los antiepilépticos que actúan a través de estos receptores (Fenobarbital, Diazepan, Valproato, etc.) producen incremento en la conductancia del Cl^- interrumpiendo así la generación de la actividad epiléptica autosostenida.

C. Desarrollados así estos mecanismos, resulta relativamente fácil explicar la propagación y la generalización de la actividad epiléptica en la fase ictal. Posteriormente se desencadenan a diferentes niveles mecanismos inhibitorios que tienden a poner fin a las descargas generalizadas. Hay datos que indican que la inhibición de la actividad epiléptica se produce localmente en las cercanías del foco epileptogénico, por medio de la inhibición recurrente GABAérgica, también hay signos de inhibición originada en neuronas corticales, inhibición que se manifiesta como ondas lentas en el EEG alternando con polipuntas en la fase clónica (contracciones y relajaciones musculares sucesivas) en las crisis convulsivas generalizadas. Actividad inhibitoria

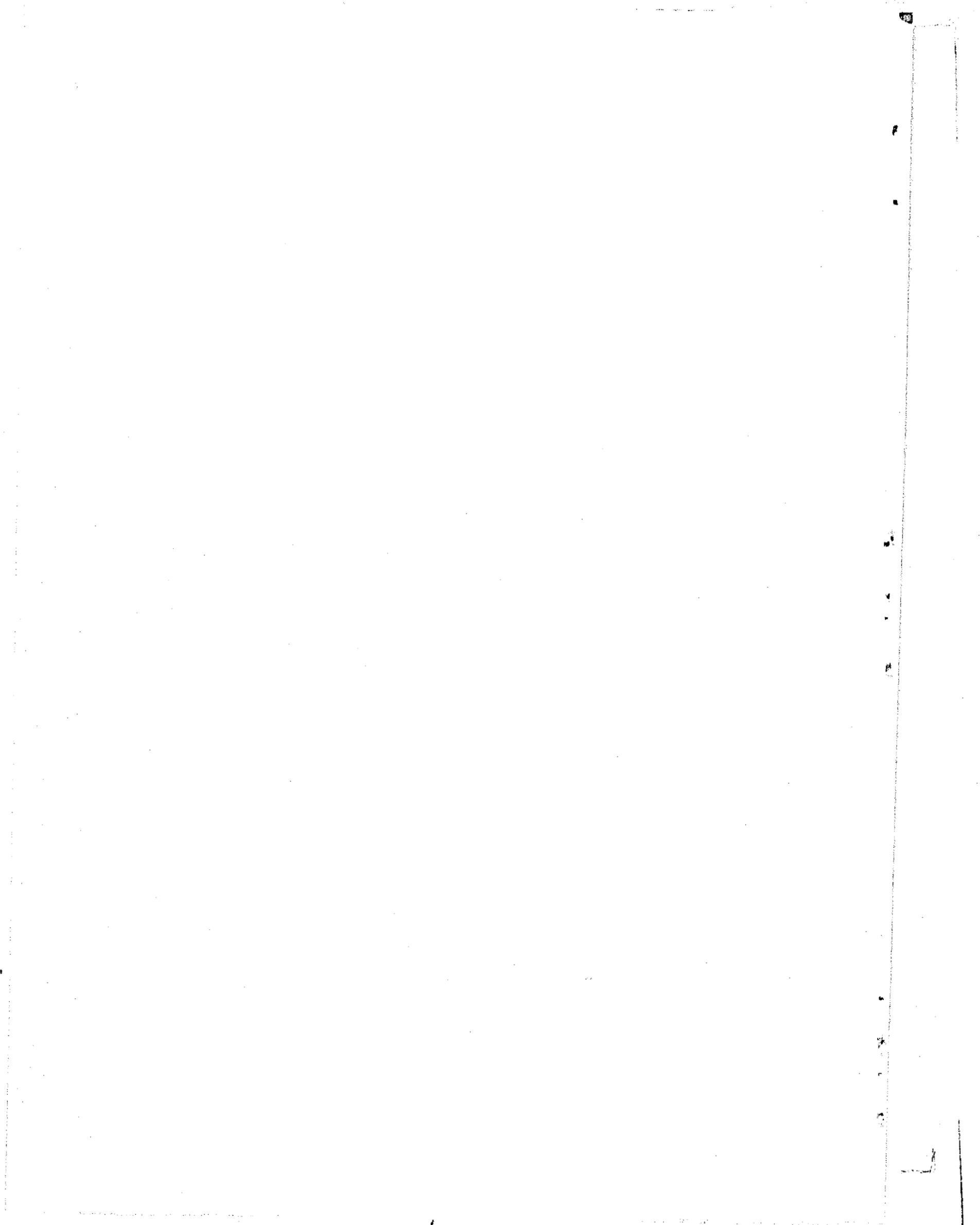
importante se genera, finalmente, en el Núcleo Rojo y el Núcleo Dentado Cerebeloso al final de las crisis convulsivas. En efecto, se ha propuesto que estos núcleos desempeñan un papel importante en la regulación del umbral convulsivo.(4).

REFERENCIAS

- 1.- Adrian, E.D. Citado por Gastaut, H. Les Epilepsies.
En: Encyclopedie Medico-chirurgicale. Neurologie,
Tome I. pp 1-18.Ed. A. Laffont et cols Paris, 1963.
- 2.- Brailowsky, S. et al. Local and Remote Effects of
Neocortical Epileptogenesis Induced by GABA
Withdrawal Syndrome. Proceedings of 1990 Annual
Meeting and Courses of the American EEG Society.
Houston, Tx. Sep. 1990.
- 3.- Delgado-Escueta, A., Treitman, D.M. and Walsh, G.O.
The Treatable Epilepsies. First Part. N.Engl.J. Med.
308: 1508-1514, 1983.
- 4.- Fernández Guardiola, A. and Ayala, F. Red Nucleus Fast
Activity and Signs of Paradoxical Sleep Appearing
During the Extinction of Experimental Seizures.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 30:547-555. 1971.
- 5.- Gastaut, H. Les Epilepsies. En: Encyclop. Med-Chir.
Neurol. Tome I pp. 1-18 Ed. A. Laffont et cols.
Paris. 1963.
- 6.- Gastaut, H. Evolution Clinique et Pronostic du
Syndrome de Lennox-Gastaut. En: Evolution and Progn.

of Epilepsies. Migaresi, E., Passaglia, P. et
Tassinari, C.A. Eds. Aulo Gaggi Publ. Bologna, 1972.

- 7.- International League Against Epilepsy. Proposal for
Revised Clinical and Electroencephalographic
Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 22:
489-494. 1981.
- 8.- Jackson, J.H. Selected Writings of John Hughlings
Jackson. Tomo I. pp. 82-103. Basic Books. N.York.
1958.
- 9.- Prince, D.A. Neurophysiology of Epilepsy. *Ann. Rev.*
Neurosci. I: 395-413. 1978.
- 10.- Taub, R.D. and Wong, R.K.S. Cellular Mechanism of
Neuronal Synchronization in Epilepsy. *Science*. 216:
745-747. 1982.
- 11.- Velasco, M., Velasco, F., Lozoya, X., Feria, A. and
González-Licea, A. Alumina Cream-induced Focal Motor
Epilepsy in Cats. Part 2. Thickness and Cellularity
of Cerebral Cortex Adjacent to Epileptogenic
Lesions. *Epilepsia*. 14: 15-27. 1973.



ANEXO II

APRENDIZAJE Y CONDICIONAMIENTO

En vista de los objetivos de la presente tesis, considero esencial abordar la definición de estos términos tan comunmente usados en neurociencias, a veces con una conotación poco precisa. Trataré primero el concepto más general de Aprendizaje, y en seguida abordaré el de Condicionamiento, más específico y particular.

El Aprendizaje es un fenómeno que ha preocupado a la humanidad desde sus albores, y ha sido estudiado por diversas corrientes científico-filosóficas, las cuales, para explicar dicho fenómeno han emitido diversas teorías. Estas teorías compiten entre sí para tratar de explicar qué es el aprendizaje y se han caracterizado por no complementarse, sino más bien excluirse mutuamente.

Para evitar una prolijidad innecesaria mencionaré que, en términos muy generales, las teorías del aprendizaje pueden clasificarse en 3 grandes grupos:

- a) Teorías mentalistas, o de la disciplina mental.
- b) Teorías del condicionamiento, o del estímulo-respuesta. y
- c) Teorías Gestálticas, o cognoscitivas (3).

Las primeras, teorías mentalistas, son las más antiguas y se basan en el concepto de una "substancia", conjunto de ideas, que se va enriqueciendo con la experiencia, el desenvolvimiento natural del ser, la disciplina mental, o algunos estados mentales activos o ideas. Dentro de este grupo de teorías podemos mencionar

las teorías de la Disciplina Mental Teísta y Humanista, la teoría del Desarrollo Natural y la teoría de la Apercepción o del Herbartianismo.

Estas teorías pudieran ser todavía aplicables en el aprendizaje humano, principalmente en los procesos de aprendizaje "filosófico", pero tienen poca relación con el campo cubierto por esta tesis.

Las teorías del Condicionamiento o del Estímulo-respuesta (E-R) consideran el aprendizaje como el producto de provocar respuestas en el organismo por medio de la aplicación de estímulos suficientemente efectivos, de manera que el animal vaya sufriendo cambios duraderos en su conducta. Dentro de este grupo de teorías tenemos la de la asociación E-R, o del conexionismo, la del condicionamiento propiamente dicho sin reforzamiento, también llamada Conductista, y la del condicionamiento con motivación o reforzamiento, o teoría Skinneriana (3,4). Estas son las teorías que más se mencionan en el presente trabajo.

Finalmente, las teorías Gestálticas o Cognoscitivas, las más recientes y elaboradas, tienen su fundamento en lo que se ha llamado el Insight, que es la intencionalidad que motiva todo aprendizaje, el darse cuenta de una situación y aprender a entenderla y dominarla, todo esto aún en animales considerados como poco inteligentes (2,3).

Desde el punto de vista neurobiológico, el aprendizaje puede definirse como el establecimiento de un

nuevo patrón funcional en el sistema nervioso capaz de modificar una determinada conducta. Así definido, el aprendizaje es un fenómeno íntimamente ligado al funcionamiento de los circuitos neuronales que a su vez involucran a las sinapsis y a algunas de sus propiedades características:

Por ejemplo, la sensibilización y la habituación a corto plazo, así como la potenciación post-tetánica, fenómenos sinápticos asociados a la apertura de canales de Ca^{2+} , como consecuencia de una estimulación repetitiva de las sinapsis, podrían muy bien ser los fenómenos básicos iniciales de un proceso más duradero y complejo de aprendizaje (6,8). La plasticidad sináptica en los diferentes circuitos neuronales es otro fenómeno que seguramente es esencial para el establecimiento duradero de nuevas conexiones en el SNC, mecanismo a su vez considerado básico en el aprendizaje.

Teóricamente, en cualquier organismo o en cualquier porción del sistema nervioso donde haya sinapsis, pueden darse fenómenos de aprendizaje, y de hecho se han realizado valiosas observaciones sobre este fenómeno en moluscos y artrópodos, así como a muy diversos niveles del sistema nervioso de mamíferos y humanos. (8).

No siempre el establecimiento de un aprendizaje va acompañado de cambios conductuales observables, hay hechos, como el establecimiento de un foco epileptogénico en espejo en la corteza cerebral o el condicionamiento

electrocortical, que pueden ocurrir sin que se aprecien modificaciones conductuales observables en el hombre o en los animales de experimentación. En estos casos el aprendizaje puede apreciarse solamente valiéndose de registros electrofisiológicos en los puntos pertinentes del SNC. Sin embargo, autores como Anokhin rechazan la idea de que esto sea un verdadero condicionamiento, ya que resulta de la asociación de dos estímulos indiferentes sin ningún significado biológico (4).

Algunas manifestaciones del aprendizaje consideran modificaciones en la actividad eléctrica espontánea (AEE) y en las respuestas provocadas (RP) en diferentes puntos del SNC. A manera de ejemplo mencionaremos los cambios en el voltaje y en la relación de fase que sufre la AEE hipocámpica, en relación con la actividad cortical (2,4,5), y el sinnúmero de observaciones reportadas acerca de modificaciones de las RP en diversos lugares durante el aprendizaje y posteriores a él (5).

Desde el punto de vista metodológico, una de las formas de aprendizaje que más se han analizado es el Condicionamiento; del cual existen dos grandes variedades: el condicionamiento clásico o Pavloviano y el condicionamiento instrumental u operante. El primero consiste en obtener una respuesta condicionada (RC) como consecuencia de la asociación de un estímulo incondicionado o innato (EI) y un estímulo condicionante (EC). Al animal de experimentación se le presenta primero

el EC y luego el EI con un intervalo fijo, después de algunas repeticiones de pares de estímulos, se obtendrá la RC, la cual es generalmente una respuesta simple del tipo de respuestas que el animal presenta en forma refleja e involuntaria, como el incremento en la secreción de una glándula, algún movimiento simple de la cabeza, o algo por el estilo. En el condicionamiento operante en cambio, la presentación del EC está en relación más estrecha con la conducta del sujeto. Por ejemplo, si el animal aprieta una palanca (RC) cuando aparece una luz de un color determinado (EC) recibe comida (EI); o bien huye de un compartimiento (RC) cuando aparece una luz o un tono acústico (EC) que le anuncia la aplicación de un choque eléctrico en las patas (EI); o descubre el mecanismo para abrir una caja (RC) que contiene alimento (EI), o encuentra el camino hacia la comida (EI) en un laberinto (RC). En otras palabras, en este tipo de aprendizaje, el sujeto debe de realizar una maniobra conductual generalmente más compleja, que le va a permitir modificar la presentación del EI.

Analizaremos en seguida algunos aspectos neurofisiológicos del condicionamiento:

1) Posible mecanismo de establecimiento de una RC.-
Es requisito indispensable para este efecto que el EC

preceda al EI. De los estudios con registro de la AEE y de las Respuestas Provocadas (RP) se desprende que:

a) En primer término, el EC generalmente falla en producir una reacción de desincronización de la AEE o una RP de gran amplitud.

b) A continuación, la aplicación del EC sí provoca desincronización de la AEE, (que se manifiesta como la aparición de una actividad rápida y de bajo voltaje), y unas RPs de gran amplitud, tanto en las vías específicas del EC como, en las áreas de convergencia, incluyendo las áreas corticales llamadas "asociativas"(4). Este efecto facilitador de las RPs es atribuido a lo que se conoce como el "analizador absoluto" que es el sitio principal del SNC donde se percibe el EC y que en la mayoría de los casos es la corteza cerebral (CC). Este analizador absoluto se encarga de activar al Sistema Reticular Activador Ascendente (SRAA) generando una desincronización de la AEE cortical, de amplificar difusamente a las RPs y prolongar en el tiempo el efecto del EI. Con frecuencia, esta activación producida por el EC se traduce en un fenómeno conductual simple, dando lo que se conoce como "reacción de orientación", o "búsqueda", o "respuesta visceral". (5,6).

c) El segundo EC encuentra a la CC y al SRAA facilitados, de manera que ahora, en vez de una inhibición descendente corticifuga (que nos llevaría a la habituación

si se repitieran puros ECs), va a producir una reacción de búsqueda como consecuencia de la aplicación del EC.

d) Si esto se repite, después de varios apareamientos de ECs y EIs sucesivos, se observa en sitios relacionados con el analizador absoluto, la aparición de una respuesta provocada condicionada (RPC). Esto es, se ha establecido una conexión funcional entre el Analizador Absoluto (que analiza al EI) y el Analizador Indiferente (el que analiza al EC), se ha creado un Reflejo Condicionado.

2) Estructuras nerviosas relacionadas con las RCs

Las estructuras nerviosas candidatas a desempeñar un papel importante en el establecimiento de las RCs deben poseer las siguientes propiedades: (4)

a) Deben ser capaces de recibir información polisensorial (propiedad de convergencia).

b) Deben ser capaces de desarrollar, ya sea directa o indirectamente, una reacción dinamogénica no específica.

c) A través de reverberación o de cualquier otro mecanismo similar, deben ser capaces de prolongar la

acción inicial del EC para así establecer un enlace entre éste y el EC sucesivo.

d) Deberán ser filogenéticamente antiguos, ya que es posible establecer RCs en una amplia variedad de especies animales.

Dentro de las estructuras que, al menos teóricamente, cumplen con las propiedades arriba enunciadas, podemos analizar las siguientes:

La Corteza Cerebral (CC) fué considerada desde siempre por la escuela Pavloviana, esencial para la producción de RCs (6). Según estos investigadores, los enlaces espacio-temporales del condicionamiento deben llevarse a cabo horizontalmente en la CC. Posteriormente otros autores han demostrado que es posible establecer RCs rudimentarias en animales totalmente decorticados (4,5), y electrofisiológicamente han aportado datos que apoyan una interacción córtico-subcortical o subcórtico-cortical, más bien que el establecimiento de enlaces en forma horizontal en la CC. Sin embargo, la CC sigue siendo considerada como muy importante para los fenómenos complejos como inhibición, extinción, diferenciación, etc., relacionados con el condicionamiento (2,4).

Las lesiones del Hipocampo y de la Amígdala no impiden la instauración de determinados condicionamientos con estímulos olfativos ya sea como EIs o ECs (4,7), pero

algunos condicionamientos de evitación activa son trastornados por la ablación hipocámpica bilateral.

Hernández Peón logró abolir un reflejo condicionado con respuesta de salivación, haciendo una lesión limitada en la Formación Reticular Mesencefálica (2).

Diversos investigadores, finalmente, han tenido éxito en impedir el establecimiento de RCs instrumentales lesionando o bloqueando de diversas maneras la función del Cuerpo Estriado en el gato o en la rata (1,7).

En estos aspectos, el Cuerpo Estriado ejerce la "propiedad de convergencia", ya que recibe numerosas aferencias de la CC, de los núcleos intralaminares talámicos, del complejo nuclear del Rafé, de la Sustantia Nigra Compacta, de la Amígdala y de otras estructuras, hecho que le permite realizar una muy completa y compleja integración multisensorial en diferentes condiciones y estados funcionales del SNC (1,7). Puede también producir una "acción dinamogénica" para generar las Respuestas Motoras Instrumentales (RMI) a través de sus conexiones descendentes con el Globus Pallidus (GP), la Sustantia Nigra Reticulada, la Formación Reticular Mesencefálica, etc. (2,4,5). La organización citoarquitectónica "en mosaico" de este núcleo, con conexión de sus aferencias topográficamente ordenadas, convergiendo sobre determinadas células espinosas de tamaño medio, parece adecuada para la realización de la integración multisensorial, mientras que la circuitería interna, con

abundante inhibición recurrente GABAérgica parece también muy ventajosa para integrar respuestas motoras de inhibición o de evitación pasiva (1,7). La existencia, en fin, de conexiones eferentes de las neuronas espinosas de tamaño medio GABAérgicas, sobre estructuras inhibitorias como la Sustantia Nigra Reticulada permitiría también desencadenar respuestas motoras excitatorias que resultarían de "inhibir la inhibición".

Como hemos visto muy someramente, diversas estructuras subcorticales pueden intervenir de manera esencial en la integración de las RCs, pero no es posible generalizar conceptos en relación a estructuras, sino debe considerarse que cada estructura tiene participación más o menos específica en determinado tipo de condicionamiento.

REFERENCIAS

- 1.- Brust-Carmona, H., Prado-Alcalá, R.A., y Grinberg-Zylberbaun, J. Bloqueo Reversible de Respuestas Condicionadas Motoras, por la Aplicación de Anestésicos Locales, en el Núcleo Caudado. Bol.Est.Med.Biol.Méx. 27: 109-114, 1971.
- 2.- Hernández-Peón, R. Neurophysiological Correlates of Habituation and other Manifestations of Plastic Inhibition. En: Moscow Colloquium on EEG of Higher Nervous Activity .Jasper, H.H. and Smirnov, G.D. Eds. EEG Clin. Neurophysiol. Suppl. 13:101-114. 1960.
- 3.- Hill, W.F. Teorías Contemporaneas del Aprendizaje.Ed. Paidós. 256 pp.Buenos Aires, 1988.
- 4.- Jouvét, M. et Hernández-Peón, R. Mécanismes Neurophysiologiques concernant l'habituation, l'attention et le Conditionnement. EEG.Clin.Neurophysiol. Suppl.6:39-49, 1957.
- 5.- Magoun, H.W. Contribuciones a la Electrofisiología del Aprendizaje. En: El Cerebro Despierto. Prensa Med. Mex. pp.107-117, 1968.
- 6.- Pavlov, I.P. Conditioned Reflexes; an Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex.

Ed. y trad. Anrep, G.V. Oxford Univ. Press. London,
1927.

- 7.- Prado-Alcalá, R.A. Is Cholinergic Activity of the
Caudate Nucleus Involved in Memory? Life Sciences 37:
23, 2135-2142, 1985.
- 8.- Segundo, J.P. La Neurofisiología: Algunos Supuestos y
Bases, Recovecos e Implicaciones. Ed. Fac. de Med.
U.N.A.M. Pp. 53-208, 1984.