

## DESARROLLO Y PROPAGACION DE LA ACTIVIDAD CONVULSIVA PROVOCADA POR LA INYECCION INTRACORTICAL DE PENICILINA<sup>1</sup>

MANUEL ALCARAZ<sup>2</sup> y CARLOS GUZMÁN-FLORES<sup>2</sup>

En el transcurso evolutivo de un foco epileptógeno primario originado por la inyección intracortical de penicilina en el área sensitivo motora, se establece en la estructura homóloga contralateral un foco epileptógeno en espejo. La actividad autosostenida generada en el foco primario se propaga por la vía corticoespinal correspondiente y produce crisis motoras en las regiones del cuerpo contralaterales a la localización del mismo foco. Por el contrario, a partir del foco en espejo la actividad autosostenida no se propaga por la vía corticoespinal homolateral a su localización y no obstante que este foco es electrográficamente activo no produce sintomatología motriz. La sección de las fibras transcallosas efectuada poco tiempo después de haberse instalado el foco primario, provoca la desaparición de la actividad paroxística en el foco en espejo, pero si la sección se realiza después de un periodo prolongado, dicha actividad persiste en este último foco que se hace independiente. En la interpretación de estas observaciones se concluye señalando que los focos epileptógenos producidos con penicilina, constituyen un modelo experimental adecuado para estudiar los mecanismos de origen y propagación de la actividad convulsiva, así como los procesos funcionales que determinan cambios plásticos en el sistema nervioso central. (GAC. MÉD. MÉX. 100: 641, 1970).

EL ESTUDIO del origen y propagación de la actividad convulsiva ha sido abordado por innumerables autores que siguiendo distintas técnicas han enfocado el problema considerando puntos de vista igualmente diferentes.<sup>1-5</sup> En la

literatura existen amplias revisiones del tema y por consiguiente en este trabajo sólo se hará una comunicación parcial de las observaciones que a este respecto se han realizado en nuestro laboratorio.

Las características evolutivas de un foco epileptógeno no están condicionadas por el procedimiento empleado en su producción y asimismo, los signos que

<sup>1</sup> Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 14 de mayo de 1969.

<sup>2</sup> Académico numerario. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

determinan dependen en gran parte de las funciones inherentes a la estructura nerviosa en que se localizan. En los focos epileptógenos experimentales inducidos por la aplicación de cobalto, dicha substancia destruye las neuronas ubicadas en el sitio en que se aplicó y como consecuencia de la reacción inflamatoria concomitante, se forma una cicatriz glial. En este mismo caso los procesos inflamatorios, necróticos y cicatriciales son de carácter evolutivo y constituyen otros tantos factores de asociación que dificultan el estudio de los cambios funcionales simultáneos a la formación de los focos epileptógenos. Por el contrario, en los focos epileptógenos producidos por la inyección intracerebral de penicilina, no se producen lesiones anatómicas evidentes y la actividad paroxística provocada tiende a desaparecer en forma espontánea después de un tiempo relativamente breve. De estas dos situaciones experimentales se ocupa el presente trabajo.

En los experimentos en que usamos el cobalto para producir el foco epileptógeno, se emplearon gatos adultos en los cuales la substancia irritativa se aplicó en el área cortical de representación motora correspondiente a la extremidad posterior derecha, apreciándose veinticuatro horas después, una lentificación progresiva de la actividad eléctrica cerebral. En todos los casos, las ondas lentas de alto voltaje se iniciaron en la derivación correspondiente al sitio de aplicación del cobalto y posteriormente, se propagaron a todas las derivaciones cerebrales. En el transcurso del tiempo estas alteraciones electrográficas se incrementaron por lo que

el grado de deterioro de dicha actividad fue cada día mayor. Además, cuando los animales presentaron crisis jacksonianas, se observó una estrecha correlación entre la presencia de sacudidas musculares y la aparición de espigas en el área sensitivo motora correspondiente (Figura 1). En algunas ocasiones la actividad tónica clónica sólo se manifestó durante un breve período, permaneciendo localizada a la extremidad cuya área de representación motora pertenecía al sitio de ubicación del foco epileptógeno. Por el contrario, en otras ocasiones la actividad convulsiva se propagó progresivamente hacia las regiones musculares vecinas al sitio de su presentación para finalmente extenderse a todos los segmentos del cuerpo. Las latencias de las crisis fueron extraordinariamente variables oscilando de tres días a cuatro meses y en algunos animales nunca se apreciaron manifestaciones convulsivas. En siete animales la actividad convulsiva inicialmente localizada, rápidamente se generalizó y horas después los animales murieron en estado de mal. Asimismo en cinco animales que sobrevivieron a la aplicación del cobalto durante un período de tres a cinco meses, se observó que la latencia de la actividad tónica clónica localizada al segmento corporal correspondiente al foco epileptógeno, su propagación y generalización, así como la frecuencia y duración de las crisis, fueron también particularmente variables e impredecibles. La única alteración puesta de manifiesto en forma constante fue el deterioro de la actividad eléctrica cerebral y además, siempre existió una es-

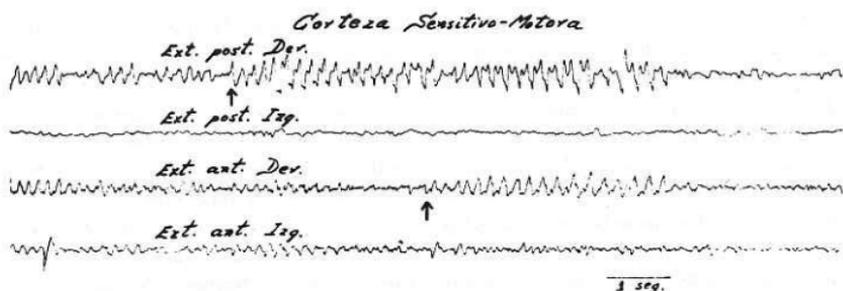


FIG. 1. Propagación de la actividad autosostenida de un foco epileptógeno hacia las áreas vecinas al sitio de su localización. Dicho foco se provocó aplicando cobalto en el área cortical de representación motora correspondiente a la extremidad posterior derecha del gato. Las derivaciones primera y tercera pertenecen a la corteza sensitivo motora izquierda y la segunda y cuarta a la corteza homóloga contralateral. La flecha superior señala el momento en que las espigas aumentaron de frecuencia y amplitud al mismo tiempo que el animal presentó actividad convulsiva localizada a la extremidad posterior derecha. Después de tres segundos aproximadamente, flecha inferior, la actividad paroxística también se incrementó en la tercera derivación y en forma simultánea la actividad convulsiva se manifestó en la extremidad anterior derecha.

trecha correlación entre la aparición de la actividad paroxística electrográfica y las sacudidas musculares cuando éstas se presentaron.

A partir de estos resultados es posible señalar que los focos inducidos por cobalto son semejantes a los casos clínicos de epilepsia focal, en cuanto se refiere a la incertidumbre evolutiva que en uno y otro caso se presenta. Entre los diversos autores que en distintas especies animales han investigado el desarrollo de focos epileptógenos experimentales, existe un acuerdo general que indica la semejanza de los focos epileptógenos producidos con hidróxido de aluminio y los casos clínicos de epilepsia jacksoniana postraumática.<sup>6-8</sup> Lo anterior se basa en la similitud de los procesos inflamatorios y cicatriciales que ocurren en ambos casos y por tal motivo dichos focos se han considerado como modelos experimentales adecuados para estudiar la fisiopatología de

las epilepsias jacksonianas. Por otra parte, en los focos epileptógenos crónicos inducidos con cobalto las lesiones son de carácter progresivo<sup>9</sup> y en consecuencia dichos focos son inapropiados para el estudio fisiopatológico de la actividad convulsiva.

En experimentos recientes efectuados en la rata, Escobar y colaboradores<sup>10</sup> han observado que dosis repetidas de penicilina, aplicadas en inyecciones intracerebrales, no producen alteraciones anatómicas importantes cuando se evitan las hemorragias que pueden asociarse a la inyección. Asimismo, es un hecho bien conocido que la aplicación intracerebral de penicilina produce la formación de un foco epileptógeno agudo de rápida evolución. De estos datos se desprende que dicha substancia irritativa es capaz de modificar la excitabilidad y respuestas de los elementos neuronales sin producir lesiones anatómicas evidentes. Además, los mismos

datos nos permiten suponer que los focos epileptógenos inducidos con penicilina, constituyen un modelo experimental adecuado para el estudio de los cambios esencialmente funcionales que origina el bombardeo de los impulsos nerviosos generados por el foco epileptógeno. En estas mismas circunstancias la actividad paroxística sólo actúa durante un período más o menos prolongado y en ausencia de lesiones anatómicas evidentes tiende a desaparecer espontáneamente.

En los experimentos en los cuales se usó penicilina el foco epileptógeno primario se provocó mediante la inyección intracortical de cincuenta mil unidades de penicilina, contenidas en un décimo de centímetro cúbico de solución salina isotónica. En todos los casos, la inyección se aplicó en la corteza sensitivo motora del hemisferio cerebral izquierdo, en el sitio correspondiente al área de representación motora de la mano derecha. La actividad paroxística inducida por la penicilina presentó una latencia variable entre diez y veinte minutos, iniciándose sus manifestaciones en la derivación electrográfica perteneciente al área cortical inyectada.

Como se aprecia en la figura 2, la actividad paroxística se presenta como una potencial de corta duración y alto voltaje, seguido de una serie de potenciales atenuados cuya agrupación es semejante a la de los husos de sueño. Estos potenciales llamados también espigas, se suceden a intervalos irregulares incrementando su amplitud y simultáneamente los husos que les siguen muestran tendencia a desaparecer. Entre cinco y diez minutos después de

haberse iniciado la instalación electrográfica del foco primario, aparecen pequeñas espigas en la derivación correspondiente a la corteza sensitivo motora del hemisferio cerebral derecho, lo cual indica que los impulsos nerviosos generados en el foco epileptógeno primario se propagan a la corteza homóloga contralateral a la ubicación del mismo foco. Después de un tiempo variable durante el cual la actividad paroxística continúa propagándose hacia esta misma estructura cortical, se establece en ella un foco epileptógeno independiente llamado foco en espejo. Posteriormente, en las derivaciones de ambas áreas corticales las espigas aumentan de amplitud y al alcanzar un valor crítico, se desencadena la crisis caracterizada por trenes de espigas de gran frecuencia y alto voltaje. La duración de las crisis es muy variable y al desaparecer súbitamente, aparece un silencio eléctrico en la derivación cortical propia del foco epileptógeno primario (Figura 3). Durante el período inicial es decir, desde el momento en que aparecen las primeras espigas en la corteza en que se aplicó la penicilina hasta la terminación de las cuatro o cinco primeras crisis, la actividad paroxística parece no propagarse a través de la vía corticoespinal, pues como se aprecia en la figura 2, durante este tiempo no se registran espigas bien definidas en las derivaciones de ambos pedúnculos cerebrales.

Estudiando la sintomatología motriz concomitante al desarrollo de estas alteraciones electrográficas, se observó que los gatos presentan contracciones musculares que inicialmente se mani-

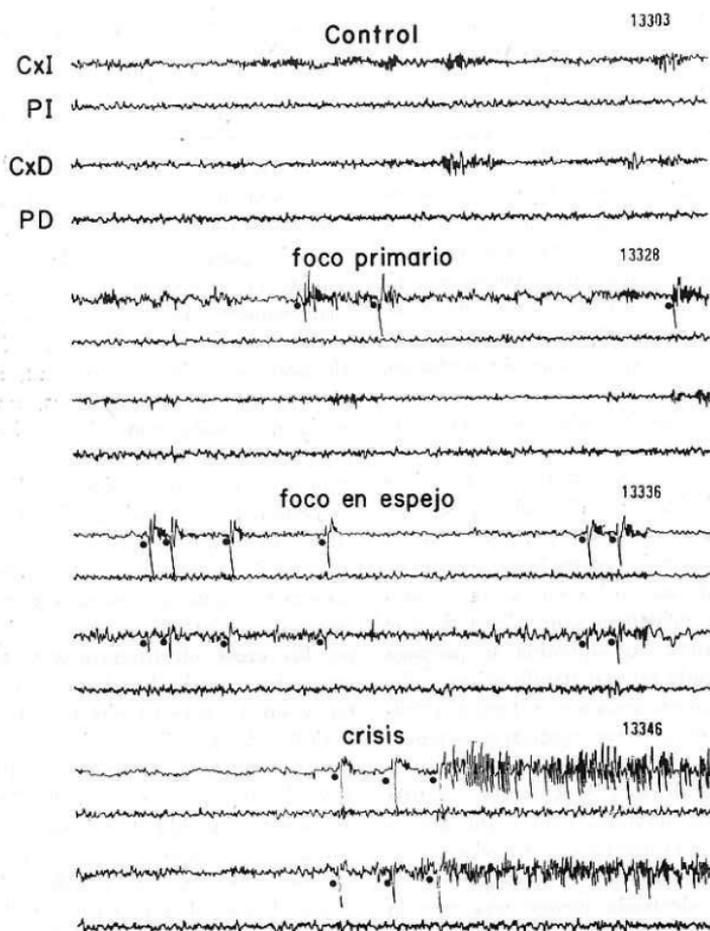


FIG. 2. Actividad paroxística provocada por la inyección intracortical de penicilina en el gato. Los cuatro primeros trazos corresponden al registro control de la actividad eléctrica cerebral. En los siguientes trazos (foco primario) se observa que las espigas sólo se manifiestan en la corteza sensitivo motora izquierda (CxI) perteneciente a la localización del foco epileptógeno primario. En el trazo superior del siguiente grupo (foco en espejo) dichas espigas son de mayor amplitud y más frecuentes y asimismo en la corteza sensitivo motora derecha (CxD) aparecen pequeñas espigas que indican el establecimiento del foco epileptógeno en espejo. En ambas derivaciones corticales de los trazos inferiores se advierte la iniciación de la primera crisis. Nótese que durante este período la actividad paroxística no se registra en las derivaciones de ambos pedúnculos cerebrales (PI y PD).

fiestan en forma de sacudidas tenues localizadas a la mano derecha. Progresivamente la actividad convulsiva invade el antebrazo, el brazo y el hombro de la misma extremidad anterior y finalmente se extiende a toda la mitad derecha del cuerpo y de la cara. Sobre estos datos es importante hacer notar que aun cuando en esta primera etapa evolutiva del foco epileptógeno experimental, las crisis se mantienen sintomáticamente localizadas a la mitad derecha del cuerpo, existe sin embargo, actividad paroxística en las derivaciones corticales de ambos hemisferios cerebrales y además, como ya se dijo anteriormente, no se registran espigas en las derivaciones de ambos pedúnculos cerebrales (Figura 2). Esta aparente discrepancia entre la ausencia de actividad paroxística en la vía piramidal y la evidencia sintomática de que la actividad autosostenida se propaga a la médula espinal dando origen a las contracciones musculares tónico clónicas, quizá pudiera explicarse a través del fenómeno de enmascaramiento descrito por Bremer.<sup>11</sup> Cuando en una estructura nerviosa dada existe actividad de alta frecuencia mezclada con potenciales sincrónicos de pequeño voltaje, el electrodo recoge una mezcla de las dos actividades y por la suma de ambas se atenúa o desaparece la actividad sincrónica de pequeño voltaje. Considerando estos datos es posible que en las primeras etapas evolutivas del foco epileptógeno, sólo se activen pequeñas porciones de la vía piramidal incluyendo aquellas en que se colocó el electrodo de registro, en cuyo caso la actividad basal del resto

de la estructura enmascararía las espigas aún de pequeño voltaje.

A medida que avanza el desarrollo del foco epileptógeno se acentúan más aún los fenómenos que acompañan a la propagación de la actividad convulsiva hacia otras estructuras del sistema nervioso central.

Según puede verse en la figura 3, cuando las espigas de la corteza cerebral izquierda correspondiente a la ubicación del foco epileptógeno primario alcanzan su máxima amplitud, simultáneamente aparecen espigas, no sólo en la derivación cortical derecha que pertenece a la localización del foco epileptógeno en espejo, sino también en el pedúnculo cerebral izquierdo donde en ese momento se inician. Sin embargo, en el pedúnculo cerebral derecho no existen signos aparentes de actividad paroxística. Con el transcurso del tiempo las crisis electrográficas y motrices se hacen más duraderas y frecuentes y en el registro electrográfico los períodos de silencio eléctrico y de espigas aisladas son cada vez más breves. Además, durante este período, la actividad autosostenida se registra en ambas cortezas cerebrales y en el pedúnculo izquierdo, pero no así el pedúnculo cerebral derecho homolateral a la localización del foco en espejo (Figura 3). Aún más, durante las crisis motrices aparentemente generalizadas tampoco se registró actividad paroxística en dicha estructura.

Todos los fenómenos hasta aquí descritos, ocurren aproximadamente dentro de las dos primeras horas subsiguientes a la inyección intracortical de penicilina. Después de este período, la

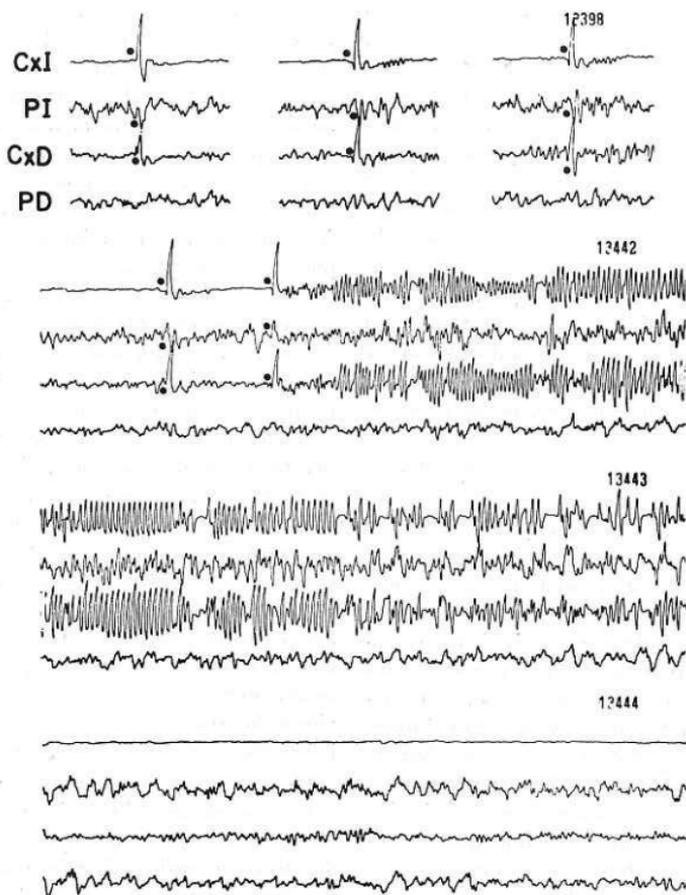


FIG. 3. En el primer grupo de trazos se aprecia que cuando en la corteza sensitivo motora izquierda (CxI) correspondiente a la localización del foco epileptógeno primario las espigas alcanzan determinada amplitud, simultáneamente aparecen estos potenciales en la corteza sensitivo motora derecha (CxD) y en el pedúnculo cerebral izquierdo (PI), permaneciendo ausentes en el pedúnculo derecho (PD). En los dos grupos subsiguientes de trazos se ilustra el desarrollo de una crisis en la cual se aprecia que la actividad auto-sostenida no se propaga a través del pedúnculo derecho homolateral a la localización del foco epileptógeno en espejo. En los registros inferiores destaca el silencio eléctrico que se manifiesta en la derivación de la corteza sensitivo motora izquierda.

frecuencia con que se presentan las crisis hace imposible el registro electrográfico y casi todos los animales entran en estado de mal, por lo que es preciso anestesiarnos para evitar su muerte. Veinticuatro horas después el registro electrográfico es normal en estos animales y asimismo no presentan alteraciones motrices. Este hecho aparentemente sorprendente, quizá pudiera deberse a la gran resistencia natural que ofrece el gato a desarrollar crisis convulsivas pues en otros animales como el mono, las alteraciones electroencefalográficas y motrices persisten durante períodos prolongados. Sin embargo, también puede ser que la penicilina sólo sea capaz de producir focos epileptógenos agudos.

En sus estudios referentes a los mecanismos de propagación de la descarga epiléptica, Ward,<sup>6, 8</sup> ha señalado que la actividad autosostenida sólo se propaga a través de las vías de proyección del foco epileptógeno, si bien no descarta por completo la posible asociación de un efecto de campo. En particular, este dato es de gran interés cuando se considera la propagación de las espigas hacia el hemisferio contralateral al foco primario, pues según fue visto en nuestros experimentos, la sección de las fibras transcallosas provoca la desaparición de la actividad convulsiva en dicho hemisferio. No obstante, cuando la sección del cuerpo calloso se hizo tiempo después de haberse iniciado las espigas en el foco primario, la actividad autosostenida persistió en el hemisferio contralateral a la ubicación de dicho foco. Esto significa que cuando la actividad del foco primario se propaga durante un período prolon-

gado a través de las fibras transcallosas, se modifica la actividad de la estructura homóloga contralateral y en consecuencia el foco en espejo se hace independiente. La independencia de este foco se hace evidente al apreciar que en su derivación electrográfica, persisten las espigas y la actividad autosostenida después de la extirpación del foco primario. En un intento por explicar estos hechos es importante referir la hipótesis propuesta por Wada y colaboradores.<sup>12</sup> De acuerdo con estos autores, en la propagación de la actividad convulsiva están involucradas vías de preferencia en las que participa un proceso de aprendizaje. La actividad del foco epileptógeno primario que se propaga a través de las vías aferentes, produce un bombardeo constante sobre sus áreas de proyección, hiperactivándolas, y en consecuencia se facilita la transmisión sináptica en esas mismas áreas. De tal modo se producen circuitos de baja resistencia por los que preponderantemente se derivan los impulsos nerviosos, lo cual da origen, a la actividad paroxística en dichas áreas de proyección.

Se observa también en los resultados presentados, que durante la evolución del foco primario existe una estrecha correlación entre su actividad electrográfica y la sintomatología motriz que origina, y que las alteraciones electrográficas del foco primario son muy semejantes al patrón electrográfico del foco en espejo. Sin embargo, el establecimiento de este último foco no provocó síntomas motores. Por otra parte, existe la evidencia experimental de que la aplicación local de estricnina en la

corteza sensitivo motora produce descargas de impulsos que descienden por la vía corticoespinal.<sup>13</sup> En la inyección intracortical de penicilina en el área sensitivo motora, la substancia actúa directa o indirectamente sobre todas las capas de la corteza cerebral, provoca espigas de configuración semejante a las de la estricnina y origina descargas de impulsos descendentes que viajan por la vía piramidal. Además, hemos visto

que los impulsos del foco epileptógeno primario se propagan a la estructura homóloga contralateral a través de las fibras que integran el cuerpo caloso. En el trabajo de Heimer y col.<sup>14</sup> relacionado con el sitio de terminación de las fibras transcallosas de la neocorteza, se describe que el mayor número de dichas fibras termina en las tres primeras capas de la corteza cerebral y que un número menor lo hace en las

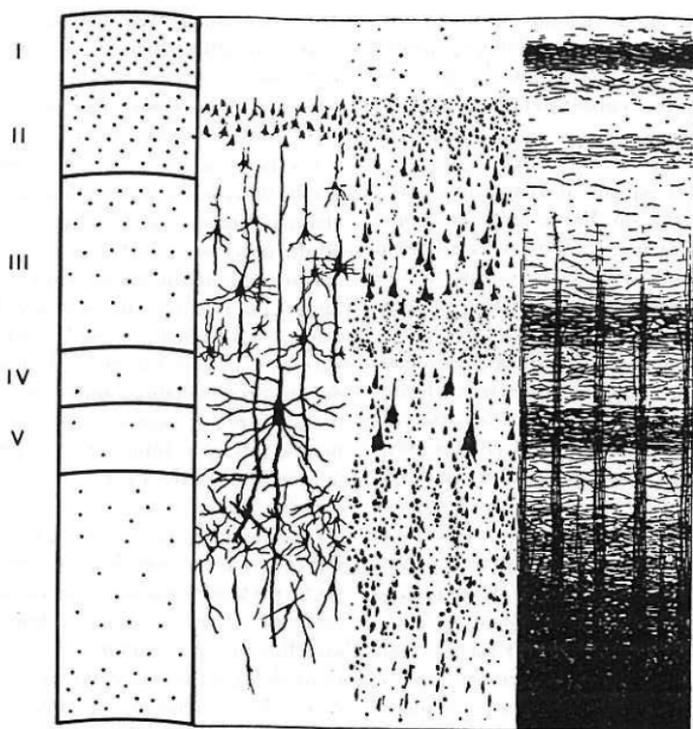


FIG. 4. Esquema de la citoarquitectura de la corteza sensitivo motora. Nótese que las células piramidales en las cuales se originan las conexiones corticoespinales que constituyen la vía piramidal están localizadas en la IV y V capas. En el esquema punteado de la izquierda está representada la densidad relativa de la terminación de las fibras transcallosas en la neocorteza. La mayor densidad corresponde a las capas I y II, es menor en la III y disminuye más aún en la IV y V.

capas más profundas. Asimismo, es un hecho bien conocido que la vía piramidal se origina en las células piramidales que están localizadas en la cuarta y quinta capas de corteza (Figura 4). A partir de estos datos es posible fundamentar una hipótesis que explique la aparente discrepancia entre la similitud de la actividad electrográfica de los focos primarios y en espejo y las manifestaciones motoras concomitantes que sólo corresponden al foco primario. Al aplicar la penicilina en la corteza cerebral esta sustancia activa en forma directa y en primer término, a las neuronas de las capas más superficiales de la corteza y de tal modo se originan las espigas en el foco primario. Al propagarse las espigas al área homotópica contralateral, lo hacen por las fibras transcalsosas que también corresponden a las capas corticales más superficiales y al activarse en el hemisferio opuesto el grupo neuronal que corresponde a la terminación de dichas fibras, se inician las espigas del foco en espejo. Posteriormente, cuando en el foco primario la penicilina activa a las células piramidales que están ubicadas en las capas profundas de la corteza, la actividad paroxística se propaga por la vía piramidal hacia los efectores musculares. Simultáneamente aparece la actividad autosostenida en la derivación de la vía piramidal perteneciente al foco primario, así como las contracciones musculares tónico clónicas que sólo se manifiestan en los segmentos contralaterales a dicho foco. Por el contrario, en el foco en espejo la actividad paroxística permanece localizada a las capas superficiales de la corteza dado que ahí ter-

minan las fibras transcalsosas. Al no ser invadidas en este caso las células piramidales, tampoco resulta afectada la vía corticoespinal del foco en espejo y en esta vía no se manifiestan los signos electrográficos y motrices de actividad paroxística. Así pues, la semejanza de las espigas en ambos focos epileptógenos se debe a que en ambos casos, dichos potenciales se originan en las capas superficiales de la corteza. Sin embargo, en uno y otro foco la actividad paroxística descendente tiene su origen en grupos neuronales distintos y por tanto su propagación hacia las áreas de proyección y otros sistemas neuronales, no es la misma.

En base a los resultados obtenidos puede decirse que el empleo de la penicilina como agente irritante para producir focos epileptógenos, constituye un procedimiento de elección para estudiar no sólo los mecanismos de origen y propagación de la actividad, paroxística, sino también el desarrollo de los procesos funcionales que determinan cambios plásticos en los sistemas neuronales que integran el patrón de la descarga convulsiva. Sin embargo, cuando hablamos de los mecanismos involucrados en la descarga convulsiva que genera la inyección de penicilina, no se pretende expresar que dichos mecanismos constituyan la totalidad de aquellos que participan en los distintos tipos de epilepsia focal y menos aún en el cuadro general de la epilepsia.

#### REFERENCIAS

1. Rosenblueth, A.; Bond, D. D. y Cannon, W. B.: *The control of clonic responses of the cerebral cortex*. Am. J. Physiol. 137: 681, 1942.

2. Moruzzi, G.: *L'épilepsie expérimentale*. París, Herman et cie., 1950.
3. Gastaut, H.: *The epilepsies*. Springfield, Charles C. Thomas, 1954.
4. Kennard, M. A.: *Effect of temporal pole ablations on epileptic tendencies of monkeys*. Neurology, 7: 404, 1957.
5. Schmidt, R. P.; Thomas, L. B. y Ward, A. A. Jr.: *The hiper-excitabile neurone. Microelectrode studies of chronic epileptic foci in monkey J*. Neurophysiol, 22: 285, 1959.
6. Ward, A. A. Jr.; McCulloch, W. S., y Kopeloff, N.: *Temporal and spatial distribution of changes during spontaneous seizures in monkey brain*. J. Neurophysiol, 11: 377, 1948.
7. Pendfield, W. y Jasper, H. H.: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, Little, Brown & Co., 1954.
8. Ward, A. A. Jr.: *Epilepsy*. Intern. Rev. Neurobiol. 3: 137, 1961.
9. Dow, R. S.; Fernández-Guardiola, A., y Manni, E.: *The production of cobalt experimental epilepsy in the rat*. Electroenceph. clin. Neurophysiol, 14: 399, 1962.
10. Escobar, A.: *Comunicación personal*.
11. Bremer, F.: *The neurophysiology problem of sleep*. En: *Brain Mechanisms and Consciousness*. Oxford, Blackwell, 1954, p. 137.
12. Wada, J. A. y Cornelius, L. R.: *Functional alterations of deep structures in cats with chronic focal cortical irritative lesions*. A.M.A. Arch. Neurol. 3: 425, 1960.
13. Whitlock, D. G.; Arduini, A. y Moruzzi, G.: *Microelectrode analysis of pyramidal system during transition from sleep to wakefulness*. J. Neurophysiol. 16: 414, 1953.
14. Heimer, L.; Ebner, F. F. y Nauta, W. J. H.: *A note on the termination of commissural fibers in the neocortex*. Brain Research 5: 171, 1967.